

Apuntes sobre tecnología farmacéutica

PROBLEMAS TECNOLÓGICOS EN LA
FABRICACION DE MEDICAMENTOS

PROBLEMAS TECNOLÓGICOS EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS

Ramon
Salazar
Macian

EDITOR
Ramon Salazar Macian

Apuntes sobre tecnología farmacéutica

PROBLEMAS TECNOLÓGICOS EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS

EDITOR

Ramon Salazar Macian

Barcelona diciembre de 2015



EL LIBRO SE PUEDE DESCARGAR EN EL SIGUIENTE ENLACE:

<http://hdl.handle.net/2445/68462>



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Dedicado:

A mi esposa Antonia Soler. Juntos hemos trabajado mucho y hemos realizado un camino muy feliz a lo largo de 53 años.

A mis hijos, que han sido un estímulo para nosotros y una alegría, ya que Albert y Ramon son grandes profesionales de la medicina. A mis nueras Olga y Annabel que saben armonizar muy bien su trabajo profesional con su familia y a mis nietas Mireia,

Anna y Maria, con la esperanza que en el porvenir sean tan felices como lo son ahora.

A los compañeros de laboratorios del Dr. Esteve con los que compartí el trabajo durante 36 años y a los miembros de la familia Esteve en especial al Dr. José Esteve i Soler y su hermano Joan

A mis amigos compañeros de La Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

En especial a los componentes del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Finalmente a mis amigos tertulianos que desde el año 2005 me alientan y apoyan a continuar con las "tertulias con los amigos del profesor Ramon Salazar" que se realizan trimestralmente

A todos ellos

Muchas gracias

Ramon Salazar Macian

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La clau del èxit i de la felicitat es treballar
Sense presa, sense pausa i sense nervis”

Agradecimientos

Una vez mas, tengo que agradecer a mis amigos, especialmente a los autores de esta colección y a los que han colaborado en este libro, y que me han apoyado a lo largo de estos años .

La primera edición de esta colección fue en 1999 con el título “Validación Industrial. Su aplicación a la industria Farmacéutica y afines” y desde entonces se han editado 9 libros. Gracias a ellos, mis amigos, he tenido la ilusión y fuerza de continuar con la edición de este nuevo libro “Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos Paralelamente en febrero del 2005, recién jubilado, empezamos con las” tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar” las cuales se realizan trimestralmente en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

Por ello a mis 82 años, recién cumplidos, tengo la ilusión de continuar con la docencia en estas tertulias.

Finalmente con mi agradecimiento, un abrazo muy fuerte a todos mis amigos y también a mis amigos lectores de esta colección de tecnología farmacéutica.

Ramon Salazar Macian

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Presentación

Mi buen amigo Ramón Salazar Macian me ha solicitado la presentación de su nuevo libro *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos*.

Lo hago con gran satisfacción debido fundamentalmente a dos motivos. El primero, la amistad que me une con el profesor Salazar, con el amigo Ramón; el segundo, el reconocimiento que como amigo y decano quiero realizar de su dedicación a la farmacia durante toda su vida, en los laboratorios Esteve, en la Facultad de Farmacia y, lo que es más destacable, una vez jubilado, cuando tantas personas se abandonan y caen en la apatía y a veces en el abatimiento

El profesor Salazar ha elegido, con pleno acierto, el camino contrario: continuar colaborando con destacados profesores para poner a disposición de los interesados en los problemas de la fabricación de medicamentos el fruto de las reflexiones y aportaciones de destacados especialistas que son, además, sus amigos. Y eso debe de ser también resaltado, porque es excepcional: el profesor Salazar reúne y aglutina a un grupo de destacadas personalidades del mundo de la industria farmacéutica, que unen a su pericia la característica común de ser amigos, desde hace muchos años, de Ramón.

Haber mantenido la actividad tras la jubilación, seguir en activo muchos años después de haberse jubilado, primero de Esteve, más tarde la Universidad de Barcelona; aglutinar a un nutrido grupo de especialistas en la fabricación de medicamentos en la industria farmacéutica; reunirlos a todos ellos en las tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramón Salazar y mantener los vínculos de amistad personal entre cuantos participan en esta loable iniciativa, todo ello me parece a mí que está al alcance de muy pocas personas, y hemos de felicitarlos de que Ramón sea una de ellas, y de tenerlo, activo y lúcido, con nosotros, a nuestro lado, tan incansable como cuando no se había jubilado.

El presente libro tiene una orientación práctica y está encaminado a resolver los problemas concretos que al especialista se le pueden presentar en el proceso, arduo y difícil, de fabricar los medicamentos. Es algo que podría parecer banal a quien no estuviera suficientemente informado, pues una cosa es el planteamiento teórico y otra la resolución de cada problema práctico que se presenta en el laboratorio y los especialistas saben que son muchos y variados. Como el propio profesor Salazar nos ha recordado más de una vez, cuando él se incorporó a la industria farmacéutica ésta estaba, metafóricamente hablando, en la Edad Media. No existían protocolos de actuación, no se identificaban ni analizaban con las debidas garantías los principios activos y los excipientes, no pocas veces se etiquetaban erróneamente y no era tan infrecuente como hoy parece que se pusieran en el mercado, de no adoptar las medidas oportunas, lotes irregulares y deficientes. Todo esto se resolvió con el establecimiento de los protocolos de las GMP. En Ginebra, en 1971, se acordó que eran obligatorias en

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

la fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario. En España fueron de obligado cumplimiento por la orden de 19 de abril de 1985 y desde 1992, con la incorporación de España a la Comunidad Europea no pueden fabricarse medicamentos en España sin su cumplimiento.

Este libro es un paso más en el largo camino recorrido por Ramón Salazar y tres amigos enamorados de la farmacia, que una vez jubilado de la Universidad, se reunían en el bar de la Facultad de Farmacia. De allí surgieron las tertulias tecnológicas con los amigos de Ramón Salazar, que se realizan cada trimestre desde 2005. El principal fruto de esas tertulias, aparte de los factores sentimentales y humanos, siempre entrañables, han sido los nueve libros publicados hasta la fecha sobre tecnología farmacéutica. Faltaba uno, dedicado a la resolución de problemas prácticos. Tratándose de Ramón, no ha de extrañarnos que aquí lo tengamos, en nuestras manos, y yo agradezco el esfuerzo de cuantos lo han hecho posible y felicito al profesor Salazar y a su selecto grupo de colaboradores.

Joan Esteva de Sagrera,
Catedrático y Decano de la Facultad de Farmacia de la UB.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Prólogo

Al terminar y editar en abril del 2012, el último libro de Apuntes sobre Tecnología Farmacéutica “Tertulias tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar”, los autores dijimos que este libro cerraba el ciclo, ya que desde el siglo pasado, en el año 1999, habíamos escrito 9 libros de esta colección y se podía considerar que habíamos cerrado el ciclo que inicialmente nos propusimos.

Sin embargo, personalmente me quedaba una duda dentro de mí.

Pensaba: “Es verdad hemos hecho un camino muy interesante para ayudar a los **técnicos** de la industria farmacéutica (ingenieros, químicos, biólogos, médicos y farmacéuticos, etc.) con una puesta al día teórico-práctica de todos los temas que se han de conocer para poder fabricar medicamentos de Calidad a precios competitivos, y en el conjunto de los libros, recogemos los conocimientos que se han de tener en la Industria Química Farmacéutica, para aprender a regentar el negocio y tener éxito”.

¿Pero el camino realizado en estos libros, es suficientemente práctico, para resolver un problema, un error o una incidencia que ocurre durante el proceