



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

“ACTUALIZACIÓN EN LA FABRICACIÓN DE INYECTABLES”

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

PATRICIA ZARAGOZA RODRÍGUEZ



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

VOCAL: Profesor: FRANCISCO GARCIA OLIVARES

SECRETARIO: Profesor: RAUL LUGO VILLEGAS

1er. SUPLENTE: Profesor: VERONICA ZAMORA SALAZAR

2° SUPLENTE: Profesor: IVAN ALEJANDRO FRANCO MORALES

ASESOR DEL TEMA: M.F MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

(nombre (s) y firma)

SUSTENTANTE : PATRICIA ZARAGOZA RODRIGUEZ

(nombre y firma)

DEDICO ESTE TRABAJO DE INVESTIGACION A:

Dios por darme la vida y porque que nunca me abandona.

Mis padres Luis y Maria (QEPD) quienes siempre vivirán en mi corazón, por todo su amor, cariño, comprensión y confianza que me dieron.

Mis hermanos Noé, Edith, Teresa, Abiut, Altagracia, Rony, Ma Luisa, Aurora, Joel y Bibiana por todos los momentos que hemos vivido juntos.

Mi esposo Octavio por su amor y comprensión.

Mi hijo Patricio a quién amo profundamente y espero que algún día cuando lea este trabajo se sienta muy orgulloso de su mamá Paty.

Todos mis tíos, cuñados, sobrinos incluyendo a la pequeña Sofía por ser todos y cada uno de ellos especiales para mí.

Mis amigas Osvelia, Nelia, Sandy, Elsa y Mónica por su amistad y cariño que siempre me han brindado.

CON SINCERO AGRADECIMIENTO A:

La UNAM en especial a la Facultad de Química por brindarme la oportunidad de integrarme a la vida profesional.

La profesora Ma del Socorro Alpizar Ramos por toda la ayuda, tiempo, comprensión, conocimiento y amistad que me ha brindado.

Los miembros del jurado por su tiempo y dedicación a la revisión de este trabajo.

ACTUALIZACION EN LA FABRICACION DE INYECTABLES

INDICE

	Página
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	2
<i>CAPITULO 1</i>	
DEFINICION DE INYECTABLES	3
CLASIFICACION DE INYECTABLES	3
VENTAJAS DE LOS INYECTABLES	4
DESVENTAJAS DE LOS INYECTABLES	4
VEHICULOS	5
EXCIPIENTES AGREGADOS A PRODUCTOS ESTERILES	7
VIAS DE ADMINISTRACION	10
<i>CAPITULO 2</i>	
VALIDACION DE PROCESOS ASEPTICOS	12
ANTECEDENTES Y GENERALIDADES DE VALIDACION DE PROCESOS	13
RAZONES PARA VALIDAR PROCESOS ASEPTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA	15
BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS	17
RECOMENDACIONES PARA INICIAR UNA VALIDACIÓN DE PROCESOS	20

CALIFICACIONES Y CALIBRACIONES	23
CALIFICACIÓN DE MATERIALES	25
CALIFICACIÓN DE EQUIPO	26
SISTEMAS CRITICOS	29
CALIFICACION DE INSTALACIONES (AREAS)	31
CALIFICACION DE PERSONAL	32
CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION	34
CONTENIDO DE UN PROTOCOLO DE VALIDACIÓN	36
CONTENIDO DE UN REPORTE DE VALIDACIÓN	37
DOCUMENTACION DE LA VALIDACION	38
<i>CAPITULO 3</i>	
VALIDACION DE LLENADO ASEPTICO	39
AREA ASEPTICA	41
FRECUENCIA Y NÚMERO DE LOTES	43
DURACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO	43
CLASIFICACION DE ENVASES PRIMARIOS	44
VELOCIDAD DEL LLENADO ASEPTICO	44
CONDICIONES AMBIENTALES	44
MEDIOS DE CULTIVO	44
INCUBACION E INSPECCION DE MEDIOS	45
INTERPRETACION DE RESULTADOS	46

CAPITULO 4

PROCESOS DE FABRICACIÓN DE SOLUCIONES INYECTABLES	48
ENVASES PRIMARIOS	53
AGUA	55
PIROGENOS	58
LIMPIEZA DE AREAS Y EQUIPO	61
FABRICACION DE SOLUCIONES FARMACEUTICAS	61
CONTROL AMBIENTAL	62
FILTRACION DE SOLUCIONES FARMACEUTICAS	62
ENVASADO DE SOLUCIONES FARMACEUTICAS ESTERILES	64
CONTROL ESTADISTICO DE PROCESO	65
GRAFICAS Y LMITES DE CONTROL	66
ESTERILIZACION	68
HERMETICIDAD	72
RIESGOS DE PRESENCIA DE PARTICULAS	72
ORIGEN DE PARTICULAS EXTRAÑAS	74
INSPECCION OPTICA	75
INSPECCION OPTICA MANUAL	76
VENTAJAS DE LA INSPECCION OPTICA MANUAL	78
DESVENTAJAS DE LA INSPECCIÓN OPTICA MANUAL	78
INSPECCION OPTICA AUTOMATIZADA	79
VENTAJAS DE LA INSPECCION OPTICA AUTOMATIZADA	80
DESVENTAJAS DE LA INSPECCION OPTICA AUTOMATIZADA	81

ETIQUETADO Y ACONDICIONADO	82
CONCLUSIONES	85
REFERENCIAS	87

DIAGRAMAS

	Página
COSTOS DE CALIDAD	17
ETAPAS PARA UN PROCESO VALIDADO	22
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE UN INYECTABLE	24
ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN AMPOLLETAS DE VIDRIO ABIERTAS	49
ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN AMPOLLETAS DE VIDRIO CERRADAS	50
ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN AMPOLLETAS DE PLASTICO	51
ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN FRASCOS DE VIDRIO	52
GRAFICA DE CONTROL DE PROCESO	66
INSPECCION OPTICA	77

ABREVIATURAS

GMP's	Buenas Prácticas de Manufactura
S.S	Secretaria de salud
FDA	Food and Drugs Administration
CTC	Control Total de Calidad
mL	Mililitros
°C	Grados centígrados
Psig	Libras por pulgada cuadrada
UV	Ultravioleta
in Hg	Pulgadas de mercurio
PNO's	Procedimiento normalizado de operación
IV	Intravenosa
IM	Intramuscular
IA	Intraarticular
IL	Intralesional

INTRODUCCION

Los productos parenterales deben de estar libres de microorganismos, ya que se aplican a través de la piel y membranas mucosas del cuerpo. Se administran en pequeños o grandes volúmenes y en cualquiera de los casos, la forma farmacéutica es importante para obtener una calidad adecuada del producto. Por lo que se deben fabricar meticulosamente con métodos diseñados para garantizar el cumplimiento de los requisitos establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente en lo referente a la esterilidad, pirógenos, partículas y otros contaminantes.

En la industria farmacéutica los responsables de la generación de este tipo de productos son desarrollo, producción, aseguramiento de calidad y control de calidad teniendo mayor impacto en producción por lo que es indispensable capacitar al personal.

Para la fabricación de productos estériles es requisito indispensable contar con procesos validados ya que de esta manera se garantiza la calidad de los productos.

Las Buenas Prácticas de Fabricación requieren que cada envase se sujete a una inspección física individual y que cada envase cuyo contenido muestre evidencia de contaminación con partículas visibles sea rechazado (6).

OBJETIVOS

1. Proporcionar al estudiante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo una guía para conocer los procesos de fabricación así como también los requisitos que se tienen que considerar en la industria farmacéutica para la fabricación de soluciones inyectables de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación.
2. Conocer la importancia de la validación de procesos y de llenado aséptico para la fabricación de soluciones inyectables.

CAPITULO 1

DEFINICION DE INYECTABLES

Son soluciones farmacéuticas estériles que contienen uno o más principios activos (6).

CLASIFICACION DE INYECTABLES

Las preparaciones inyectables se fabrican por diversos procedimientos, diseñados para asegurar que se cumplan con los requerimientos de esterilidad, ausencia de pirógenos, y partículas.

Las preparaciones inyectables se clasifican en: suspensiones, soluciones y emulsiones.

Las **SUSPENSIONES** son sistemas dispersos donde el o los principios activos están dispersados en un vehículo (normalmente acuoso) y en el que son insolubles. Las suspensiones inyectables son, en general, de fase líquida acuosa, aunque esta fase dispersante puede ser también un aceite vegetal.

Esta forma se prefiere cuando el principio activo es insoluble en solución acuosa y la utilización de un vehículo no acuoso pueda presentar más inconvenientes que ventajas. Estas preparaciones están destinadas a las vías intramuscular y subcutánea (25).

Las **SOLUCIONES** son aquellas que están compuestas por disolución del o los principios activos o aditivos en agua u otro disolvente acuoso u oleoso.

Las **EMULSIONES** son las que presentan un sistema homogéneo generalmente constituido por dos líquidos no miscibles entre sí, en el que la fase dispersa esta compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en el que son inmiscibles. Las emulsiones inyectables no deben de presentar separación de fases.

La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continúa. Existen emulsiones del tipo agua/aceite o aceite/agua que se pueden presentar como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en cualquiera de las fases.

Los **SÓLIDOS SECOS** son los principios activos y aditivos finamente molidos, mezclados y estériles para asegurar su homogeneidad, acondicionadas en sus recipientes definitivos y que han de ser disueltos justo antes de su empleo (6, 25).

VENTAJAS DE LOS INYECTABLES

- Producen efecto terapéutico inmediato.
- Se administran cuando no es posible por vía oral por inconsciencia o falta de cooperación del paciente.
- En el caso de que el fármaco no se absorba por las mucosas gástrica o intestinal.
- Cuando la administración oral se ve imposibilitada por vómitos u obstrucción intestinal.
- La respuesta terapéutica de un medicamento se controla fácilmente con su administración parenteral.

DESVENTAJAS DE LOS INYECTABLES

- Es la forma farmacéutica que requiere condiciones de asepsia para la fabricación.
- El factor dolor real o psicológico.
- Se requiere de condiciones de asepsia al ser aplicada.
- Es necesario contar con dispositivos para manejar y administrar de manera segura estos productos. Además del personal capacitado para su aplicación.

- Dificultad para corregir un error que pueda cometerse al aplicar (4, 5, 6, 25).

VEHICULOS

El componente que se encuentra presente en mayor proporción es el vehículo. En condiciones normales, un vehículo carece de actividad terapéutica. Sin embargo, es de gran importancia en la forma farmacéutica porque presenta la forma activa del compuesto a los tejidos corporales para su absorción. El vehículo o disolvente principal para la fabricación de soluciones inyectables es el agua, debido a su característica de elemento fisiológico. Sin embargo, puede ser necesario utilizar otros disolventes para administrar principios activos poco solubles en soluciones acuosas, principios activos inestables en medios acuosos o para obtener un efecto prolongado (4, 5, 25).

Vehículos no acuosos

Estos vehículos deben ser no tóxicos, irritantes y no ejercer ningún efecto adverso sobre alguno de los componentes de la formulación. Entre las propiedades de los vehículos no acuosos destacan:

Solubilidad y miscibilidad esta característica influye sobre la difusión y, en consecuencia, sobre la rapidez de acción del principio activo.

Viscosidad ciertos disolventes son muy viscosos, hacen la inyección más dolorosa y la difusión del principio activo es más lenta. Esto último es una ventaja cuando se desea una acción prolongada del medicamento.

Pureza los disolventes no acuosos tienen la ventaja de ser menos contaminables por microorganismos que el agua, pero desde el punto de vista químico, en los productos de síntesis es necesario comprobar la ausencia de productos derivados del método de obtención, que pueden ser potencialmente tóxicos.

Inocuidad este es el problema más importante de los disolventes no acuosos. En principio un disolvente debiera ser atóxico y carente de acción fisiológica propia. Sin embargo, con excepción del agua ningún disolvente cumple todas las condiciones previas.

Vehículos no acuosos miscibles con el agua

Etanol. Mejora la solubilidad de muchos fármacos y favorece la conservación de los inyectables al tener acción bactericida. A pequeñas dosis no es tóxico; sin embargo la inyección de un preparado con etanol es dolorosa.

Propilenglicol. Se utiliza como disolventes de principios activos insolubles o inestables en solución acuosa y posee acción bactericida similar al etanol. Se pueden utilizar en preparaciones destinadas a las vías subcutáneas e intramusculares (aunque se inyectaran muy lentamente). La inyección de un preparado con propilenglicol provoca sensación de quemazón.

Polietilenglicol. Favorece la solubilidad y estabilidad de diferentes principios activos. Para la formulación de soluciones inyectables se utilizan polietilenglicoles de peso molecular inferior a 600. El más utilizado es PEG 300 que es un líquido incoloro, de olor débil, ligeramente viscoso, higroscópico y miscible con agua. También suelen utilizarse el PEG 200, PEG 400 y el PEG 600 hasta una concentración próxima al 50%.

Glicerol. Comúnmente llamado "glicerina". El glicerol tiene un alto poder disolvente. Al ser inyectado, ejerce cierta acción irritante, por lo que se recomienda no sobrepasar el 5% en preparaciones para vía intravenosa y el 30% para vía intramuscular.

Vehículos no acuosos liposolubles

De este grupo hay que mencionar los siguientes:

Aceites. Son de origen vegetal, son inodoros o prácticamente inodoros, y se emplean en la formulación de inyectables, los más utilizados son el aceite de oliva, el de soja, el de algodón y el de sesamo, se requieren neutros, no estar oxidados y cumplir con las especificaciones. Tienen la ventaja de no ser tóxicos, pero al ser más viscosos que otros disolventes aumentan el dolor

causado por la inyección. Normalmente se utiliza en formulaciones inyectables destinadas a las vías intramusculares y subcutáneas (25, 26).

EXCIPIENTES AGREGADOS A PRODUCTOS ESTERILES

La incorporación de excipientes o aditivos a las formulaciones inyectables debe responder a la necesidad o al propósito de mejorar su estabilidad o su seguridad. En las concentraciones utilizadas no deben interferir en la eficacia terapéutica del fármaco ni con la valoración del principio activo. Por tanto el empleo de cualquier excipiente debe responder a una función clara y justificada.

En todos los casos, han de ser atóxicos y no irritantes en la cantidad administrada, permanecer inalterados, no ser incompatibles con otros componentes de la misma formulación, por ello la selección de estos excipientes es esencial y se valorará su efecto sobre el conjunto de la formulación. Los principales son los siguientes: cosolventes, reguladores de pH, conservadores antimicrobianos, antioxidantes, y otros componentes con propósitos especializados.

A continuación se dan algunos ejemplos de sustancias adicionadas a los productos estériles.

Cosolventes estos facilitan la disolución del principio activo, utilizando para ello algunos disolventes no acuosos, miscibles con el agua, descritos anteriormente

Excipiente	Rango de concentración %
Alcohol etílico	0.61 – 49.0

Propilenglicol	0.2 – 50.0
Polietilenglicol 300	0.01 – 50.0
Dimetilacetamida	0.01
Glicerina	14.6 - 25
o diversos tensoactivos	
Polisorbato 20	0.01
Polisorbato 40	0.05
Polisorbato 80	0.04 – 4.0

Reguladores de pH estos excipientes sirven para aproximar el pH de la solución inyectable a un valor fisiológico requerido en la formulación o para aumentar la estabilidad del principio activo, los cambios de pH pueden ocurrir durante el almacenaje como resultado de la interacción de los componentes del vidrio, plástico o goma con el producto o reacciones propias del producto. Tienen la capacidad de mantener el pH del producto; pero no afectan los fluidos corporales. Estos deben seleccionarse considerando su efecto y concentración sobre el producto final, los más utilizados son:

Excipiente	Rango de concentración %
Ácido acético	0.22%
Ácido cítrico	0.5
Ácido láctico	0.1
Ácido maleíco	1.6
Fosfato de potasio	0.1
Fosfato monobásico de sodio	1.7
Fosfato dibásico de sodio	0.71
Acetato de sodio	0.8

Bicarbonato de sodio	0.005
Carbonato de sodio	0.06
Citrato de sodio	4.0
Tartrato de sodio	1.2
Ácido tartárico	0.65

Es importante recordar que el pH de una solución se modifica durante la filtración o la esterilización por calor, por lo que es necesario medir el pH antes o después de realizada una de las dos operaciones (10, 25).

Agentes contribuidores de isotonicidad las preparaciones inyectables deben poseer, en la medida de lo posible la misma presión osmótica que los fluidos corporales. Esta característica de tener una presión osmótica próxima a la del plasma sanguíneo es particularmente importante para las soluciones intravenosas. Los términos “isotonia” o “solución isotónica” significan compatibilidad fisiológica reducen el dolor de las inyecciones en áreas de terminaciones nerviosas. Los reguladores de pH tienen este efecto además de ser estabilizadores de pH (10, 25).

Conservadores antimicrobianos aunque los inyectables deben de cumplir con el requisito de esterilidad hasta el momento de ser utilizados, a veces es necesario añadir conservadores antimicrobianos, que impidan el desarrollo de microorganismos. El único objetivo de estos es garantizar la seguridad y estabilidad del producto, y siempre será la mínima cantidad que permita cumplir con este objetivo.

La elección del antimicrobiano ideal exige tener en cuenta el tipo de producto, su uso, las características de la formulación y su capacidad. El conservador ideal debe de reunir los siguientes requisitos:

Ser estable y efectivo en un amplio intervalo de pH, ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y sus envases, no afectar a las propiedades físicas de la solución (color, olor, viscosidad) inactivar los microorganismos lo más rápidamente posible para evitar la adaptación microbiológica, ser seguro en su uso: no tóxico, no irritante y no sensibilizante.

Los más utilizados son:

Excipiente	Rango de concentración %
Alcohol bencílico	0.5 – 10.0
Clorobutanol	0.25 -0.5
Clorocresol	0.01
Cresol	0.3
Etanol	0.61 – 49.0
Butilparabeno	0.015
Metacresol	0.1 – 0.25
Metilparabeno	0.01 – 0.18

Antioxidantes la autooxidación es espontánea bajo la influencia inicial del oxígeno atmosférico, aunque también contribuyen la temperatura, la luz, y la presencia de elementos metálicos este proceso afecta a muchos principios activos susceptibles a la oxidación, particularmente cuando son sometidos a la esterilización terminal.

Para prevenir este proceso y aumentar la estabilidad de la solución inyectable se utilizan antioxidantes que son capaces de reaccionar con uno o más componentes de la reacción en cadena y retrasar, de esta manera su progreso. Los más utilizados son:

Excipiente	Rango de concentración %
Butilhidroxianisol	0.02
Butilhidroxitolueno	0.01
Ácido ascórbico	0.01 – 0.5
Sulfitos	0.2
Etilendiaminotetraacético (EDTA)	0.01 – 0.5

VIAS DE ADMINISTRACION

Las tres principales vías de administración más utilizadas para los productos parenterales son: intravenosa, intramuscular y subcutánea.

- **Intravenosa** Esta vía se emplea para reemplazo de líquidos y nutrientes, los fármacos así administrados producen un efecto terapéutico muy rápido en comparación con el de otras vías de administración. Esto es posible porque el fármaco es administrado directamente en el torrente circulatorio, además, esto permite obtener niveles plasmáticos con una rapidez imposible de obtener por otras vías. Sin embargo, una vez que el fármaco se ha administrado por esta vía, no puede ser retirado y, en caso de reacción adversa, no es posible eliminarlo fácilmente de la circulación. Las venas de la región antecubital (situada frente al codo) son las que generalmente se seleccionan para la inyección intravenosa. En esta región las venas son anchas superficiales y fáciles de ver e inyectar.

Por esta vía, la inyección debe hacerse lentamente para que las soluciones sean diluidas por el flujo sanguíneo. Esta es la vía más utilizada a nivel hospitalario, los volúmenes de inyección son muy variados. Hay restricciones para líquidos, aproximadamente 3L al día para adultos y menores para niños. La velocidad de flujo se reduce según el tamaño de la vena elegida para la administración.

- **Intramuscular** Área de inyección masa muscular deltoides (en brazo) glúteo mayor (en glúteo) vasto lateral (en parte superior de la pierna). El volumen administrado está limitado por la masa del músculo inyectado. En adultos es posible inyectar hasta 2 mL en el brazo y hasta 5 mL en el glúteo. En infantes pequeños, el músculo recomendado es el vasto lateral, porque es el que tiene mayor masa en menores de 3 años y está libre de nervios y vasos importantes para niños de 3 años el volumen máximo es de 1 mL.

Las preparaciones destinadas a la vía intramuscular son soluciones (acuosas u oleosas), emulsiones o suspensiones. El efecto terapéutico de una inyección intramuscular es menos rápido pero más prolongado comparado con la administración intravenosa.

- **Subcutánea** La inyección se efectúa generalmente en el tejido subcutáneo, entre la dermis y el músculo. Esta vía se utiliza para la aplicación de fármacos de pequeños volúmenes (alrededor de 1.0 -1.5 mL).

La insulina así como algunas vacunas son administradas por esta vía.

Por otra parte, existen otras vías menos utilizadas y que se reservan para patologías especiales o para obtener efectos muy localizados así, por ejemplo, se utiliza la vía intradérmica (en la dermis de la piel), la intraarterial (en la arteria que irriga un órgano), la intraarticular (en el saco sinovial de una articulación), la intraespinal (en la médula espinal), la intracardiaca (en el músculo cardiaco), la intrapleural (en la pleura), la epidural (en el espacio epidural de la médula espinal) y la intratecal (25).

CAPITULO 2

VALIDACION DE PROCESOS ASEPTICOS

INTRODUCCION

Desde 1970 el concepto de validación ha sido sin duda una de las aportaciones más importantes en las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's), e implica poner a prueba un método, proceso u operación para determinar, mediante una evidencia documentada, su confiabilidad.

No obstante, si en cualquier otra industria se desarrolla una metodología específica para un proceso en particular, éste debe ser validado. De hecho la gran mayoría de las empresas internacionales lo están estableciendo como un requerimiento (1, 9, 12).

La validación forma parte del sistema de garantía de calidad y permite asegurar, por una parte la fiabilidad y reproducibilidad de cualquier proceso, procedimiento, equipo y metodología empleados en la fabricación y control de un medicamento, y por otra parte, la obtención de la calidad definida para ese medicamento.

La definición de la calidad de un medicamento se hace a diferentes niveles: investigación, desarrollo, producción y control de producto terminado.

A la obtención de la calidad de un producto se contribuye con la validación de los métodos, sistemas y tecnologías que intervienen en el proceso de fabricación y control. La calificación es un requisito necesario cuando se habla de validación (25).

La validación de un proceso es el mecanismo o sistema usado por el fabricante para planear, obtener, registrar e interpretar datos. Para realizarla se requiere formar un equipo multifuncional de diferentes departamentos (Aseguramiento de Calidad, Ingeniería, Producción, Control de Calidad, Servicios Técnicos). Se requiere de un informe final, que presente todos los protocolos y resultados obtenidos. Con la validación se logra reducir desviaciones, reproceso, o destrucciones

de producto. Lo importante es demostrar, con un alto grado de garantía, que el producto se fabrica de acuerdo con sus atributos de calidad, antes de que el lote sea puesto en el mercado.

ANTECEDENTES Y GENERALIDADES DE VALIDACION DE PROCESOS

El avance de la tecnología ha obligado a la industria Farmacéutica a mejorar los procesos productivos utilizando técnicas y procedimientos validados.

En la década de los 70's las revisiones de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's Good Manufacturing Practice), propuestas por la Food and Drugs Administration (FDA), mencionan por primera vez el término **VALIDACION** enfocado a procesos de esterilización, siendo hasta 1987 cuando se publica la Guía sobre Principios Generales de Validación de Procesos.

El término **Validación** se define como "un método científico que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad y efectividad de cualquier operación o proceso".

Por otra parte, la Guía de Validación de la FDA, define la **Validación de Proceso** como: el establecer la evidencia documentada que nos proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico, será capaz de producir consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados (1, 7).

TIPOS DE VALIDACION

Dentro del proceso de validación existen tres tipos que dependen de las circunstancias en que se lleven a cabo:

- A) **Validación Prospectiva**.- Es la evidencia documentada de que un proceso hace lo que se supone debe de hacer, basándose en un protocolo preelaborado, antes de fabricar un producto totalmente nuevo o cuando existan cambios en los procesos de fabricación que afecten al producto tales como identidad o uniformidad.

- B) **Validación Concurrente.**- Es aquella que se realiza exclusivamente para procesos esporádicos de producción, que están bajo control con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.
- C) **Validación Retrospectiva.**- Es aquella que se basa en la revisión y análisis de la información histórica de un proceso, o bien cuando los procesos han sido utilizados sin cambios por un período de tiempo, y existen datos acumulados suficientes para evaluar la efectividad del proceso, mediante el análisis estadístico que establecerá la variabilidad y validez del mismo. Estos estudios de validación retrospectiva proporcionan la seguridad de que los lotes anteriormente fabricados eran de calidad aceptable.
- D) **Revalidación.**- Es la repetición del proceso de Validación ó de una parte específica de éste.

La frecuencia de la revalidación dependerá de los cambios realizados y cómo afectan a cada uno de los diferentes aspectos de producción que se han validado previamente.

Una revalidación debe realizarse como consecuencia de un cambio significativo del equipo o proceso, o simplemente ser parte de un programa periódico para mantener el proceso funcionando de manera aceptable.

Una revalidación debe hacerse antes de utilizar el equipo o proceso nuevos o modificados para una producción normal.

Al igual que con las validaciones originales las revalidaciones deben estar amparadas con protocolos y reportes por escrito (1, 2, 9, 25).

RAZONES PARA VALIDAR PROCESOS ASEPTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Al hablar de **validación** estamos hablando de Calidad, la cual es indispensable que se cumpla para poder decir que un método, proceso u operación esta validado (1).

A continuación se darán algunos conceptos relacionados con la calidad y su importancia dentro de la industria.

Calidad es el conjunto de características que debe reunir un producto o servicio, para satisfacer plenamente al consumidor o cliente, por lo tanto lo hace ser el mejor al más bajo costo.

Por otra parte también se habla de **Control Total de Calidad (CTC)**, que es una función dentro de la empresa, cuyo objetivo es que el producto se diseñe, fabrique, acondicione, empaque y distribuya en las mejores condiciones y empleando los mejores insumos para obtener mejor calidad a través de todo el proceso. El CTC inicia desde que se planea la producción de un determinado producto, en base a estudios de mercado, y termina hasta que llega al consumidor y le satisface plenamente.

El Control Total de Calidad es un sistema efectivo de los esfuerzos de varios departamentos en una empresa para la integración del desarrollo, del mantenimiento y de la superación de la

calidad con el fin de hacer posible la mercadotecnia, ingeniería, fabricación y servicio, a satisfacción total del consumidor y al costo más económico (15).

Para asegurar que estos conceptos de calidad se lleven a cabo correctamente, se han creado guías y regulaciones que indican cómo, cuándo y quién debe llevarlas a cabo, tal es el caso de las (GMP's Good Manufacturing Practice) cuya definición es: " el conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso".

En la actualidad hay tendencia de considerar las GMP's no como una colección de reglas o instrucciones que hay que cumplir, sino como una actitud de gerentes, supervisores y empleados con respecto a que, los productos deben ser elaborados, acondicionados y distribuidos en las mejores condiciones de espacio, equipo, procedimientos y métodos de control de calidad; para que de ésta forma cumplan con los requerimientos de seguridad y calidad que deben tener.

Los puntos más importantes que marcan las GMP's relacionados con la Validación de Procesos son:

- 1) La Validación de proceso debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del producto.
- 2) En circunstancias excepcionales puede ser necesario validar los procesos durante la producción de rutina, debe quedar documentado y los lotes fabricados podrán ser liberados individualmente si cumplen con las especificaciones.
- 3) Tres lotes consecutivos son necesarios para considerar validado el proceso.
- 4) Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.

5) Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben de haber sido calificados y los métodos analíticos deben estar validados.

6) El personal que participe en las actividades de validación debe haber sido capacitado y calificado. (1, 2, 9, 11).

BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN DE PROCESOS

La Calidad de un producto la determina el cliente, no el ingeniero ni mercadotecnia ni la gerencia general. Los beneficios que se obtienen como resultado de la Validación de Procesos en la Industria farmacéutica son entre otros: Reducción de Costos de Calidad y el Aseguramiento de la Calidad.

Que son los Costos de Calidad? Son todos aquellos costos necesarios y evitables, para lograr que las cosas se realicen correctamente, esto incluye el costo de corregir lo que se hizo mal. Son los costos precisos para lograr y mantener un nivel óptimo de calidad y se clasifican en cuatro categorías: Costos de prevención, costos de evaluación, costos de fallas internas y costos de fallas externas (15,16).

COSTOS DE CALIDAD

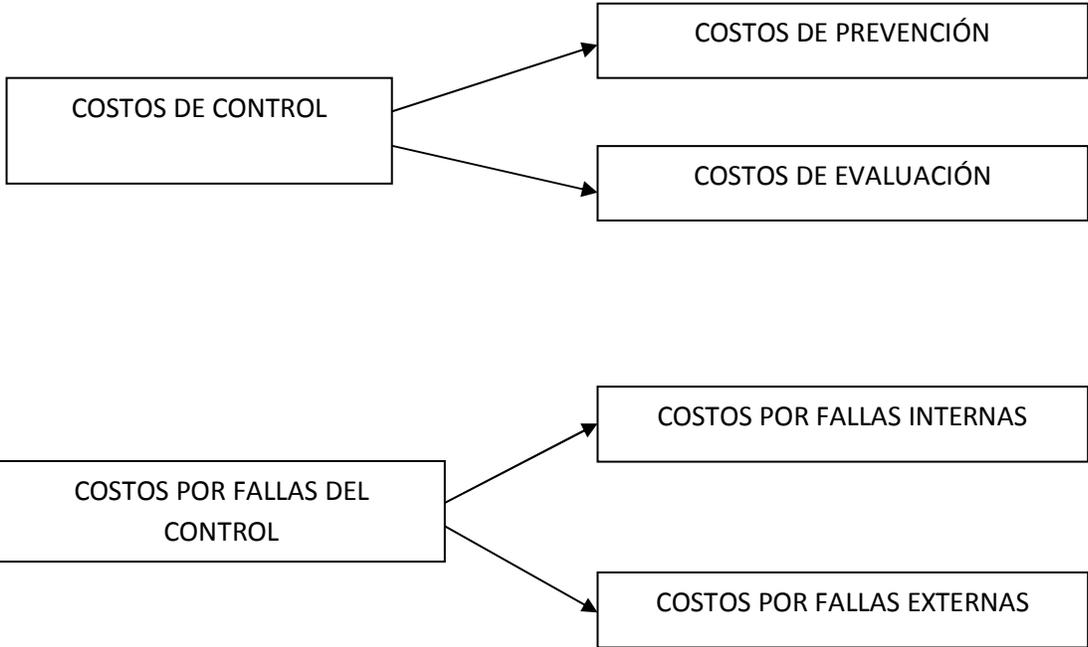


Fig. 1 El costo de la calidad (15)

Costos de prevención: evitan que ocurran defectos e inconformidades incluyen la planeación de la calidad que representa los costos relacionados con el tiempo que todo el personal invierte, control de procesos comprende los costos de los análisis de los procesos de fabricación, capacitación del personal de las diferentes áreas y costos administrativos.

Costos de evaluación: son los costos de averiguar si las cosas están mal, incluyen áreas de costo como: inspección de procesos, pruebas, comprobación de mano de obra, investigaciones externas, auditoría de calidad.

Costos por fallas: son los causados por los materiales y productos que no satisfacen los requisitos de calidad, se dividen en dos categorías: Costos por fallas internas y costos por fallas externas.

Costos por fallas internas: son los costos de defectos de producto dentro de la compañía, incluyen desperdicios, reproceso, costos adicionales de los materiales cuando estos son rechazados.

Costos por fallas externas: son los costos de defectos de producto fuera de la compañía, incluyen quejas dentro de la garantía son las quejas específicas, reparación o sustitución, quejas fuera de la garantía son los costos aceptados después del vencimiento de la garantía, responsabilidad legal del producto son los juicios o demandas por fallas en la calidad y retiro del producto.

Una vez que los costos de la calidad han sido determinados y estructurados, es necesario analizarlos como una base para tomar la acción conveniente (15, 16).

Aseguramiento de la Calidad.

Son todas aquellas acciones planeadas y sistemáticas necesarias para proporcionar la confianza adecuada de que el producto o servicio va a satisfacer los requerimientos de calidad.

La validación es una herramienta del Aseguramiento de la Calidad, tiene como principio, que cada etapa del proceso de fabricación debe ser controlada, para que el producto final cuente con todas las características de calidad requeridas.

En otras palabras la Validación y Control del Proceso son el corazón de las GMP's. Si el proceso no ha sido validado ni controlado será imposible producir consistentemente productos de calidad.

La determinación de la Calidad se extiende a lo largo de una línea continua que va desde los proveedores de materiales hasta el cliente final que recibe el producto o servicio terminado, no se puede lograr en la inspección, diseño de producto, capacitación de los operadores, o el análisis estadístico por muy importantes que sean cada uno de éstos.

El Aseguramiento y mejoramiento de la calidad tiene beneficios que van más allá de ahorros en costos: ayudan a ampliar la participación de la empresa en el mercado, impulsar las ventas y justificar mayores márgenes de ganancias, y más aún, puede proteger los empleos existentes a la vez que crear nuevos empleos (15, 16).

RECOMENDACIONES PARA INICIAR UNA VALIDACIÓN DE PROCESOS

Para introducir el concepto de Validación de Procesos en una organización, es necesario que se establezca una política y filosofía a seguir, es decir, debe ser conocido por todos aquellos que laboren dentro de la misma desde el director general hasta los operadores, de éste modo se asegurará que todos hablarán del tema en el mismo lenguaje y tendrán los mismos objetivos.

La Validación de Procesos requiere de un trabajo en conjunto, por lo que es recomendable crear un *Departamento de Validación* el cual asumirá los compromisos de la misma.

Dentro de sus principales funciones se encuentran:

- 1) Establecer la política de validación así como su organización. Mediante la adecuada información y capacitación a todo el personal de la empresa sobre la validación de Procesos, se pretenderá establecer los lineamientos generales a seguir para que todos tengan conocimiento de ¿qué es la validación de procesos? ¿qué personas estarán directamente involucradas? ¿cuál será la función de cada una de ellas? y ¿qué beneficios se obtendrán con este proyecto?
- 2) Establecer un plan maestro de validación.
- 3) Establecer por escrito un protocolo de validación, es el documento que indica como se realizará la validación, incluyendo parámetros de prueba, características del producto, equipo de fabricación, cómo se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados.
- 4) Dividir los procesos por validar en sus etapas críticas desde las materias primas, los sistemas relacionados hasta el análisis del producto terminado, lo que nos lleva al concepto de Validación Total del Proceso.
- 5) Documentar correctamente cada uno de los procedimientos involucrados en la validación de procesos, es decir, calificación de personal, calificación de áreas, equipos y servicios, calibración de instrumentos, entre otros.

6) Establecer prioridades para iniciar una validación, para lo cual se deben tomar en cuenta varios aspectos de los productos y sus procesos y así poder decidir cual validar en primer lugar:

a) Los productos que tengan mayores ventas y se fabriquen con mayor frecuencia.

b) Procesos de fabricación de nuevos productos, para asegurar la calidad desde su etapa de diseño.

c) Validar procesos de manera simultánea. Aquellos procesos de fabricación que sean similares.

Se pueden validar en conjunto y al final hacer los ajustes necesarios de acuerdo a las características de cada producto en particular.

7) Crear sistemas de revalidación oportuna. Se puede revalidar un proceso como parte de un programa periódico establecido previamente o cuando se de un cambio en el equipo, proceso, materia prima o material de empaque.

8) Estas recomendaciones pueden ser ajustadas a las necesidades de cada empresa en base a la línea de productos que fabriquen; esto implica costos, además de gastos adicionales y un esfuerzo multidisciplinario; sin embargo, los beneficios a mediano y largo plazo pueden ser muy substanciales, sin olvidar que cualquier trabajo que se realice con el objeto de conseguir máxima calidad vale mucho más de lo que puede costar (1, 2, 3, 9, 12).

ETAPAS PARA UN PROCESO VALIDADO

INYECTABLES

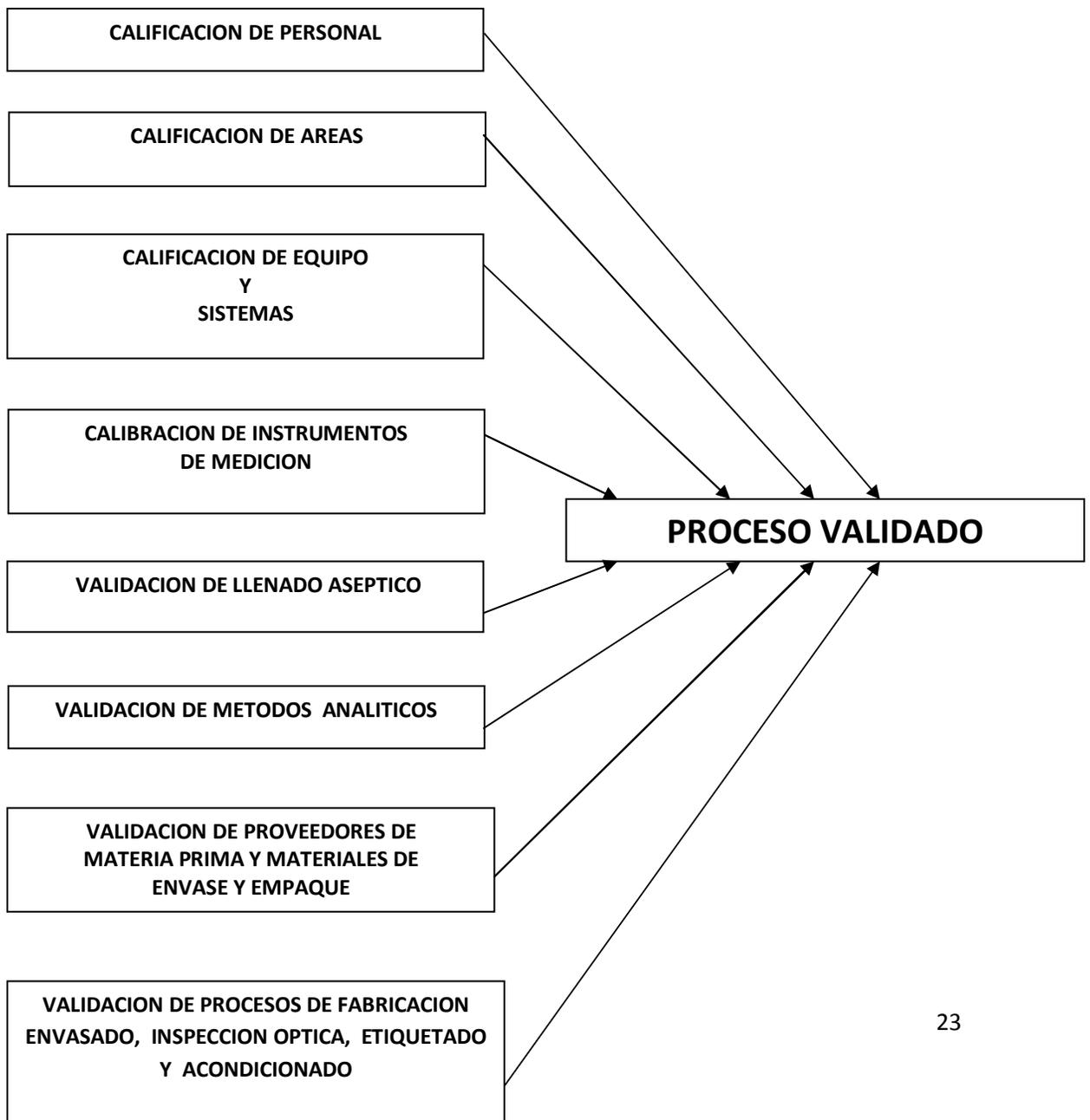


Fig. 2 Etapas para un proceso validado inyectables (PZR)

CALIFICACIONES Y CALIBRACIONES

Antes de iniciar una validación de Procesos es necesario calificar cada uno de los elementos involucrados tales como materiales, equipo, servicios auxiliares, instalaciones y personal, así como la calibración de los instrumentos de medición, ya que todos ellos influyen directamente en la calidad de los productos (14).

Calificar: es la demostración documentada de que un equipo y/o sistema opera consistentemente dentro de límites preestablecidos para un proceso.

Calificación de Diseño: a la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.

Calificación de instalación: a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo instalados o modificados, cumplen con el diseño apropiado aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

Calificación de operación: a la verificación documentada de que las instalaciones sistemas y equipo instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados.

Calificación de desempeño: a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, conectados juntos, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y la especificación del producto aprobados (11).

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CALIDAD DE UN INYECTABLE

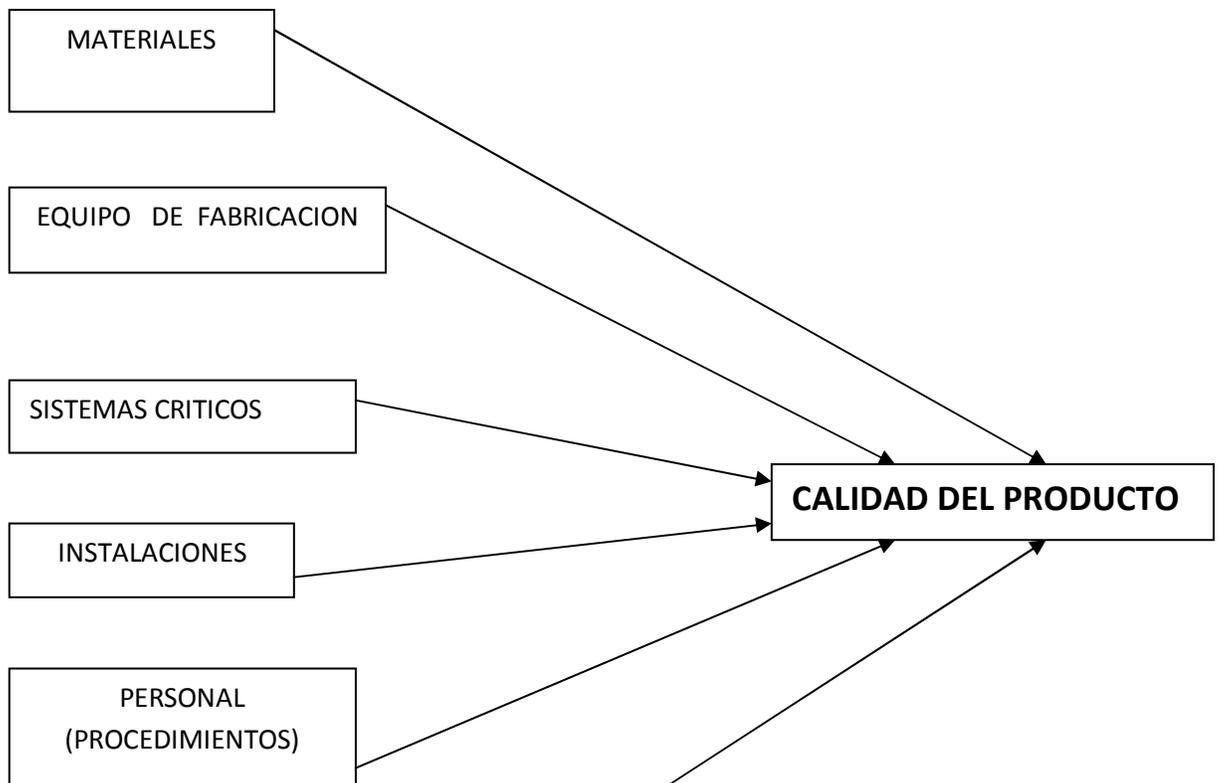


Fig. 3 Factores que influyen en la calidad de un inyectable (PZR)

CALIFICACIÓN DE MATERIALES

La calificación de los materiales está en función de las exigencias de calidad. La variabilidad de toda la materia prima y material de empaque debe estar dentro de límites previamente establecidos.

Al calificar un material es necesario tomar en cuenta los siguientes aspectos:

- 1) Debe existir un sistema que garantice que todos los proveedores han sido evaluados antes de ser aprobados o incluidos en la lista de proveedores éstos deben ser confiables, ya que cuando se presentan variaciones entre proveedores del mismo material, lotes del mismo proveedor o dentro del mismo lote, se afecta en forma adversa la calidad de los productos.
- 2) Es común contar con más de un proveedor en la Industria Farmacéutica para un mismo material, los materiales proporcionados deben cumplir con las especificaciones requeridas.

3) Una vez que un nuevo proveedor es calificado y evaluado, está obligado a entregar un certificado de análisis del material (1, 11).

CALIFICACIÓN DE EQUIPO

La calidad de los productos depende de las características del equipo empleado en su fabricación, el cual debe estar debidamente calificado en función de las especificaciones del proveedor.

Equipo de Proceso: es el que se usa para la **fabricación de productos** e incluye tanques con o sin chaqueta, llenadoras de líquidos, revisadoras de ampollitas, hornos, autoclaves, etiquetadoras, encartonadoras, codificadoras, bandas transportadoras entre otros.

Servicios Auxiliares: es aquél que sirve para proporcionar a la planta productiva los servicios indispensables para operar correctamente, tales como abastecimiento de agua potable, agua destilada, agua caliente y fría, vacío, aire, gas, vapor y electricidad, deben instalarse de manera que se facilite su mantenimiento, la reparación, el uso adecuado durante el trabajo y la posibilidad de adaptarlos a modificaciones eventuales.

Todo equipo de proceso deberá cumplir con los siguientes requerimientos:

- a) Operador responsable.
- b) Debe estar calificado.
- c) Realice la función a la que está destinado.
- d) Descripción de los métodos de limpieza.
- e) Descripción de los métodos de armado y operación.
- f) Debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se este utilizando.

Todo equipo que se utilice para la producción, acondicionamiento y almacenamiento de un producto debe estar diseñado y cumplir con las características de calidad necesarias y estar localizado de manera que permita su instalación, operación, limpieza, mantenimiento y calificación.

Al diseñar e instalar un equipo deben tomarse en cuenta los aspectos de manejo, operación y limpieza del mismo. Los sistemas de control deben ser los requeridos para su correcta operación, estar en lugares accesibles y correspondientes con la clase de área en la que será operado.

Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

- No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales y personal.

- Se asegure el orden durante los procesos y se minimice el riesgo de errores o desviaciones del proceso.
- Permita su limpieza y la del área donde se encuentra y no interfiera con otras operaciones del proceso.
- Este físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar congestión de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.
- El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza y mantenimiento.

Tanque de fabricación de soluciones inyectables

a) Construcción.

El diseño, material de construcción y características deben ser adecuados al tipo de proceso para el que se va a emplear. Debe tener el tamaño adecuado al lote estándar de producción, ser de acero inoxidable, los empaques deben evitar el ataque de los líquidos del proceso, estar provisto de agitador de velocidad fija o variable, con tapa hermética, válvula de entrada y salida, sistema de calentamiento y enfriamiento (27).

b) Instalación.

El tanque de fabricación debe estar fijo al piso, dejando suficiente espacio a su alrededor para facilitar su limpieza, operación y mantenimiento (27).

c) Fácil limpieza.

Las superficies del tanque deben ser, lisas sin esquinas ni dobleces donde pueda quedar algún residuo de producto. Deberán existir procedimientos normalizados de operación para realizar la limpieza del equipo instalado que se emplee en la fabricación de productos farmacéuticos. Estos procedimientos deberán indicar la frecuencia con que se debe efectuar la limpieza (27).

Actualmente la Industria Farmacéutica se enfrenta a la problemática de tener que disminuir sus costos conservando la calidad, esto hace que tenga la necesidad de usar equipo de proceso, llenado y empaque de alta velocidad, que es más sofisticado y exige materia prima y material de empaque y acondicionamiento que cumpla con especificaciones de calidad más estrictas, con lo cual no se permiten interrupciones en las operaciones de las máquinas, ya que esto origina mermas y reprocesos costosos e innecesarios (1, 11).

SISTEMAS CRITICOS

Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos o productos (11).

Para la fabricación de las soluciones inyectables los sistemas críticos que se deben de controlar por ser los más importantes son: el aire y el agua.

Sistema de aire

Debe estar calificado.

La limpieza de los sistemas de aire debe llevarse a cabo antes de iniciar la operación y cuando exista trabajo de reconstrucción, reparación o mantenimiento.

Los filtros utilizados en los sistemas de aire son filtros HEPA que tienen una eficiencia del 99.97 %

El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de diseño (flujo, velocidad, presión diferencial, partículas viables, partículas no viables, humedad relativa, temperatura, flujo de aire, cambios de aire) en base al PNO correspondiente. Deben contar con un programa de mantenimiento preventivo.

El aire limpio se distribuye normalmente a las áreas requeridas por medio de ductos los cuales son de acero inoxidable o aluminio, de tal manera que fluye de las áreas más controladas (área aséptica) a las menos controladas produciendo una presión positiva en estas áreas (10).

El flujo de aire debe ser uniforme en velocidad y dirección.

Sistema de agua

El agua es la materia prima más importante para la fabricación de soluciones inyectables; esta a su vez debe de cumplir con las especificaciones requeridas de acuerdo a la farmacopea vigente.

Los factores a considerar es la calidad del agua entrante, el uso final del agua, y sistemas de tratamiento necesario para obtener la calidad deseada del agua. Luego es la fase de la calificación

que es dividido en dos partes: la instalación esta debe corresponder a las especificaciones; y el funcionamiento para verificar que el sistema total producirá agua con las especificaciones requeridas.

El sistema de agua debe ser validado.

El plan de validación deberá diseñarse para establecer la aptitud del sistema y para proporcionar un entendimiento completo de los mecanismos de purificación, el pre tratamiento requerido, es necesario demostrar la efectividad del esquema de monitoreo y establecer los requisitos para el mantenimiento de la validación (6).

Nota: En el capítulo 4 se mencionan los sistemas de agua purificada y agua para fabricación de inyectables

CALIFICACION DE INSTALACIONES (AREAS)

La calificación de las instalaciones complejas de manufactura farmacéutica requiere de la cuidadosa coordinación de múltiples actividades. Los diseños preliminares y detallados deben revisarse para asegurar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (27).

De acuerdo a los productos que se fabriquen, se deberá contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción adecuada para efectuar los procesos de fabricación correspondientes. Las áreas de producción deberán tener el espacio suficiente y funcional a fin de facilitar la limpieza, el flujo de materiales, y ser de acceso restringido al personal.

Las instalaciones para la fabricación de productos estériles deberán diseñarse teniendo como objetivo principal la prevención de la contaminación, deberán ser construida con materiales fáciles de limpiar, las uniones de las paredes con el techo y piso deben tener acabados sanitarios para facilitar la limpieza, las lámparas no deben sobresalir de los paneles y estar selladas al soporte, el vidrio se utiliza frecuentemente para permitir la inspección de las operaciones, el mobiliario deberá ser de acero inoxidable, los servicios de agua y otras líneas de utilidad en estas áreas deberán ser de tubería de acero inoxidable y estar identificadas de acuerdo al código de colores, el sistema de aire es requerido para lograr un mejor control ambiental.

Las tuberías de gas LP, oxígeno y nitrógeno no deberán empotrarse en las paredes, para protección de instrumentos y equipos, el laboratorio debe contar con regulador de voltaje y líneas conectadas a tierra.

Así mismo, es indispensable que se cuente con un PNO de evacuación del personal en caso de presentarse alguna situación de emergencia como sismos o incendios.

Un protocolo de calificación de instalaciones deberá incluir como mínimo lo siguiente:

- A) Ubicación actual e historial de áreas y equipo que conforman la planta.
- B) Registros de las condiciones ambientales de la planta como temperatura y humedad ambiental.
- C) Servicios de agua, aire, vapor (procedimientos y verificación).
- D) Espacios: aislamiento, flujo y dirección de aire, flujo de materiales y personal debidamente identificados.
- E) Control microbiológico ambiental (1, 6).

CALIFICACION DE PERSONAL

Los productos parenterales requieren que los fabricantes mantengan una disciplina rigurosa y una supervisión del personal estricta con el fin de mantener una calidad ambiental adecuada para asegurar la esterilidad del producto final.

Debe capacitarse a todo el personal que trabaja en ambientes controlados así como también el personal responsable de realizar el control microbiológico para minimizar los riesgos de contaminación. Dicha capacitación debe documentarse para todo el personal que ingresa a ambientes controlados.

La capacitación debe incluir principios básicos del procesamiento aséptico y la relación que tienen la fabricación y los procedimientos normalizados de operación con las posibles fuentes de contaminación de los productos, comprender las políticas de cumplimiento reglamentario y las responsabilidades de cada persona con respecto a las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) debe ser parte integral del programa de capacitación.

La fuente principal de contaminación microbiológica en ambientes controlados es el personal debido a la propagación de microorganismos en las personas particularmente si tienen infecciones activas. Solo las personas sanas deben tener acceso a los ambientes controlados.

Estos hechos resaltan la importancia de una buena higiene personal y una atención cuidadosa a los detalles de los procedimientos de vestimenta aséptica que usa el personal que ingresa al ambiente controlado. La principal fuente de contaminación del producto que se está fabricando en la área aséptica proviene del personal operativo, de manera que el control de la contaminación microbiana asociada a ellos es uno de los elementos más importantes del programa del control ambiental (26).

En base a lo anterior es necesario que el personal responsable de la fabricación de soluciones inyectables incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base a su experiencia formación o capacitación, para la función que desempeña.

La calificación debe estar documentada.

Las obligaciones y responsabilidades del personal deben estar por escrito.

Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas.

Este programa debe incluir al menos las siguientes áreas: inducción al puesto, BPF, PNO's. Debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia, sistema de evaluación y constancia de realización.

La capacitación en BPF debe realizarse cuando menos una vez al año y cada vez que ocurran cambios en la normatividad o PNO's aplicables.

El personal debe portar ropa de trabajo limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

Los requerimientos para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito.

El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico.

Se debe de hacer periódicamente en examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación y calidad, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones correctivas.

El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación.

El personal no debe de usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, acondicionamiento y laboratorio de control de calidad (11, 26).

CALIBRACION DE INSTRUMENTOS DE MEDICION

Como ya se mencionó, antes de iniciar una Validación de Procesos es indispensable contar con áreas, equipos, servicios, materiales y personal calificados, así como de instrumentos de medición debidamente calibrados.

Calibración es el conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia (6).

Para llevar a cabo la calibración de instrumentos de medición, se requiere personal calificado que sea responsable de asegurar la exactitud de los instrumentos de medición de la planta. Se debe contar con el equipo patrón que incluye marco de pesas, termómetros, cronómetros, anemómetros, manómetros certificados.

La Validación no tiene significado si no es posible medir con confianza los parámetros críticos.

Es importante contar con programas de calibración de instrumentos de medición, considerando los siguientes puntos:

- a) Alcance: son las áreas donde se encuentran los instrumentos que se van a calibrar.
- b) Responsabilidades: se refiere a la persona que va a realizar la calibración y aquella que va a supervisarla.
- c) Frecuencia: es el periodo de tiempo entre una calibración y otra.
- d) Patrones o Estándares de Referencia: se debe especificar el tipo de instrumento que será utilizado como estándar de referencia y la clase de precisión.
- e) Procedimiento: es el documento que describe detalladamente cómo y con qué se debe llevar a cabo la calibración.
- f) Especificación: se refiere a las condiciones en que se llevará a cabo la calibración y a la capacidad del instrumento de medición.

g) Registros: se debe contar con una bitácora de calibraciones para cada instrumento de medición, en ésta se anotarán frecuencia, condiciones en que se llevo a cabo y observaciones durante la calibración; para detectar posibles variaciones y si es posible corregirlas.

El registro debe ser firmado por la persona que realizó la calibración así como por el supervisor del área.

h) Identificación: se colocarán etiquetas que certifiquen que la calibración fue realizada la cual debe incluir: nombre del instrumento, modelo, capacidad de medición, fecha de calibración, fecha de próxima calibración, variación si la hay, firma de la persona que calibró y supervisó (11, 14).

CONTENIDO DE UN PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

Como etapa principal en cualquier proceso de validación es necesario el desarrollo de un protocolo, ya que es importante establecer un programa que defina clara y detalladamente que es lo que se va a hacer, como se van a manejar los datos y cuáles son los resultados esperados (13, 22).

Todo Protocolo de Validación debe contener la siguiente información:

1. Objetivo.
2. Alcance.
3. Responsabilidades.
4. Introducción.
5. Definiciones.
6. Partes críticas del proceso.
7. Parámetros que se van a comprobar.
8. Número de pruebas que hay que realizar durante la validación.
9. Manejo de no conformidades.
10. Control de cambios.
11. Referencia bibliográfica.
12. Autorización del protocolo

Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben evidencias documentadas a fin de demostrar que un equipo, sistema, proceso o un método se desempeña uniformemente en conformidad con las especificaciones (22, 25).

CONTENIDO DE UN REPORTE DE VALIDACIÓN

1. Título del proceso.
2. Definición del proceso.
3. Especificaciones del producto: Mencionar los métodos analíticos que se utilizaron.
4. Variables del producto.
5. Equipo de producción utilizado.
6. Procedimiento: a) Formulación, b) Descripción completa del proceso, c) Diagrama de flujo.
7. Validación, Metodología Experimental: a) Número de lotes utilizados y sus características.
8. Criterios de aceptación.
9. Resultados: Tablas, Gráficas.
10. Análisis de resultados: Uso de herramienta estadística.
11. Conclusiones.
12. Firma de los responsables de la validación para cada etapa del proceso.
13. Firma de los supervisores de la validación para cada etapa del proceso.
14. Firma de las personas que autorizaron la validación (12, 13, 22).

CAPITULO 3

VALIDACION DE LLENADO ASEPTICO

En la industria farmacéutica se considera el proceso aséptico entre las actividades más difíciles de ejecutar apropiadamente, existen numerosas variables que afectan la seguridad de los productos estériles manufacturados asépticamente. El objetivo es, y siempre debe ser, la perfección en todos los elementos de la manufactura de los productos estériles, especialmente cuando los productos se hacen utilizando un proceso aséptico (27).

La fabricación de productos estériles es realizada conforme a requisitos especiales para reducir al mínimo los riesgos de contaminación microbiológica, contaminación por partículas y contaminación por pirógenos; y depende no solo del diseño y construcción de las instalaciones o facilidades físicas, sino de los sistemas de apoyo críticos y de la habilidad, entrenamiento y actitudes del personal involucrado. La garantía de calidad se vuelve un factor de importancia porque este tipo de fabricación sigue métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos.

Dentro del concepto de garantía de calidad, las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Previenen los errores que no se pueden detectar por el control de calidad del producto terminado. Sin las Buenas Prácticas de Fabricación es imposible asegurar que cada unidad de un lote de producción posea la misma calidad que la encontrada en las muestras analizadas en el laboratorio de control de calidad. Así pues, uno de los procesos más complejos de la industria farmacéutica es la producción de productos estériles por procesos asépticos.

La validación de llenado aséptico también conocido como llenado simulado permite determinar la probabilidad de alcanzar la esterilidad bajo condiciones normales de producción. El objetivo del llenado aséptico es impedir la introducción de contaminantes durante la manipulación de los materiales utilizados, las principales fuentes de contaminación son el aire, el personal, los materiales y el equipo que participan en el proceso (25, 26). En consecuencia es necesario contar con la calificación de áreas, equipos, servicios, y personal que intervienen en el proceso de producción.

Hay que tener en cuenta que, aún disponiendo de los mejores equipos y actuando con todas las precauciones necesarias, no será posible tener un área con esterilidad absoluta, fundamentalmente por dos razones: la eficacia de los filtros (nunca es del 100%) y el personal que trabaja en esa área.

Para asegurar la esterilidad de los productos estériles se debe de validar el llenado aséptico, desarrollándose en las condiciones productivas normales, áreas calificadas con el empleo de todos los equipos, aparatos, y personal de un ciclo productivo normal. Para esta validación es necesario utilizar un medio de crecimiento microbiano en lugar de producto, en esta simulación de proceso, también se expone el medio de cultivo microbiológico, a superficies de contacto de equipos, recipientes, ambientes críticos, manipulación de los operadores, es decir simular que se esta fabricando un producto. Durante el llenado aséptico se deben de efectuar controles microbiológicos (aire, superficies, equipos, prendas estériles del personal) y control de partículas.

Los parámetros que hay que considerar son, entre otros, las características de los caldos de cultivo y la verificación de sus propiedades nutritivas, los tiempos y temperaturas de incubación, el volumen de llenado, el número de unidades envasadas, inspección de unidades llenas, condiciones ambientales, documentación, interpretación de resultados y posibles acciones correctivas (25, 26).

Se recomienda programar el llenado aséptico considerando los factores de riesgo de contaminación que ocurren sobre una línea de producción y evaluación de control de proceso, las condiciones y actividades deben ser claramente bien definidas, y si es posible se recomienda la toma de video para las posibles investigaciones necesarias. La FDA recomienda realizar el llenado aséptico con el tamaño de lote más grande, considerar los factores de riesgo como agotamiento de los operadores, el número representativo tipo y complejidad de intervenciones de rutina por ej: preparación y ajuste de equipo, mantenimiento, interrupciones, número de personal y sus actividades, cambios de vestimenta, muestreos, velocidad de envasado, el cumplimiento con los procedimientos (2, 23).

AREA ASEPTICA

Es el área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente (11). Este diseño es necesario para asegurar las condiciones asépticas, las unidades manejadoras de aire para el área aséptica contribuyen a obtener un ambiente limpio y deben cubrir ciertos requisitos, es importante que el flujo de aire sea suficiente y que la presión diferencial sea positiva con respecto a las zonas adyacentes no controladas.

El sistema de aire es requerido para garantizar la eficiencia y rendimiento ininterrumpido durante cada etapa de fabricación del producto.

El aire en el área aséptica se mueve siempre en la misma dirección reemplazando cualquier contaminante presente durante la fabricación, el aire tiene un efecto crítico sobre la calidad del producto.

El elemento más importante de un área aséptica son los filtros que eliminan las partículas en suspensión.

La campana de flujo laminar proporciona un entorno de aire filtrado, el cual barre el área de trabajo y provee las condiciones asépticas.

Los filtros HEPA suministran aire filtrado con una eficiencia mínima de retención de partículas de 0.3 micras de 99.97 %.

La eficiencia del filtro es definida como la habilidad de un filtro de conservar el porcentaje de retención de partículas.

Los filtros de aire son divididos en dos tipos de acuerdo con la función se filtra para la separación y recolección de contaminantes de las áreas donde son generadas; mantienen el área libre de partículas y microorganismos.

La efectividad de estos filtros debe ser probada periódicamente, desde su instalación y las revisiones deberán realizarse por lo menos cada 6 meses. Estas revisiones incluyen las pruebas de recuento de partículas y la velocidad de aire para verificar integridad o saturación de los filtros.

Los difusores de aire distribuyen el aire en toda el área en altas o bajas velocidades, las parrillas y difusores deben facilitar la limpieza.

El área aséptica debe tener superficies lisas, impermeables y sin fisuras con acabados sanitarios para evitar acumulación de partículas o microorganismos y facilitar la limpieza y sanitización de la misma; siguiendo los PNO'S correspondientes y programa de sanitizantes. Debe estar completamente cerrada y aislada de las demás áreas de fabricación; generalmente se utiliza el vidrio para facilitar la inspección de las operaciones dentro del área.

Debe estar calificada.

Para garantizar el funcionamiento adecuado de esta área se deben de realizar controles físicos (temperatura, humedad, presión del área) y microbiológicos (monitoreos ambientales de área, superficies y operarios).

Son indispensables las esclusas para vestuario y acceso del personal. Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente.

Solamente entrara personal autorizado, y utilizando el equipo de protección personal establecido.

Una vez dentro del área los operadores deben de realizar movimientos lentos y controlados para evitar turbulencias, hablar lo necesario, con el fin de reducir las fuentes de contaminación. Si por algún motivo algún operador tiene que salir del área este deberá quitarse la indumentaria y para entrar nuevamente tendrá que utilizar otra limpia y estéril.

Para la transferencia de materiales se debe de contar con esclusas con luz ultravioleta y doble puerta con sistema de trampa que permita su ingreso al área sin alterar las condiciones de esterilidad.

El equipo y mobiliario como las mesas de trabajo o tarimas deberán ser de acero inoxidable.

Para la validación del llenado aséptico se debe de preparar el área de la misma forma que si se envasara un lote de producción con su respectiva limpieza y sanitización de área y equipo, registros en bitácoras, monitoreos ambientales, etc. El objetivo de las Buenas Prácticas de Fabricación es la calidad de los productos a lo largo del proceso de fabricación.

A continuación se mencionaran algunas consideraciones para realizar un llenado aséptico (2, 6, 7, 11, 13, 28, 29).

FRECUENCIA Y NÚMERO DE LOTES

La FDA recomienda que por lo menos tres lotes separados consecutivamente se desarrollen sin problemas antes de iniciar con la producción en línea. Realizar los registros en las órdenes de llenado aséptico de los lotes realizados los cuales se deben fabricar de manera similar a los lotes de fabricación.

El llenado simulado debe realizarse cada seis meses para asegurar el control del proceso aséptico, todo el personal autorizado para entrar en el área aséptica durante el envasado incluyendo a mantenimiento debe participar por lo menos una vez al año. La participación debe ser de acuerdo a las responsabilidades de cada operador de una producción de rutina.

Cualquier cambio de un producto en línea debe evaluarse mediante un control de cambios, ya que afecta la capacidad del proceso aséptico, por ej: modificaciones de equipo, cambios de formato, cambios importantes en el personal, monitoreos ambientales, cambio en los envases primarios, o esterilización final del producto, ocasionando así la revalidación del proceso (2, 7).

Tamaño de lotes El número de unidades debe ser el suficiente para que se realice una evaluación valida, y ser los adecuados para la producción.

El número de unidades aceptables para el tamaño de cada lote de llenado aséptico es de 5,000 a 10,000 unidades (7).

DURACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO

La duración de las operaciones del llenado aséptico es una consideración importante para el departamento de producción en una planta farmacéutica. Aunque el modelo del llenado aséptico más preciso es del tamaño de lotes reales de producción, considerando el tiempo de duración del proceso de envasado, aunque en la actualidad se pueden justificar otros tamaños de lote como se verá más adelante.

Las intervenciones que ocurren de rutina también deben simularse lo más fielmente posible mientras ocurre el llenado aséptico. Las líneas de producción pueden ser convencionales o automatizadas estas son operadas a altas velocidades y diseñadas para limitar la intervención del operador aunque en algunos procesos todavía hay intervenciones considerables de los operadores (7, 23).

CLASIFICACION DE ENVASES PRIMARIOS

La variedad de los tamaños de envases para realizar el llenado aséptico genera preguntas ¿todos los tamaños de envases primarios deben probarse? ¿debe utilizarse el proceso más largo, el más lento, el más complicado?

La FDA sugiere realizar llenados asépticos de todos los tamaños de envases, pero se tiene como inconveniente que es un proceso muy costoso y se necesita tiempo, por lo tanto esta necesidad se puede cubrir utilizando el envase primario del volumen mínimo y el envase primario del volumen máximo. Y de preferencia utilizar envases claros para facilitar la inspección óptica (7).

VELOCIDAD DEL LLENADO ASEPTICO

El llenado aséptico deberá ser envasado a las velocidades empleadas en los procesos productivos por ej: el uso de velocidades altas es frecuentemente utilizada en los procesos normales (7).

CONDICIONES AMBIENTALES

El llenado aséptico debe realizarse bajo condiciones controladas de presión, temperatura y humedad desde la preparación de los medios de cultivo y envasado considerando el número de operadores (7).

MEDIOS DE CULTIVO

Comprobación de propiedades de promoción de crecimiento de medios: El medio se prepara y esteriliza según las instrucciones del fabricante. El medio estéril se llena en un número determinado de viales se inoculan con el *Bacillus subtilis* suspensión ajustada a menos de 100 UFC por 0.1 mL.

Los viales restantes que contienen el medio de prueba se inoculan con *Candida albicans* suspensión ajustada a menos de 100 UFC por 0.1 mL los viales cerrados e incubados a una temperatura determinada por un periodo de 7 días en por lo menos 50% de los viales inoculados que representan cada organismo. El desempeño de confirmación de crecimiento de los medios a esta etapa es recomendada.

El medio de prueba es satisfactorio si el crecimiento aparece dentro de 7 días en por lo menos 50% de los viales inoculados que representan cada organismo.

Preparación de medio estéril:

El proceso de llenado aséptico debe realizarse utilizando medios de cultivos que permitan que todo tipo de microorganismo se desarrolle. El medio de crecimiento generalmente empleado es caldo de soya tripticaseína.

Esterilizar el recipiente, preparar el medio según instrucciones del proveedor, esterilizarlo a 121°C durante 15 minutos, después enfriar rápidamente de 25 a 30°C, y filtrar el medio de cultivo (7, 23).

INCUBACION E INSPECCION DE MEDIOS

Las unidades dosificadas con el medio de cultivo deberán incubarse bajo condiciones adecuadas para detectar microorganismos que pueden de otra manera ser difíciles de cultivar. Para facilitar la inspección visual de crecimiento microbiano se recomienda utilizar envases transparentes en lugar de envases ámbar.

La temperatura de incubación debe ser de $22 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ y $32.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ de la temperatura del blanco (26).

Todas las unidades deben ser incubadas. El tiempo de incubación no debe ser menos de 14 días. Si se usan dos temperaturas para la incubación de los medios envasados, las unidades deben incubarse por lo menos 7 días a cada temperatura (comenzando con la temperatura inferior).

Después de haber concluido el tiempo de incubación, cada unidad del llenado aséptico debe examinarse para ver si hubo crecimiento; por personal capacitado, experimentado identificando aquellas unidades defectuosas.

Una vez puesta en marcha la incubación cualquier unidad detectada con crecimiento deberá incluirse en el informe, si existen decisiones para excluirse del informe deberá efectuarse el análisis de la desviación (7, 23, 26).

Después de haber sido inspeccionadas, todas las unidades dosificadas con el medio de cultivo deberán esterilizarse y colocarse en el área de residuos peligrosos para su posterior destrucción.

INTERPRETACION DE RESULTADOS

El proceso de llenado aséptico debe ser inspeccionado al 100 % y registrar todas las unidades contaminadas.

El video de llenado aséptico es útil para identificar las posibles causas que afectan negativamente el proceso aséptico.

Cualquier unidad contaminada debe considerarse como objetable, ser investigada, y los microorganismos identificarse. La investigación debe verificar la posible causa de contaminación. Además, cualquier investigación debe evaluar el impacto sobre productos comerciales fabricados, y considerarlo como indicador de un problema potencial de esterilidad.

Los resultados deben mostrar que las unidades producidas por una operación aséptica son estériles.

Criterios de aceptación

- Cuando se llenan menos de 5,000 unidades, ninguna unidad debe detectarse contaminada
 - Si se detecta una (1) la unidad contaminada se considera la causa para realizar una investigación seguida de una revalidación.

- Cuando se llenan de 5,000 a 10,000 unidades:
 - Si se detecta una (1) la unidad contaminada se considera la causa para realizar una investigación, incluyendo la repetición del llenado.

 - Si se detectan dos (2) las unidades contaminadas se consideran la causa para realizar una investigación seguida de una revalidación.

- Cuando se llenan más de 10,000 unidades:
 - Si se detecta una (1) la unidad contaminada debe realizarse una investigación.

 - Si se detectan dos (2) las unidades contaminadas se consideran la causa para realizar una investigación seguida de una revalidación.

Cuando los resultados indican que existió contaminación se considera que el proceso no está controlado, se debe de realizar una investigación para determinar el origen de la contaminación y el alcance del problema. Una vez que las correcciones se realizan se debe de realizar otro llenado aséptico para confirmar que las deficiencias han sido corregidas y el proceso ha vuelto a ser controlado, cuando una investigación da como resultado rechazo del proceso se debe de apoyar en las conclusiones con respecto a la causa del rechazo del llenado aséptico.

La contaminación microbiana en un proceso aséptico es ocasionada principalmente por el personal. Se estima que más del 99% de todos los microorganismos detectados en áreas limpias son de origen humano (7, 8).

CAPITULO 4

PROCESOS DE FABRICACIÓN DE SOLUCIONES INYECTABLES

La preparación de productos parenterales comprende cinco etapas:

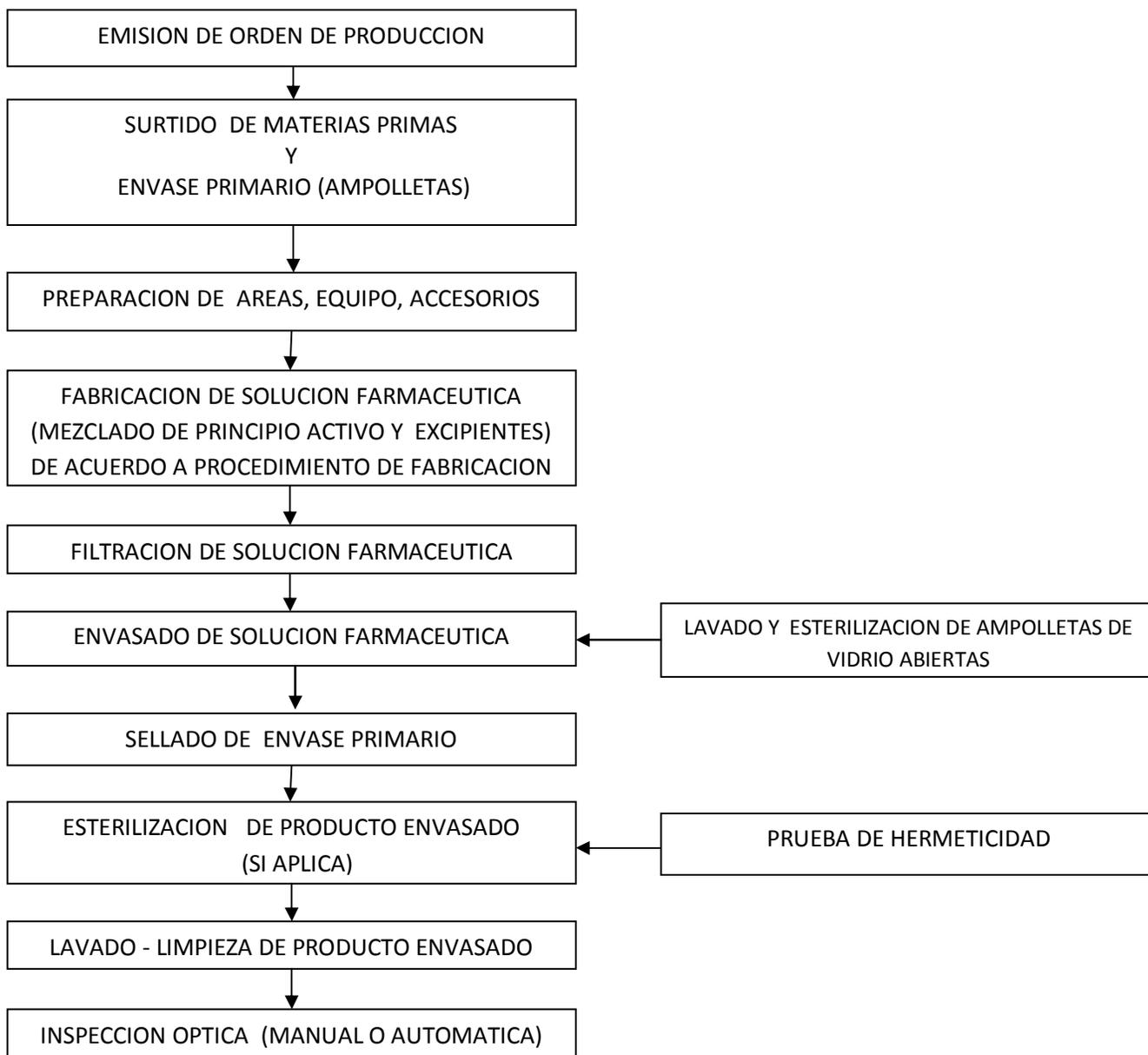
- 1.- Adquisición, análisis y almacenamiento de materias primas, envases primarios y secundarios.
- 2.- Procesamiento de la forma farmacéutica, incluye limpieza y esterilización de envases, áreas, equipo, y accesorios, preparación de la solución farmacéutica, filtración aséptica de la solución, envasado y cierre del producto, esterilización terminal en caso de ser necesario, y la inspección óptica.
- 3.- El acondicionamiento considera el etiquetado o rotulado del envase primario y el cierre del envase secundario que es la presentación final del producto y el empaqueo de este.
- 4.- Los análisis Físicoquímicos y Microbiológicos por parte de Control de Calidad en base a las especificaciones.
- 5.- La liberación del producto por parte de Aseguramiento de Calidad.

Siempre que se inicie un proceso de fabricación debemos considerar los siguientes pasos:

- 1.- Asegurar que los principios activos y excipientes utilizados para la fabricación de productos tengan la identidad, la calidad y la pureza requeridas.
- 2.- Validar todos los procesos involucrados para asegurar la fabricación, garantizando que el producto terminado cumpla con las especificaciones preestablecidas.
- 3.- Confirmar por medio de los análisis Físicos, Físicoquímicos, Químicos, Microbiológicos, Biológicos de Control de Calidad que los productos terminados cumplen con las especificaciones requeridas.
- 4.- Asegurar que los procesos se realicen siempre de acuerdo a los procedimientos establecidos y previamente evaluados.

5.- Todos los procesos involucrados en la fabricación deben de contar con la documentación que los sustente para investigar y corregir fallas o problemas en la producción o el control de calidad (5).

ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN AMPOLLETAS DE VIDRIO ABIERTAS



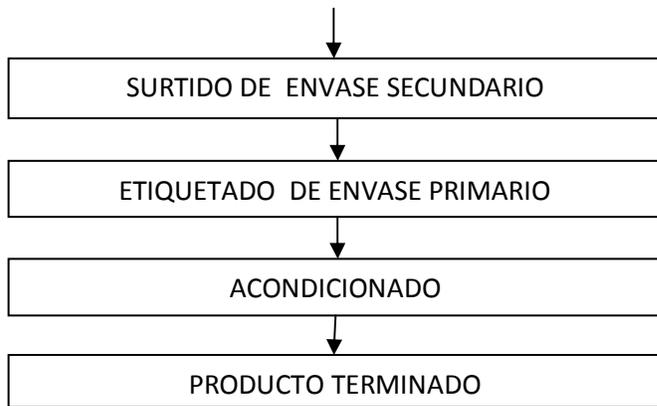
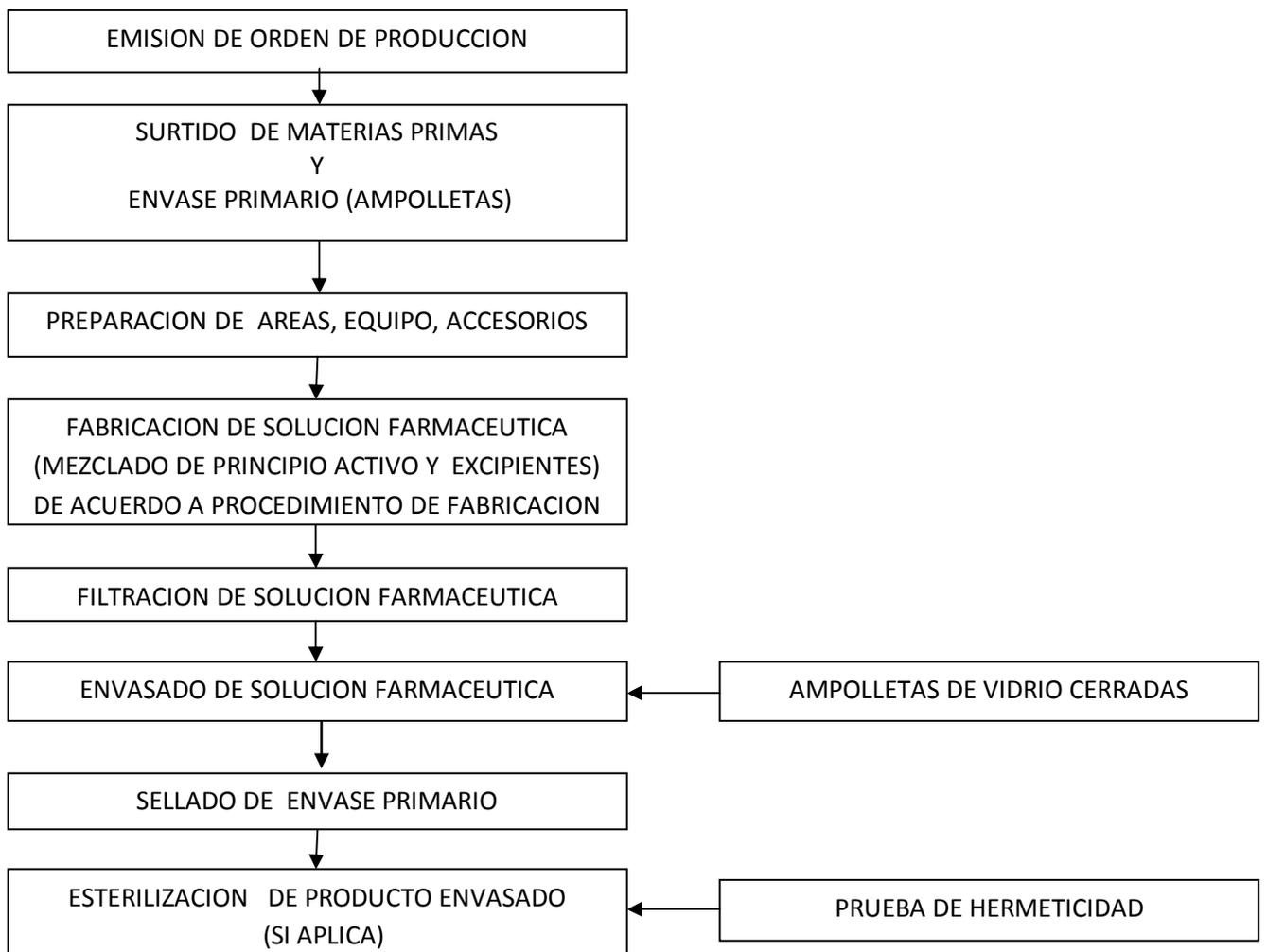


Fig. 4 Etapas de fabricación de soluciones inyectables cuando se utilizan ampolletas de vidrio abiertas (PZR)

ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN AMPOLLETAS DE VIDRIO CERRADAS



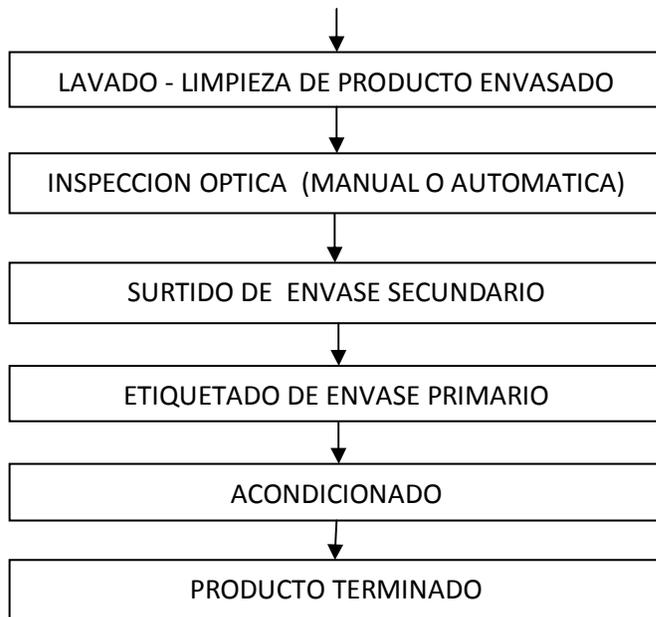
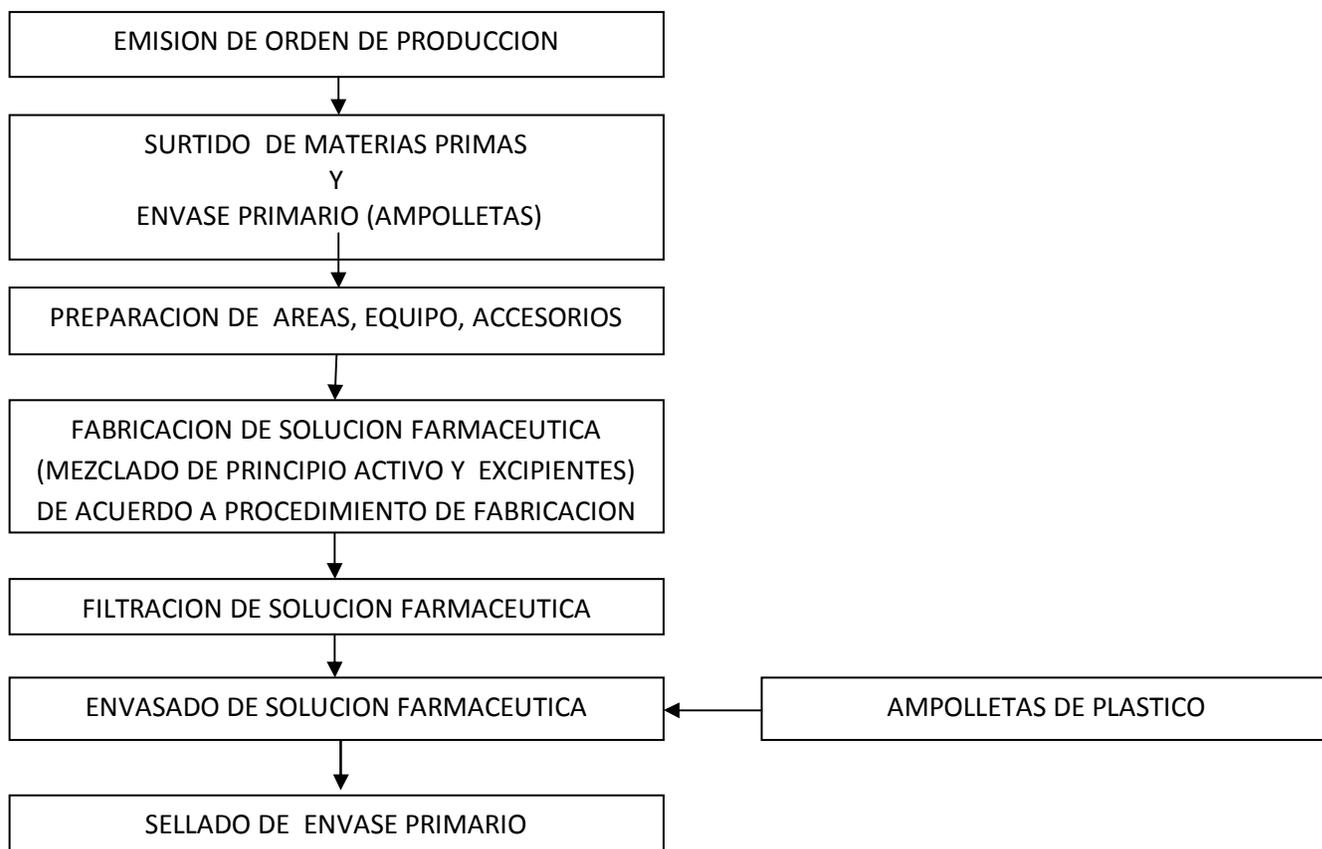


Fig. 5 Etapas de fabricación de soluciones inyectables cuando se utilizan ampolletas de vidrio cerradas (PZR)

ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN AMPOLLETAS DE PLASTICO



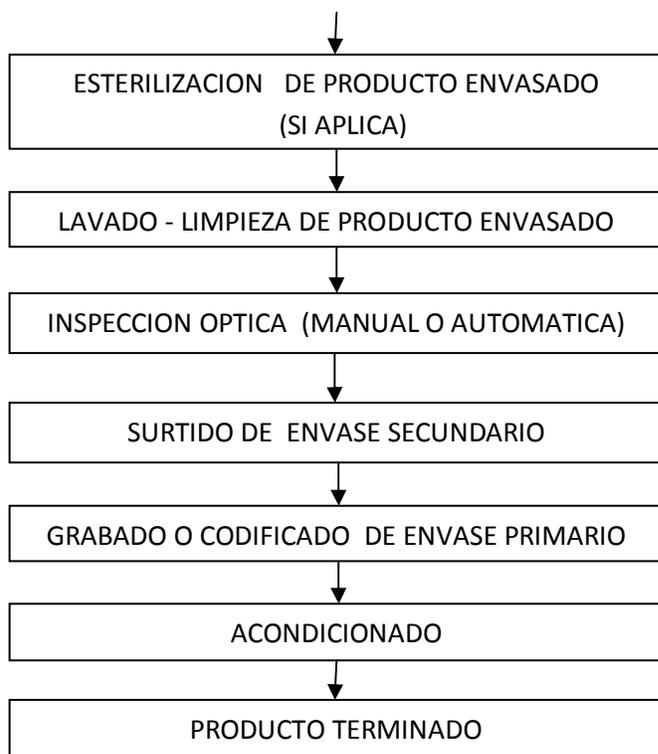


Fig. 6 Etapas de fabricación de soluciones inyectables cuando se utilizan ampolletas de plástico (PZR)

ETAPAS DE FABRICACION DE SOLUCIONES INYECTABLES CUANDO SE UTILIZAN FRASCOS DE VIDRIO



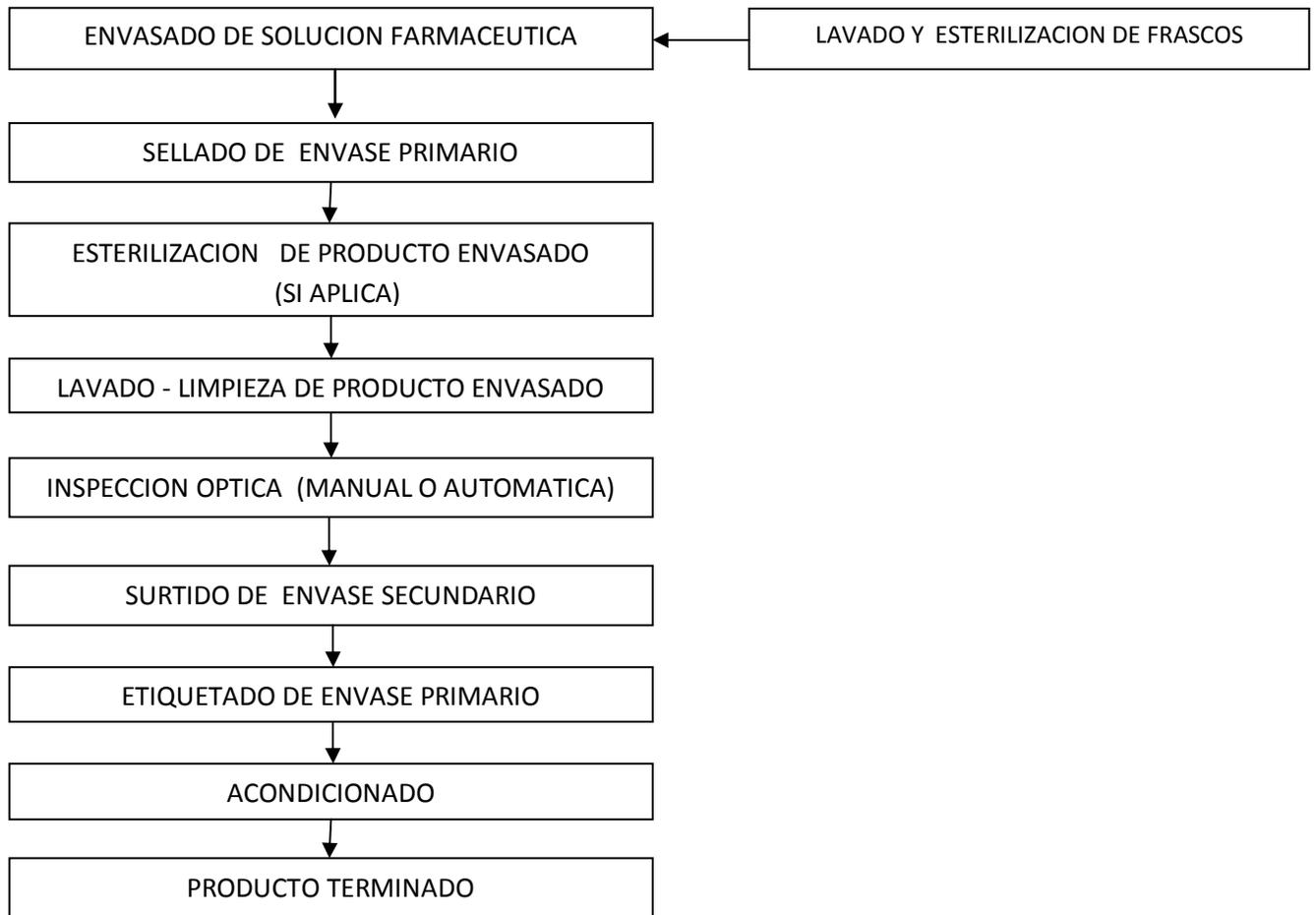


Fig. 7 Etapas de fabricación de soluciones inyectables cuando se utilizan frascos de vidrio (PZR)

ENVASES PRIMARIOS

Los envases primarios, incluyendo los cierres, están en contacto directo con el producto, no deben de ejercer sobre el contenido ninguna acción física o química que pueda alterar de alguna manera la concentración, calidad, o pureza más allá de los requisitos oficiales en condiciones usuales u ordinarias de manejo, transporte, almacenamiento, venta y uso (4, 10, 26).

En algunos casos, el envase primario también es un dispositivo para administrar el fármaco.

Existen diferentes tipos de envases primarios para las soluciones inyectables

- Las ampollitas de vidrio de 1 - 20 mL de paredes delgadas, en las cuales el sellado se efectúa después del llenado, el contenido se extrae de una sola vez, previa ruptura del envase.
- Los viales son de capacidad variable de 1-1000 mL, de paredes gruesas, el cerrado se efectúa con un tapón de goma, su contenido se extrae en una o varias veces. Los viales de gran volumen también se conocen como frascos.
- Los cartuchos son envases cilíndricos, se administran insertándolos en jeringas especiales hasta que se agote el contenido.
- Las bolsas son envases con volumen variable
- Envases de plástico (26).

Para la selección de un envase primario hay que considerar sus características físicas.

- Protección de la luz ya que existen fármacos que se degradan con la luz.
- Resistencia a los choques térmicos que ocurren durante los procesos de esterilización, lavado, y a etapas de almacenaje y embarque.
- Facilidad de inspección del contenido.
- No debe afectar la identidad, potencia o calidad del producto.
- Dimensiones físicas uniformes.
- Facilidad de las operaciones automatizadas.

Los envases de vidrio tradicionalmente se han utilizado para productos estériles, actualmente se ha incrementado el uso de envases de plástico los cuales tienen las siguientes:

Ventajas:

- Bajo peso.
- Es económico.

- Es versátil por lo que se puede adaptar a cualquier tipo de exigencia.
- Mayor resistencia a la ruptura que los envases de vidrio.

Desventajas:

- Son afectados por las temperaturas elevadas requeridas para esterilización térmica (4, 10, 25).

Tapones de goma: los cierres deben impedir la penetración de microorganismos o cualquier otro agente contaminante. En caso de ampollas de vidrio, éstas son cerradas por fusión. Para viales y frascos se utilizan cierres de material plástico, caucho o elastómero, recubiertos con una cápsula de aluminio como protección. Estos cierres deben poseer una resistencia y elasticidad adaptadas a la penetración de una aguja hipodérmica, produciendo la menor cantidad posible de fragmentos, y así permitir la retirada de todo o parte del contenido sin ser desplazados. Retirada la aguja, el tapón se cierra de nuevo, de tal modo que se mantiene la esterilidad del producto (25, 26).

Existen problemas de compatibilidad, ya que los ingredientes de los tapones pudieran reaccionar con los ingredientes del producto.

Para seleccionar los tapones de goma hay que considerar las características físicas (4, 10).

- Elasticidad.
- Dureza.
- Porosidad.

El agua es la sustancia más utilizada en la industria farmacéutica, ya sea como disolvente o ingrediente para el lavado de envases primarios, en las operaciones de limpieza de áreas y equipos durante los procesos de fabricación.

Debe tenerse precaución durante el manejo y almacenamiento del agua para evitar la contaminación y/o crecimiento de la carga bacteriana. Los microorganismos y los productos de su metabolismo presentes en el agua, causan con frecuencia efectos adversos en los seres humanos. Los requerimientos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente del agua para fabricación de inyectables son los del agua purificada además debe estar libre de pirógenos. Usualmente es preparada por destilación o por osmosis inversa.

Los sistemas de tratamiento de agua en la planta farmacéutica deben ser validados (6).

Existen diferentes tipos de agua para uso farmacéutico los cuales son: agua potable, agua purificada, agua para fabricación de inyectables, agua estéril para uso inyectable.

En la práctica se utiliza agua potable como punto de partida para la obtención de cualquiera de los tipos mencionados; dentro de las determinaciones más importantes se encuentran 1) propiedades organolépticas (color, olor y sabor), 2) turbiedad, 3) cloro residual libre, 4) dureza total, 5) pH, 6) sílice, 7) organismos coliformes totales, 8) organismos coliformes fecales y 9) organismos mesófilos aerobios.

El control de calidad microbiológica de cualquier tipo de agua, es importante dada la facilidad y rapidez con la que se producen los microorganismos.

SISTEMAS DE AGUA PURIFICADA Y AGUA PARA FABRICACION DE INYECTABLES

El diseño, la instalación y la operación de sistemas para producir agua purificada y agua para fabricación de inyectables incluyen componentes, técnicas de control y procedimientos similares. Los atributos de calidad de ambas solamente difieren en la presencia del requisito de endotoxina bacteriana en el agua para fabricación de inyectables y en sus métodos de preparación, al menos en los pasos finales de purificación necesarios para asegurar la eliminación de endotoxinas bacterianas.

La producción de aguas para uso farmacéutico emplea operaciones unitarias secuenciales (pasos de proceso) que dan por resultado los atributos específicos de calidad del agua y protegen la operación de los pasos de proceso subsecuentes.

La tecnología de la filtración juega un papel muy importante en los sistemas de agua. Las eficiencias de remoción difieren significativamente desde filtros rústicos, de antracita granular, cuarzo o arena para grandes sistemas de agua y los cartuchos de profundidad para sistemas de agua pequeños, a filtros de membranas para control de partículas muy pequeñas.

Los filtros granulares o de cartucho son usados para prefiltración. Estos eliminan contaminantes sólidos del abastecimiento de agua y protegen los componentes posteriores del sistema de la contaminación que pueda inhibir el desempeño del equipo y acortar su ciclo de vida. Las medidas de control incluyen monitoreo de la presión y del flujo, el retrolavado, la sanitización y el reemplazo del medio filtrante.

Los lechos de carbón activado adsorben material orgánico y aditivos oxidantes, tales como compuestos clorados. Estos son usados para alcanzar ciertos atributos de calidad y para proteger de reacciones con las superficies de acero inoxidable, las resinas o membranas. Los lechos de carbón activados son propensos al crecimiento bacteriano, la inhabilidad de regeneración, y la proliferación de bacterias, endotoxinas, químicos orgánicos y partículas muy finas de carbón. Las medidas de control incluyen altas velocidades apropiadas de flujo, la sanitización con agua caliente o vapor, el retrolavado, las pruebas para capacidad de absorción y el reemplazo frecuente del lecho de carbón. Pueden usarse tecnologías alternativas tales como los dispositivos de eliminación de orgánicos regenerables en lugar de los lechos de carbón activado.

Los aditivos químicos son usados en los sistemas de agua para controlar microorganismos mediante el uso de compuestos clorados y de ozono, para provocar la eliminación de sólidos suspendidos mediante el uso de agentes floculantes, para eliminar los agentes clorados, para ajustar pH, y para eliminar carbonatos.

Los dispositivos para la eliminación de sustancias orgánicas usan resinas de intercambio aniónico macro reticulares capaces de eliminar el material orgánico y las endotoxinas del agua.

Los suavizantes de agua eliminan cationes tales como calcio y magnesio que interfieren con el desempeño del equipo de procesamiento posterior tales como las membranas de osmosis inversa, las columnas de deionización, y las unidades de destilación. Las columnas de resina para

suavizado son regeneradas con solución de cloruro de sodio (salmuera). En esta etapa preocupa la proliferación de microorganismos, la contaminación orgánica de la resina, la fractura de los lechos de resina y la contaminación de la solución de salmuera usada en la regeneración. Las medidas de control incluyen la recirculación de agua durante los periodos de uso de agua limitados, la sanitización periódica de la resina y del sistema de salmuera, el uso de dispositivos de control microbiano (por ejemplo, Luz ultravioleta y cloro), la frecuencia de la regeneración, el monitoreo y la filtración posterior para eliminar los finos de resina.

La deionización (DI), la electrodeionización (EDI) y la electrodiálisis (EDR) son métodos efectivos para mejorar la calidad química del agua para eliminar cationes y aniones.

Los sistemas de deionización (DI) tienen resinas cargadas que requieren regeneración periódica con ácidos y bases. Típicamente, las resinas catiónicas son regeneradas con ácido clorhídrico o sulfúrico, que remplazan a los iones positivos capturados con iones hidrógeno. Las resinas aniónicas son regeneradas con hidróxido de sodio o potasio, que remplazan los iones negativos capturados con iones hidróxilo. Ambos regenerantes químicos ofrecen una medida de control microbiano. El sistema puede estar diseñado de tal manera que las resinas catiónica y aniónica estén separadas o que formen un lecho mixto. Para este propósito también pueden emplearse cilindros con resina recargables.

Los sistemas de electrodeionización (EDI) usan una combinación de resinas mezcladas, membranas permeables selectivas, y una carga eléctrica para proporcionar un flujo continuo (producto y desperdicio concentrado) y regeneración continua. El agua entra a la sección de resina y a la sección de desperdicio (concentrado). Como ésta (el agua) pasa a través de la resina, se deioniza para convertirse en agua producto. La resina actúa como un conductor permitiendo al potencial eléctrico que maneje los cationes y aniones capturados a través de la resina y con membranas apropiadas para la concentración y eliminación en el flujo de agua de desperdicio.

El potencial eléctrico también separa el agua en la sección de la resina (producto) en iones hidrógeno e hidroxilo. Esto permite la regeneración continua de la resina sin la necesidad de aditivos regenerantes.

La electrodiálisis (EDR) es un proceso similar a la electrodeionización que usa únicamente electricidad y membranas permeables selectivas para separar, concentrar y eliminar los iones

descartados. Sin embargo, es menos eficiente que la electrodeionización debido a que no contiene resinas para provocar la eliminación de iones y el flujo corriente.

Para todas las formas de unidades de deionización es importante el control microbiano y de endotoxinas, el impacto de los aditivos químicos sobre las resinas y membranas, y la pérdida, degradación, y contaminación de las resinas. Las medidas de control varían pero incluyen circuitos de recirculación, control microbiológico por luz ultravioleta, monitoreo de la conductividad, análisis de las resinas, la filtración del aire para mezclado, el monitoreo microbiológico, la regeneración frecuente para minimizar y controlar el crecimiento microbiano, la determinación del tamaño del equipo para el flujo adecuado de agua, y el uso de temperaturas elevadas. Las tuberías de regeneración para las unidades de lecho mixto deberán configurarse para garantizar que los químicos regenerantes entran en contacto con todas las superficies internas y con las resinas. Los cilindros recargables pueden ser la fuente de contaminación y deberán ser monitoreados cuidadosamente. Los factores críticos que aseguran el desempeño adecuado de las unidades son: el uso previo de la resina, el tiempo de almacenaje mínimo entre regeneración y uso y los procedimientos de sanitización apropiados.

Las unidades de osmosis inversa (Oí) emplean una membrana semi permeable y una presión diferencial para impulsar el agua a través de la membrana para alcanzar la calidad química, microbiológica y de endotoxinas. El flujo de proceso consiste en el abastecimiento de agua, el agua producto (permeado) y el rechazo de agua (desperdicio). Los cuidados asociados con el diseño y operación de las unidades de Oí incluyen la sensibilidad del material de las membranas a las bacterias y a los agentes sanitizantes, la contaminación de las membranas, la integridad de las membranas, la integridad de los sellos y el volumen del agua de rechazo (6).

PIROGENOS

El agua utilizada para la fabricación de inyectables debe estar libre de pirógenos. Para poder lograr esto se debe controlar la preparación de soluciones y el almacenaje de agua. Los pirógenos son los productos del metabolismo de los microorganismos. Las bacterias gram (-)

producen endotoxinas que son las sustancias pirogénicas más potentes. Se encuentran presentes en la pared de las células bacterianas.

Existen dos métodos para la determinación de pirógenos en soluciones parenterales:

- El registro del aumento de la temperatura corporal en conejos a los que se inyecta una solución de prueba por vía intravenosa, en una dosis que no exceda de 10 mL por Kg del peso del conejo durante un periodo de no más de 10 minutos (6, 25, 26).
- El método de coagulación del lisado de amebocitos de *limulus polyphenus* (método LAL) por las endotoxinas (25).

Método del registro del aumento de temperatura corporal en conejos

Aparatos y diluyentes

Despirogenizar jeringas, agujas y material de vidrio por calentamiento a 250°C durante no menos de 30 minutos. Todos los diluyentes y soluciones necesarias para la preparación de las muestras o para lavado y enjuague de los dispositivos, deben estar estériles y libre de pirógenos para evitar falsos positivos (6, 26).

Registro de la temperatura

Utilizar sensores de temperatura calibrados tales como termómetros clínicos, sondas termométricas y que alcance la máxima lectura en menos de 5 min. Insertar el sensor de temperatura en el recto del conejo, a una profundidad no menor de 7.5 cm, al menos 90 minutos antes de la inoculación de la muestra y registrar la temperatura corporal del animal (6, 26).

Animales

Utilizar conejos adultos y sanos de un peso no menor de 1.5 Kg, alimentados con una dieta completa y balanceada libre de antibióticos, retirarles el alimento 18 h antes de la determinación, permitiéndoles solo el acceso al agua. Mantenerlos en jaulas individuales en un lugar sin perturbaciones que los puedan excitar y a una temperatura entre 20°C y 23°C ± 3°C.

Antes de utilizar por primera vez un conejo, se le debe acondicionar durante un periodo de no más de siete días realizando un ensayo simulado pero omitiendo la inyección.

Los conejos utilizados en una determinación negativa, pueden volverse a usar después de transcurridas 48 horas, o después de tres semanas si estuvieron involucrados en un determinación positiva (6, 26).

Procedimiento

Registrar el peso de cada uno de los conejos, colocarlos en cepos individuales, insertar el sensor de temperatura en el recto del animal a una profundidad no menor a 7.5 cm al menos 90 min antes de la inoculación de la muestra. A intervalos de 30 min tomar por lo menos dos temperaturas, la última lectura corresponde a la temperatura control; a los 30 minutos de registrar la temperatura control inocular la muestra. Aquél conejo que muestre una variación mayor de 0.2°C entre dos temperaturas sucesivas, y aquellos animales que difieren por más de 1°C entre ellos, se eliminan de la prueba. No utilizar animales con temperatura control superior a 39.8 °C o menor de 38.0°C.

La cantidad de muestra a ser inoculada varía de acuerdo al producto, el volumen inoculado no será menor de 0.5 mL ni mayor de 10 mL por kilogramo de peso del animal. Calentar la solución de la muestra a 37°C ± 2°C. De acuerdo al peso del conejo inocular en la vena marginal de la oreja de tres conejos, la dosis indicada en la monografía individual en un periodo de tiempo que no exceda a 10 min. Registrar la temperatura de cada animal a intervalos de 30 minutos durante 3 horas. La temperatura máxima de cada conejo es la más alta temperatura registrada para cada animal en las 3 horas después de la inoculación.

Interpretación

Considerar cualquier disminución de temperatura con respecto a la temperatura control como cero. El producto cumple con los requisitos para la determinación de ausencia de pirógenos si ningún conejo muestra un aumento de 0.5°C o más con respecto a su temperatura control. Si algún conejo muestra un aumento de temperatura de 0.5°C o más, continuar la determinación utilizando otros cinco conejos. Si no más de tres de los ocho conejos presentan un aumento de temperatura de 0.5°C o más y si la suma del aumento de la temperatura máxima individual de

los ocho conejos no excederá 3.3°C, la muestra cumple los requisitos para ausencia de pirógenos (6, 26).

Método de coagulación del lisado de amebocitos (método LAL)

Este método se llama también “ensayo de endotoxinas bacterianas”. El método LAL (Limulus Amebocyte Lysate) se basa en la utilización del lisado del amebocito del cangrejo americano *Limulus polyphemus*, debidamente tratado y conservado, que posee una proenzima capaz de transformarse en una enzima en presencia de endotoxinas bacterianas. En ese momento se desarrollan una serie de reacciones hasta llegar a una sustancia llamada “coagulina” que provoca una turbidez o gelificación y que permite visualizar la presencia de pirógenos en la solución inyectable.

Las ventajas de este método es que es un ensayo in Vitro, es rápido y no se requiere animales. El único inconveniente es que es específico para endotoxinas de bacterias gramnegativas.

El ensayo es muy simple y basta con poner sobre una lamina de vidrio un poco del reactivo y de la solución inyectable. La reacción es positiva si se produce un aumento en la viscosidad o una coagulación de la mezcla, utilizándose como control un estándar de endotoxina (25).

LIMPIEZA DE AREAS Y EQUIPO

La limpieza en la producción farmacéutica es necesaria para todos los procesos para eliminar residuos de producto de las superficies del equipo y áreas.

Cada vez que se termine un proceso en cualquier etapa de la fabricación de un inyectable se debe retirar el producto identificado con los datos correspondientes y colocarse en el almacén en espera de la siguiente etapa, las piezas desarmables del equipo deben quitarse y enjuagarse con agua purificada para eliminar residuos, lavarse con detergente y volver a enjuagar con agua purificada hasta la eliminación total del detergente y el enjuague final con agua para

fabricación de inyectables (10). Después de realizada la limpieza del equipo proceder a esterilizar o despirogenizar según se requiera.

En cuanto a la limpieza del área se procede a retirar todo lo utilizado para la fabricación, de tal manera que el área se encuentre totalmente despejada de producto y materiales; realizado lo anterior el personal procede a realizar la limpieza y sanitización siguiendo los PNO'S correspondientes, se deberá realizar los registros correspondientes y llenar una etiqueta del estatus en el que se encuentra el área y el equipo la cual deberá llevar el VoBo del supervisor de Producción y Aseguramiento de Calidad.

FABRICACION DE SOLUCIONES FARMACEUTICAS

Para la fabricación de cualquier producto debe existir la orden de fabricación completa y autorizada por el personal correspondiente, debe ser surtida en presencia de Aseguramiento de Calidad utilizando materias primas y materiales aprobados siguiendo el sistema PEPS (primeras entradas primeras salidas) los materiales surtidos deben ser identificados con su respectiva etiqueta, y registrados en la orden.

La fabricación de soluciones debe llevarse a cabo en el área de fabricación, esta debe encontrarse calificada, limpia, identificada y liberada por Aseguramiento de Calidad, deben de realizarse registros en las bitácoras correspondientes, el agua para fabricación de inyectables debe encontrarse aprobada.

Si se cumple con todo lo anterior se procede a la fabricación del producto recolectando primeramente el agua en el reactor, agregando el o los activos y los excipientes siguiendo el procedimiento de fabricación de la orden.

El objetivo principal es lograr y mantener la homogeneidad de las soluciones farmacéuticas.

CONTROL AMBIENTAL

El control ambiental varia dependiendo del área involucrada y el producto que este en proceso, indiscutiblemente el área utilizada para la preparación y llenado aséptico debe mantenerse bajo el control más riguroso.

El ingreso al área aséptica se autoriza al personal calificado y capacitado en la técnica de vestido para ingresar al área aséptica y que cumpla con los procedimientos establecidos, una vez dentro del área, sus movimientos deben ser lentos para evitar turbulencias (5, 23).

El muestreo microbiano debe realizarse en áreas y personal involucrado cuando se estén desarrollando actividades (6).

FILTRACION DE SOLUCIONES FARMACEUTICAS

Una vez que ha sido preparada la solución inyectable se debe filtrar en el área aséptica. El objetivo es la esterilización de la solución.

Las membranas más comunes para realizar la filtración son las de policarbonato y acetato de celulosa ya que son las más resistentes a los solventes.

Los filtros de membrana que se utilizan deben reunir los siguientes requisitos:

- No alterar la composición ni los caracteres organolépticos y no ceder materiales solubles a la solución.
- Tener una porosidad uniforme en toda la superficie del filtro.
- Retener las partículas y microorganismos.
- Soportar las diferencias de presión.
- Soportar la esterilización por vapor a 121°C.

En este tipo de esterilización se retienen las partículas y microorganismos por adsorción o por atracción electrostática.

Cualquier producto esterilizado por filtración que no puede someterse a esterilización terminal debe ser envasado y sellado en su envase primario en condiciones "ASEPTICAS" para evitar contaminarse. No debe considerarse como método de esterilización terminal (4, 5, 10, 19, 20, 25).

Para realizar la filtración de la solución se requiere de un equipo de filtración de acero inoxidable, limpio y desarmado, realizado lo anterior proceder a colocar primeramente en la placa de malla fina con perforaciones la membrana de 0.22 micras teniendo precaución de no romperla, seguida de la membrana de 0.45 micras la cual funciona como prefiltro; una vez colocadas las membranas se coloca la placa de malla gruesa seguida de la tapa del filtro, se colocan los tornillos del filtro se aprietan ligeramente y se envuelve con papel chesmat; preparar también los accesorios y conexiones necesarias del filtro, realizado lo anterior meter a esterilizar en autoclave durante 30 min a 121°C.

Este equipo de filtración se utiliza en soluciones acuosas ya que son rápidas de filtrar por este medio, cuando son soluciones viscosas se utiliza un filtro de profundidad (en forma de cartucho) ya que tiene mayor superficie de contacto; logrando minimizar el tiempo de filtración de la solución, para realizarla se requiere de equipo de filtración de acero inoxidable limpio y desarmado, este también tiene forma de cartucho, se coloca el filtro, se arma y se envuelve con papel chesmat; preparar también los accesorios y conexiones necesarias del filtro, realizado lo anterior meter a esterilizar en autoclave durante 30 min a 121°C.

Terminada la esterilización del filtro a utilizar, conectar las mangueras de entrada y salida, cerrar bien los tornillos del filtro, y proceder a verificar el punto de burbuja inicial de la siguiente manera:

Recolectar aproximadamente de 10 a 20 litros de agua para fabricación de inyectables utilizando un tanque presurizado de acero inoxidable, proceder a filtrar el agua con ayuda de nitrógeno aplicando una presión de 2 kg/cm² recolectándola en un bidón, verificar la integridad de la membrana colocando la manguera de salida del filtro en un matraz que contiene aproximadamente un litro de agua estéril y aplicar una presión de 2 a 4 kg/cm² la prueba es satisfactoria si no se produce burbujeo excesivo en el agua.

El punto de burbuja sirve para comprobar la integridad de la membrana, asegurando así que la esterilidad de la solución se realiza correctamente.

Verificado el punto de burbuja inicial se procede a filtrar la solución farmacéutica utilizando nitrógeno y con una presión de 2 kg/cm² recolectar la solución en tanques de acero inoxidable

despirogenizados e identificados con el nombre del producto y número de lote, cuando se termina de filtrar toda la solución se debe protegerse de la contaminación ambiental cerrando herméticamente los tanques, en espera de la siguiente etapa y realizar nuevamente el punto de burbuja final de la misma forma que se describió anteriormente (10, 25).

ENVASADO DE SOLUCIONES FARMACEUTICAS ESTERILES

En la etapa de envasado el producto debe ser transferido desde un envase a granel a los envases primarios. Se debe de tener cuidado dado que esta operación expone al producto estéril al ambiente, al equipo y a la manipulación del operador hasta que se pueda cerrar el envase primario.

Las máquinas envasadoras están diseñadas para efectuar operaciones seguras, a mayor velocidad y con la repetición más confiable, la automatización del proceso se considera desde el transporte del recipiente vacío hasta que este es envasado y cerrado.

Los envases de las preparaciones inyectables se deben de llenar con un ligero exceso respecto al volumen indicado en el marbete, para permitir la extracción total del volumen deseado y deben de cumplir con lo especificado en la prueba de variación de volumen (6, 10).

CONTROL ESTADISTICO DE PROCESO

El control estadístico del proceso se refiere a mantener bajo vigilancia un conjunto de actividades mediante la reunión y comparación de los hechos valuados numéricamente; es decir mantener dentro de los límites preestablecidos todos los recursos que intervienen en el proceso, y conocer como influyen las diferentes características en el producto.

Un proceso es una combinación única de máquinas, métodos, materiales y personas que logran una producción o servicio.

En la fabricación de soluciones inyectables se realiza control estadístico de proceso, durante el envasado; Producción alternándose con Aseguramiento de Calidad inspecciona volumen, sellado y partículas.

En el proceso de etiquetado se inspecciona que la etiqueta corresponda con el producto en cuanto a dosis, número de lote, fecha de caducidad, etiquetado correcto (centrado), que el producto se encuentre limpio ya que en algunas ocasiones las ampollitas se llegan a romper provocando que se ensucien las demás.

En el proceso de acondicionado se inspecciona que el envase primario corresponda con el envase secundario, dosis, número de lote, fecha de caducidad, número de piezas, instructivo y precio (si aplica).

El objetivo del control estadístico de proceso es tener bases reales para analizar objetivamente y tomar decisiones, así como reducir variaciones de un sistema de producción y de esta manera mejorar la calidad de los productos (17).

El control estadístico de proceso tiene ventajas importantes como p. ej:

- Un proceso bajo control estadístico opera con menos variabilidad que un proceso con causas especiales.
- Identifica con facilidad las tendencias a través del tiempo.

- Reducen la variación del proceso.

GRAFICAS Y LÍMITES DE CONTROL

Una gráfica de control es una herramienta de control estadístico que nos muestra gráficamente el comportamiento de una característica del proceso en un periodo de tiempo. Contiene una línea central que representa el valor promedio de la característica de la calidad que corresponde al estado bajo control. También se muestra las otras dos líneas horizontales, llamadas el límite de control superior y el límite de control inferior.

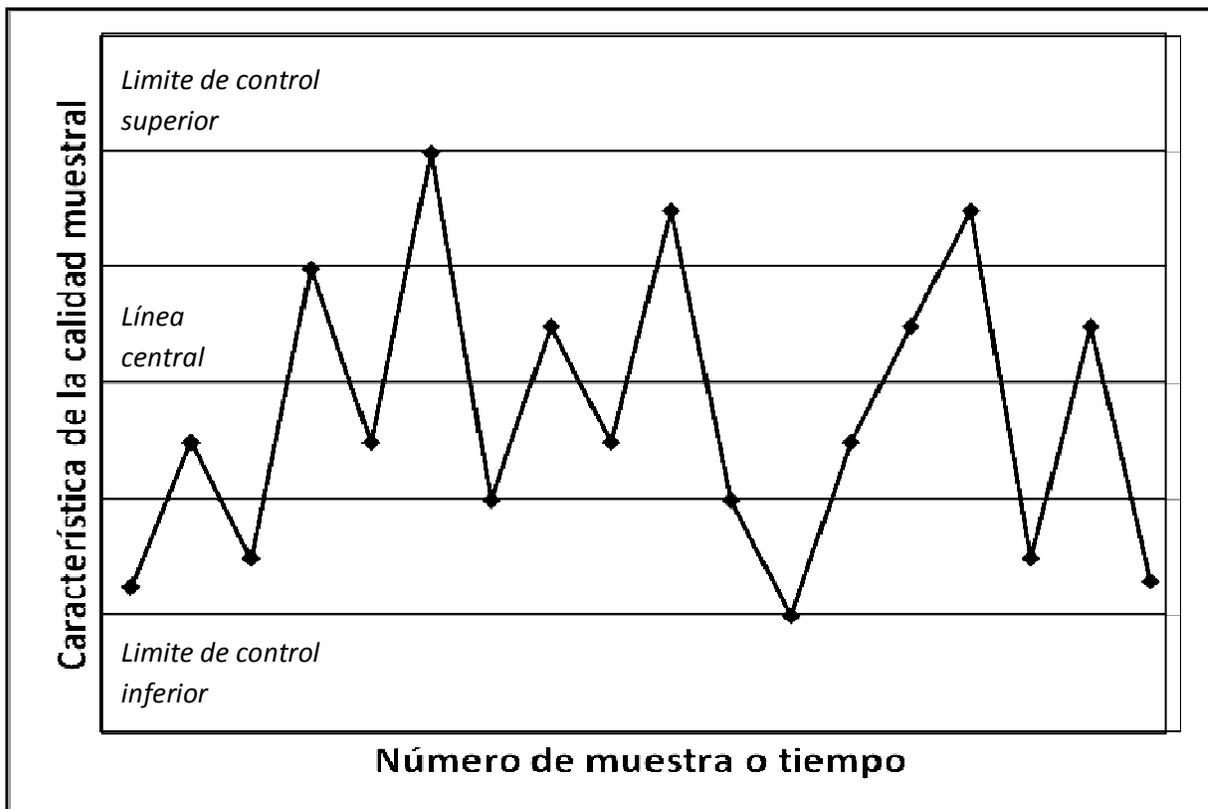


Fig. 8 Gráfica de control de proceso (16).

La especificación de los límites de control es una de las decisiones más críticas que deben tomarse al diseñar una gráfica de control. Estos límites se eligen de tal modo que si el proceso está bajo

control, casi todos los puntos muestrales se localizarán dentro de ellos. En tanto los puntos graficados se localicen dentro de los límites de control, se supone que el proceso está bajo control y no es necesaria ninguna acción. Sin embargo, un punto que se localiza fuera de los límites de control se interpreta como evidencia de que el proceso está fuera de control, y se requiere una investigación y acción correctiva para encontrar y eliminar la causa o causas asignables responsables de este comportamiento. Se acostumbra unir los puntos muestrales de la gráfica de control con segmentos de recta, a fin de facilitar la visualización de la evolución con el tiempo de la secuencia de puntos.

El objetivo de dichas gráficas es verificar que el proceso se encuentre dentro de los límites de control, y en caso de existir variaciones, identificar las causas de la variación.

Las gráficas de control tienen las siguientes características:

- Son una técnica probada para mejorar la productividad.
- Reducir las mermas y el reproceso, aumentando así la productividad, y con esto se logra la reducción de costos.
- Son efectivas para prevenir defectos. Ayuda a mantener el proceso bajo control, “hacerlo bien a la primera”.
- Previenen el ajuste innecesario del proceso. En otras palabras “si no esta descompuesto, no lo arregles” (16, 17).

ESTERILIZACION

GENERALIDADES

La esterilización es el proceso por medio del cual todas las formas de vida de los microorganismos son destruidas.

El procedimiento para la esterilización de una preparación farmacéutica esta determinado por la naturaleza del producto. Es importante recordar que no es posible aplicar la misma técnica de esterilización en forma universal, dado que las propiedades características de ciertos materiales pueden conducir a su destrucción o modificación. Los métodos para la inhibición, destrucción o remoción de microorganismos se dividen en físicos o químicos.

Los métodos físicos se basan sobre todo en el empleo de calor, que desnaturaliza las proteínas de la membrana celular con la consiguiente muerte de las bacterias la esterilización física puede aplicarse con calor húmedo, calor seco, y radiación. La filtración estéril es otro método físico que solo remueve microorganismos de la solución farmacéutica pero no los inactiva. Este tipo de esterilización es utilizado para soluciones sensibles al calor o agentes químicos.

Los métodos químicos eliminan microorganismos o impiden su crecimiento se emplean óxido de etileno, y desinfectantes. Se utilizan directamente sobre el producto en cantidad y concentración suficiente para no afectar sus propiedades.

Para lograr una esterilización eficaz, todo el material debe someterse al tratamiento necesario, y se establecerán patrones validados de carga para todos los procesos de esterilización. Los indicadores biológicos se consideran como un método adicional del control de la esterilización.

Esterilización terminal: Proceso que destruye todos los microorganismos viables. Siempre que sea factible, el producto parenteral debe ser sometido a un proceso de esterilización para minimizar los riesgos de contaminación microbiana.

La esterilización terminal se debe de realizar en el menor tiempo posible después de haber concluido el proceso de envasado y sellado, los envases primarios se introducen en una autoclave a 121°C durante 30 minutos.

La esterilización terminal suele realizarse para asegurar la esterilidad del producto para su venta (25).

Como esto suele involucrar un proceso térmico, es preciso considerar el efecto de la temperatura elevada sobre la estabilidad del producto (4, 5, 10, 19, 20).

Esterilización no terminal: Es aquella que una vez obtenida la solución farmacéutica, se filtra a través del equipo de filtración, utilizar filtros de tamaño de poro de 0.22 micras, es decir las partículas o microorganismos mayores de este tamaño quedan retenidos en el filtro y la solución resultante después de la filtración es estéril.

Esta técnica es la más utilizada en la industria debido a que existen fármacos que se degradan si se utilizan temperaturas elevadas necesarias para la esterilización térmica.

Existen algunos problemas cuando se utiliza esta esterilización como por ej: en caso de rotura del filtro se tendría que proceder a realizar otra filtración de la solución inyectable.

Esterilización por calor húmedo el proceso se controla mediante mediciones de temperatura y presión, se realiza en una autoclave éstas utilizan el vapor de agua a presión, debe estar calificada, contar con los patrones de carga vigentes para todos los procesos de esterilización, las condiciones de operación son (15 psig, 121°C) durante 30 min, generalmente son recipientes cilíndricos de acero inoxidable, el sistema de calefacción es eléctrico, produce desnaturalización y coagulación de proteínas.

La esterilización con vapor saturado ofrece amplias aplicaciones en la industria para esterilizar:

- envases, ropa, equipo de acero inoxidable (filtración) accesorios, etc.
- soluciones acuosas en envases sellados como botellas, frascos, ampollitas.

Los materiales a esterilizar se envuelven en bolsas de papel chesmat, que permiten la salida de aire y entrada de vapor.

La esterilización por vapor es el método de esterilización más aconsejable cuando se trata de esterilizar productos no termolábiles es decir, aquellos que resisten las condiciones de temperatura y humedad propias de este método, pero no es apropiado para los envases con soluciones aceitosas.

La esterilización por medio de vapor tiene las siguientes ventajas:

- Calentamiento y penetración rápida.
- No dejan residuos tóxicos en los materiales después del proceso de esterilización.
- Es el más económico para la destrucción de microorganismos (4, 5, 10, 19, 20, 25).

Esterilización por calor seco se realiza en un horno o tunel, los ciclos para esterilizar son de 170°C por 2 horas y para despirogenizar son de 250°C por 2 horas. Cada ciclo de esterilización debe registrarse en un gráfico de temperatura / tiempo. Debe estar calificado, contar con los patrones de carga vigentes para todos los procesos de despirogenización. Siempre que su aplicación no afecte la resistencia o estabilidad de los materiales, es el método confiable, seguro y más utilizado en la industria farmacéutica para esterilizar y/o despirogenizar se aplica a todos los materiales que toleran altas temperaturas como vidrio, utensilios, equipo de acero inoxidable.

Es el método de elección para despirogenizar, pues la superficie del material al ser la que esta en contacto directo con la solución farmacéutica es origen de contaminación pirogénica, siendo el calor seco un agente de destrucción de pirógenos.

Este método depende de dos factores: el tiempo de exposición y la temperatura. Además tiene la ventaja:

- Al finalizar el ciclo el material sale seco.
- No es corrosivo para equipo e instrumentos.

Y como desventaja:

- Requiere mayor tiempo de esterilización, respecto al calor húmedo.

Esterilización por radiación la efectividad de la luz UV como agente letal y mutágeno esta estrechamente relacionada con su longitud de onda. La longitud de onda más efectiva como bactericida está en el espectro de los 240 a 280 nm, con un óptimo a unos 260 nm, lo que corresponde con la máxima absorción del ADN. El mecanismo principal del efecto letal de la luz UV sobre las bacterias es atribuible a esta absorción por el ADN, la luz UV también es mutágena.

La inactivación de microorganismos por radiaciones UV depende de la intensidad de las radiaciones y el tiempo de exposición, que varia ampliamente en los distintos microorganismos.

El uso de radiaciones UV con fines de esterilización no es recomendable, salvo que el material a irradiar se encuentre perfectamente limpio. Muchos de los microorganismos poseen la capacidad de reparar lo daños del ADN provocados por las radiaciones UV (4, 5, 10, 19, 20, 25).

Esterilización con óxido de etileno provoca la destrucción irreversible de las células es muy utilizado en la esterilización gaseosa así como también el formaldehido y el glutaraldehído tiene actividad contra todas las bacterias, pero su acción es lenta su mayor aplicación reside en la esterilización de materiales que podrían ser dañados por el calor como equipo medico y electrónico, material biológico. Ha resultado especialmente útil en la esterilización de bombas cardiorrespiratorias y equipo de endoscopia.

La acción esterilizante es función de la temperatura, de la concentración de gas esterilizante, de la humedad relativa del área en que se realiza la esterilización y del tiempo de actuación, normalmente entre 4 y 12 horas.

La actividad de este gas aumenta con la temperatura, pero se trabaja entre 35 y 55°C, lo que permite utilizarlo con productos termolábiles.

Es muy peligroso por ser altamente inflamable, explosivo, muy penetrante y además es cancerígeno. La toxicidad por inhalación es comparada con la del amoníaco, irrita el sistema respiratorio, los ojos y la inhalación por un periodo prolongado provoca náuseas, vómitos y dolor de cabeza.

Esterilización por filtración es de uno de los métodos más antiguos de esterilización, y es el que se prefiere para soluciones farmacéuticas.

Este es un proceso que separa físicamente los microorganismos de la solución inyectable, pero no los destruye. Este método de esterilización se aplica a todas las soluciones inyectables. La filtración es la separación de partículas de una solución sometida a una presión, y en ella se utilizan filtros en profundidad o filtros de membrana. Los microorganismos son separados por adsorción o por atracción electrostática. Tiene la ventaja de ser esterilizable, sin embargo, este tipo de material tiene el inconveniente de ceder partículas al líquido filtrado, por lo que es necesario de utilizar un segundo filtro que las retenga.

Las membranas filtrantes son, en general, muy finas. Para la filtración esterilizante se utilizan membranas de tamaño de 0.22 micras. Los microorganismos son retenidos por estos filtros.

Una vez que la solución inyectable haya pasado el filtro, se recolecta y se envasa en condiciones asépticas (4, 5, 10, 19, 20, 25).

PRUEBA DE HERMETICIDAD

Se realiza al 100 % de las soluciones inyectables envasadas en ampollitas de vidrio, para llevar a cabo esta prueba se requiere que las ampollitas sean sumergidas en una solución de azul de metileno al 0.5 - 1.0 % ejerciendo presión negativa de (27 in Hg) dentro de una cámara de vacío durante un periodo de 15 a 30 minutos. Una vez realizada la prueba se lavan y separan las ampollitas defectuosas es decir aquellas que tuvieron intercambio con el exterior.

La prueba de hermeticidad también es efectiva cuando se sumergen en el baño de tintura durante el ciclo de esterilización ya que con esto se tiene la ventaja de esterilizar y de realizar la prueba de hermeticidad al mismo tiempo (10).

RIESGOS DE PRESENCIA DE PARTICULAS

Las soluciones inyectables, incluyendo a las soluciones reconstituidas a partir de sólidos estériles y destinadas para uso parenteral, no deben contener partículas que puedan detectarse a simple inspección visual, el límite máximo del tamaño de las partículas que son detectadas por esta inspección es de 100 micras (25). Es importante tener control de estas partículas no solubles puesto que las mismas son letales a la salud ya que tienen el tamaño suficiente como para quedar atrapadas en el sistema arterial provocando un efecto fisiológico como la formación de granulomas en órganos vitales del cuerpo, embolias, trombosis, reacciones antigénicas y arteritis.

El tema de partículas en los productos parenterales no existía antes de 1940, la USP publicó por primera vez un método para inspeccionar partículas contra un fondo blanco y fondo negro, método que actualmente todavía se utiliza en algunas empresas.

En 1950 se comenzó a conocer los peligros biológicos causados por partículas, pero fue hasta en 1963 y 1964 que los físicos Australianos Garvan y Gunner publicaron estudios realizados en conejos donde ellos habían observado que las soluciones inyectables administradas estaban contaminadas y la fuente de contaminación fue atribuida a los tapones de goma, estas partículas provocaron granulomas pulmonares en los conejos utilizados, y descubrieron que granulomas similares aparecían en los exámenes post-mortem de pacientes que habían recibido soluciones inyectables.

Estos estudios despertaron el interés sobre el análisis y los peligros clínicos que provocan las partículas contenidas en soluciones inyectables (4, 21).

Posterior a estos estudios realizados en conejos se realizaron otros utilizando ratas y diferentes tamaños de partículas y realizando la necropsia se encontró lo siguiente:

- Partículas de 40 micras se encontraron en pulmones y tejido de miocardio, e incremento de peso de los órganos (pulmón, hígado, bazo).
- Partículas de 20 micras se encontraron en pulmones.
- Partículas de 5 a 10 micras se encontraron en hígado, bazo y riñón.
- Partículas de 4 micras se encontraron en pulmón, hígado y bazo.

Con estos estudios se llegó a la conclusión de que se deben de evitar la administración de soluciones inyectables que contienen partículas.

La ausencia de partículas demuestra una buena práctica de fabricación y un producto de calidad y seguro para el paciente (4, 21, 25).

ORIGEN DE PARTICULAS EXTRAÑAS

Existen diversos orígenes de las partículas presentes en las soluciones inyectables las cuales representan una fuente de contaminación las más comunes son:

1. Materia prima

A) Sustancias químicas insolubles

2. Componentes del envase primario

A) Vidrio

B) Plástico

C) Goma

D) algunas partículas de vidrio quedan adheridas en el interior de los envases primarios y se desprenden luego de que se llenan estos o bien se forman partículas de carbón al carbonizarse en el cierre las gotitas que quedaron en el cuello de las ampollitas o frascos.

3. Contaminantes ambientales

A) Aire

B) Superficies

El aire es una de las fuentes de partículas y microorganismos. Hoy se cuenta con sistemas muy perfeccionados que brindan un aire limpio. Sin embargo, esto no garantiza que el aire limpio que ha ingresado a un ambiente se mantenga mucho tiempo como tal, pues rápidamente se contamina con las partículas del medio ambiente, provistas hasta por el mismo operario.

4. Equipo

A) etapas de fabricación

Las soluciones se contaminan por la materia prima, equipo y conexiones, filtros, tanques de depósito, válvulas, máquina de llenado, etc.

Dispositivos

Son los diversos artículos que se usan para administrar soluciones inyectables al cuerpo del paciente los cuales generan también una contaminación de partículas. Los dispositivos asociados con los productos estériles incluyen agujas y jeringas hipodérmicas, mangueras de dosificación aunque el tiempo de contacto del producto con el dispositivo sea corto la compatibilidad entre el dispositivo y el producto debe evaluarse. Todos los componentes del dispositivo deben de ser visiblemente limpios.

5. Fibras de filtros

6. Personal

A) Piel

B) Pelo

El personal constituye la mayor fuente de partículas del aire en el área aséptica. La concentración esta determinada por el número de personas, la ropa que restringe la dispersión de partículas generadas por el cuerpo del operador es también fuente de partículas. Es importante por lo tanto la apropiada selección de los materiales de la indumentaria esta debe ser de poliéster (65%)-nylon (35%).

7. Almacenamiento debido a las degradaciones o a interacciones entre los componentes de la formulación (4, 21,25).

INSPECCION OPTICA

La apariencia de las soluciones inyectables debe ser clara y libre de cualquier material insoluble.

La USP establece que en los productos parenterales se requiere que todos los envases primarios estén libres de partículas y se deben desechar aquellos que las contengan, para ello se realiza la prueba de inspección óptica.

Hoy en día las buenas prácticas requieren que cada envase final de las soluciones inyectables se inspeccione al 100 % del producto descartando los envases que contienen partículas visibles. Existen dos métodos para realizar esta inspección:

- Inspección óptica manual.
- Inspección óptica automatizada.

INSPECCION OPTICA MANUAL

La inspección óptica de cada envase de producto debe ser realizada por personal capacitado. Para realizar la inspección óptica manual se requiere de una mesa de inspección provista de una lámpara de luz fluorescente, y en la parte posterior una pantalla vertical de color blanco y de color negro.

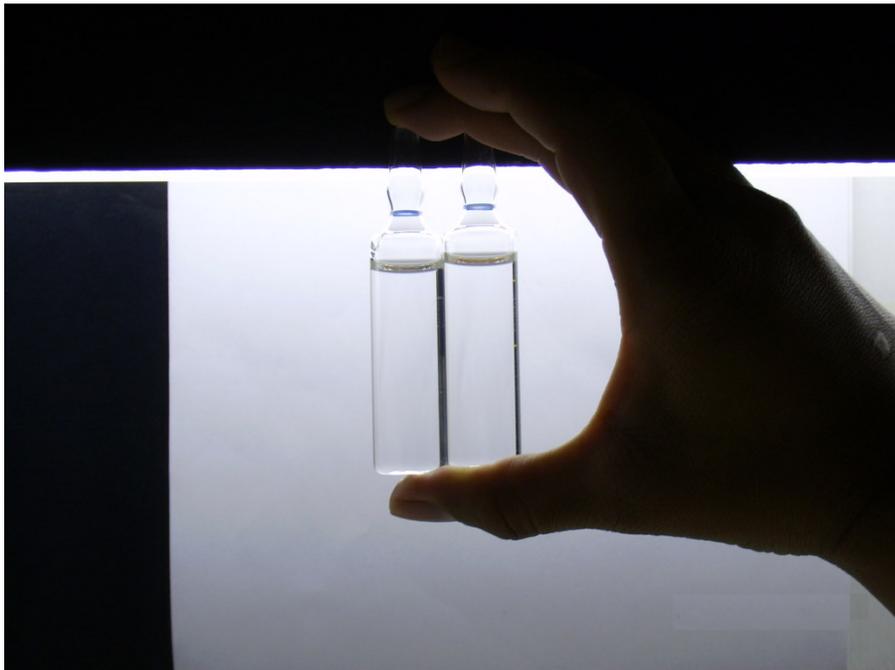
Procedimiento:

- El proceso de inspección óptica debe de realizarse una vez terminado el proceso de envasado.
- Los envases a inspeccionar deben de encontrarse exteriormente limpios y secos.
- Sujetar de tres a cuatro envases con la mano, y girar la muñeca para hacer girar el contenido evitando al mismo tiempo la formación de burbujas de aire.
- Comparar mínimo dos veces los envases contra el fondo blanco y fondo negro.
- Si no se observan partículas repetir los pasos anteriores para observar las partículas pesadas.
- Rechazar cualquier envase que contenga partículas visibles.
- Rechazar también envases defectuosos como aquellos que presenten mal sellado para garantizar la calidad del producto.

Debido a que el proceso de inspección óptica es subjetiva y esta limitada a la visión y entrenamiento del operador, la agudeza visual debe evaluarse por lo menos una vez cada seis meses (6, 21).

Cada envase se inspecciona contra un fondo blanco y un fondo negro como se muestra a continuación:

En el fondo blanco observamos partículas negras



En el fondo negro observamos vidrios, pelusas, partículas en suspensión



Fig. 9 Inspección óptica (PZR)

VENTAJAS DE LA INSPECCION OPTICA MANUAL

- Detección de mal sellado o rayado en la ampolleta o frasco.
- Detección de turbidez.
- Las ampolletas o frascos deben de encontrarse perfectamente limpios.

DESVENTAJAS DE LA INSPECCIÓN OPTICA MANUAL

- Es un proceso lento.
- Problemas de adaptación visual en el cambio de producto.
- Limitación en la detección de partículas muy pequeñas.
- Variación de la agudeza visual, entre los operadores e inspectores.
- Distracciones y perturbaciones emocionales del operador.

- Se requiere de gran número de personal.
- Dar descanso mínimo de 10 min por lo menos cada dos horas (4, 21).

INSPECCION OPTICA AUTOMATIZADA

La automatización se ha entendido como una tecnología en la cual se aplican los sistemas mecánicos, electrónicos y computarizados, con el fin de operar y controlar la producción, de bienes físicos de consumo, además involucra una gran variedad de sistemas y procesos que se ejecutan con mínima o ninguna intervención del ser humano.

Se ha clasificado la automatización en tres procesos diferentes de acuerdo a los requerimientos del proceso productivo, los volúmenes de producción y la variedad de productos que se fabrican:

- a) automatización fija, se caracterizan por la secuencia única de operaciones de procesamiento y ensamble.

- b) automatización programable, la secuencia de operaciones es controlada por un programa y cambia para diferentes configuraciones del producto.

- c) Automatización flexible, en donde es posible fabricar productos de diferentes especificaciones sin pérdidas de tiempo, atribuibles a los cambios y ajustes de los equipos de proceso entre un producto y otro.

En la inspección óptica automatizada se realiza al 100 % de los envases primarios del producto envasado. Los métodos automatizados para detectar partículas en productos estériles que utilizan los principios de luz utiliza la proyección de imagen acoplada con circuitos electrónicos detectan partículas en movimiento, por lo tanto puede utilizarse para detección en la línea de producción y al mismo tiempo la separación de las unidades defectuosas, es reproducible. Es accionada en forma automática y permite aplicar varias velocidades, de acuerdo al tamaño de ampollitas o frascos, aspecto de la solución (21, 24).

Procedimiento:

- El proceso de inspección óptica debe de realizarse una vez terminado el proceso de envasado.

- Los envases a inspeccionar deben de encontrarse exteriormente limpios y secos.

- Ajustar la máquina de acuerdo al tamaño y color de ampollita, velocidad etc.

- Alimentación del producto.

- Recolección del producto.

VENTAJAS DE LA INSPECCION OPTICA AUTOMATIZADA

Los beneficios de incorporar tecnologías de automatización en el campo farmacéutico se reflejan en:

- Aumento en la velocidad y eficiencia para la transferencia entre etapas del proceso, incrementando la productividad.
- Proceso rápido.
- Manejo eficiente de la documentación en planta, se obtienen registros permanentes de producto defectuoso.
- Equipo fácil de utilizar.
- Se unifica el criterio de aceptación.
- Detecta partículas de muy pequeña dimensión.
- Medición de volumen.
- Se ajusta a diferentes colores y tamaños de envases, viscosidad de líquido y velocidad de la máquina.
- Disminución de la manipulación manual y almacenamiento intermedio de materiales en proceso.
- Mejoramiento y aseguramiento de la calidad y reproducibilidad de productos y posibilidad de verificar el estado del material en proceso; así como confiabilidad en la información que se administra.
- Reducción en los tiempos de limpieza y optimización en el empleo de sistemas de apoyo crítico.
- Mayor seguridad por la eliminación de la contaminación cruzada en los alrededores y protección para el personal.
- Eliminación de contaminación por derrames de producto en el proceso.
- Control de todos los procesos y operaciones de producción incluyendo almacenamiento y control ambiental (21, 24).

DESVENTAJAS DE LA INSPECCION OPTICA AUTOMATIZADA

- No se puede identificar las partículas.
- Las burbujas de aire pueden confundirse con partículas.
- No detecta el mal cierre en ampollitas o frascos.
- Al romperse una ampollita se detiene el proceso hasta que se limpie la máquina para reiniciar el proceso (10, 21).

ETIQUETADO Y ACONDICIONADO

Los envases primarios de las soluciones inyectables deben de etiquetarse o rotularse de tal forma que no cubra la superficie total, en toda su longitud o circunferencia, para permitir la inspección de su contenido.

Etiqueta es cualquier marbete, rotulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, grabada adherida en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles. Debe proporcionar a los usuarios toda la información para garantizar la seguridad y uso correcto del producto (5, 6, 18).

Los datos que debe de contener la etiqueta son los siguientes:

- Nombre
- Forma farmacéutica
- Concentración del fármaco (peso, volumen, %)
- Presentación específica para ancianos, adultos o niños
- Formula. Si no se desea declarar los aditivos presentes expresar: excipiente o vehículo “excipiente cbp, cs” , o bien “vehículo cbp, csp, o cs”
- Expresión de unidades. Con el símbolo “UI”
- Dosis. Se refiere la expresión “Dosis: la que el medico señale” excepto en los medicamentos que para adquirirse no requieran receta medica.
- Vía de administración. Deberá expresar como sigue “vía de administración: _____” y se debe señalar sin abreviaturas y, en su caso, adicionarse la leyenda “léase instructivo anexo”. En el caso de envases primarios pequeños, se aceptan las abreviaturas para la vía IV, IM, SC, IA, IL.
- Datos de conservación y almacenaje “consérvese el envase bien tapado” “protéjase de la luz”.
- Leyendas de advertencias y precautorias.
- Expresión de la clave de registro sanitario.
- Número de lote. En todas las unidades de una producción se deberá expresar el lote como sigue: “Lote:_____”

- Fecha de caducidad

- Datos del fabricante “Hecho en México por:
Razón social
Domicilio _____”

- Contenido.
- Precio máximo al público.

Cuando el envase primario es de 1 mL la etiqueta deberá contener los siguientes datos:

- a) Nombre.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Concentración.
- d) Vía de administración (abreviada).
- e) Registro Reg. No _____ SSA
- f) Lote _____
- g) Cad _____

Una vez concluido la etapa del etiquetado de los envases primarios se procede a realizar el acondicionado del producto que es la etapa final en la fabricación (18).

El acondicionado son las operaciones por las que un producto en su envase primario tiene que pasar para transformarse en producto terminado (11). Es necesario para su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento y utilización.

Envase secundario éste generalmente está diseñado como presentación final para comercializar. El más común es la caja de cartón plegado.

Para la selección de un envase secundario hay que considerar sus características físicas.

- Proteja al producto de los daños que pudieran ocurrir durante la manipulación o la distribución.
- Proporcione una presentación aceptable que contribuye a mejorar el aspecto final del producto.
- Debe contener la información necesaria para su uso, asegurando su correcta administración.
- Debe ser económico (11, 18, 25).

Embalaje exterior Final consiste generalmente en una caja de cartón corrugado, debe de ir identificada con los datos del producto como: clave del producto, nombre, lote, fecha de caducidad, contenido. Con este embalaje final habitualmente se envía, en plataformas de carga a los centros de distribución, a mayoristas y a otros clientes que compran grandes cantidades (26).

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se da a conocer los procesos para la fabricación de soluciones inyectables como primer paso debe existir la orden de fabricación autorizada, surtirse con materiales adquiridos con proveedores autorizados, dichos materiales deben estar aprobados y verificados por aseguramiento de calidad.

Para la fabricación hay que considerar varios aspectos que se deben de cumplir para obtener productos de calidad como: áreas, las cuales deben ser diseñadas, construidas y mantenidas dentro de los límites establecidos para los productos que se van a fabricar, estas deberán estar calificadas, así como también el sistema de aire debe estar calificado y el sistema de agua debe estar validado ya que son los más importantes, los equipos involucrados en el proceso deben estar calificados, los instrumentos de medición para el control de temperatura, humedad y presión deberán estar calibrados.

La fabricación de las soluciones inyectables debe realizarse con personal capacitado y calificado, siguiendo los procedimientos normalizados de operación y de acuerdo a los procedimientos de la orden de fabricación, incluye limpieza y sanitización de áreas, esterilización y despirogenización de equipo y accesorios, filtración aséptica de la solución, envasado y cierre del producto, prueba de hermeticidad cuando se utiliza ampollitas como envase primario, inspección óptica manual o automática, etiquetado del envase primario y el cierre del envase secundario que es la presentación final del producto y el empaquetado de este. Realizando los registros necesarios en cada etapa del proceso de fabricación.

Una de las etapas de mayor importancia en la fabricación de inyectables es la inspección óptica que se debe de realizar al 100 % de cada lote fabricado; eliminando los envases que contienen partículas visibles.

La ausencia de partículas demuestra una buena práctica de fabricación y un producto de calidad y seguro para el paciente.

Para realizar lo antes mencionado se requiere realizar la validación del llenado aséptico y la validación de procesos ya que con ellas se garantiza que se fabriquen productos de calidad de acuerdo a las especificaciones requeridas para su comercialización siendo además un requisito de

las Buenas Prácticas de Fabricación. Los beneficios que se obtienen con la validación son reducción de costos, mayor productividad y competitividad en el mercado.

Una vez que el proceso se ha validado se espera que permanezca bajo control, siempre y cuando no se realicen cambios en el mismo.

La validación es un esfuerzo multidisciplinario de todo el personal de las distintas áreas de una planta farmacéutica; y para llevarla a cabo se requiere que se cumplan con las buenas prácticas de fabricación asegurando así que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada.

BIBLIOGRAFIA

- 1) KIEFER ROBERT G. ; NALLY JOSEPH D, WHY VALIDATION, MARCEL DEKKER INC, 1986, NEW YORK, PAGES 1-13
- 2) AGALLOCO JAMES, VALIDATION OF ASEPTIC FILLING OPERATIONS, SECOND EDITION, MARCEL DEKKER INC, 1986, NEW YORK, USA, PAGES 653-668
- 3) BERRY, I.R.; PROCESS VALIDATION: PRACTICAL APPLICATIONS TO PHARMACEUTICAL PRODUCTS, DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARM, 1988, PAGES 377-389
- 4) HELMAN JOSE, FARMACOTECNIA TEORICA Y PRACTICA, CUARTA EDICION, COMPAÑIA EDITORIAL CONTINENTAL 1984, MEXICO PAGES 1287, 1300-1325, 1860, 1864, 1875-1879
- 5) REMINGTON, R GENARO ALFONSO, FARMACIA 20ª EDICION TOMO 1 EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA 2003, MEXICO PAGES 876, 909, 911, 929, 934-935
- 6) FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS OCTAVA EDICION VOL 1 Y 2 PUBLICACIONES E IMPRESIONES DE CALIDAD S.A DE C.V 2004, MEXICO, PAGES 37-38, 52-53, 521-522, 603-607, 1351-1354
- 7) FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, GUIDELINE ON STERILE DRUG PRODUCTS PRODUCED BY ASEPTIC PROCESSING, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, (FDA, UNITED STATES OF AMERICA; ROCKVILLE, 2004)
- 8) AGALLOCO JAMES, E. AKERS JAMES, ASEPTIC PROCESSING: A VISION OF THE FUTURE, PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY VOL 1 2005
- 9) CHAPMAN K.G, VALIDATION, PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, VOL 1, 1983
- 10) LACHMAN. PH. D LEON; LIEBERMAN. PH.D HERBERT A; KANING PH.D JOSEPH L; THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY, THIRD EDITION, LEA & FEBIGER, 1986 PHILADELPHIA, USA, PAGES 567-576, 639- 676
- 11) PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM059-SSA1-2004. BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM 059-SSA1-1993; PUBLICADA EL 31 DE JULIO DE 1998).

- 12) SIMKO RONALD J, ORGANIZING FOR VALIDATION, MARCEL DEKKER INC, 1986, NEW YORK, PAGES 5-10
- 13) DE VECCHI FRANCO, VALIDATION OF ENVIRONMENTAL CONTROL SYSTEMS USED IN PARENTERAL FACILITIES, MARCEL DEKKER INC, 1986, NEW YORK, PAGES 28-48
- 14) BREEMER , ROBERT .E; CALIBRATION AND CERTIFICATION, MARCEL DEKKER INC, 1986, NEW YORK, PAGES 47-91
- 15) FEIGENBAUM ARMAND V, CONTROL TOTAL DE LA CALIDAD, TERCERA EDICION, COMPAÑÍA EDITORIAL CONTINENTAL, 2004, MEXICO, PAGES 3-14, 69-75, 119-130, 420-425, 723-724
- 16) MONTGOMERY DOUGLAS C, CONTROL ESTADISTICO DE LA CALIDAD, TERCERA EDICION, EDITORIAL LIMUSA WILEY, 2004, MEXICO, PAGES 26, 27, 156-160
- 17) J.M.JURAN FRANK M. GRZYNA, ANALISIS Y PLANEACION DE LA CALIDAD, TERCERA EDICION, EDITORIAL MC GRAW HILL, 1993, MEXICO PAGES 3-5, 377-383, 565-567
- 18) NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-072-SSA1-1993 ETIQUETADO DE MEDICAMENTOS.
- 19) DAVIS BERNARD D; DULBECCO RENATO, TRATADO DE MICROBIOLOGIA, TERCERA EDICION, EDITORIAL SALVAT EDITORES, S.A. 1984, BARCELONA ESPAÑA, PAGES 1024-1030
- 20) ZINSSER, WOLFGANG K. JOCKLIK, D.PHILL D. BERNARD AMOS, M.D MICROBIOLOGIA, 20ª EDICION, EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, 1994, MEXICO, PAGES 267-282
- 21) AKERS MICHAEL J, PARENTERAL QUALITY CONTROL, SECOND EDITION, MARCEL DEKKER, 1994, USA NEW YORK PAGES 175-235
- 22) BANKER GILBERT S, MODERN PHARMACEUTICS, THIRD EDITION, MARCEL DEKKER INC, 1996, NEW YORK, PAGES 441
- 23) CINDY MARLENE FERNANDEZ LOPEZ; DIANA MARCELA MORENO MORA, METODOLOGIA PARA LA VALIDACION DEL LLENADO ASEPTICO EN UN PROCESO DE LIOFILIZACION, REV CUBANA FARM, 41(1) 2007
- 24) BIBIANA M. VALLEJO; SANDRA B. VALLEJO, ASPECTOS GENERALES DE LA AUTOMATIZACION INDUSTRIAL DEL SECTOR FARMACEUTICO, REV. COL. CIENC. QUIM. FARM. VOL 35 (1) 2006
- 25) JOSELUIS VILA JATO, TECNOLOGIA FARMACEUTICA VOL. II FORMAS FARMACEUTICAS, PRIMERA EDICION, EDITORIAL SINTESIS, 2001, MEXICO PAGES 157-248, 449-591

- 26) FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA VOL. I, VOL. II USP 30 NF25, 2007, USA, PAGES 34-38, 147, 170-171, 284, 351, 649-650, 653-655, 712-714, 730, 743-744
- 27) WILLIAM GARVEY, BASES DEL MANEJO DE PROYECTOS DE VALIDACION, PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, VOLUMEN 4, NUMERO 1, MARZO/ABRIL 2006, PAGES 14-24, 36-44
- 28) JAMES AGALLACO, FREDERICK J CARLETON, VALIDATION OF PHARMACEUTICAL PROCESSES, THIRD EDITION, INFORMA HEALTHCARE, 2008, NEW YORK, PAGES 300-306
- 29) FREDERICK J. CARLETON, VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES, SECOND EDITION, MARCEL DEKKER, 1986, NEW YORK, PAGES 125-150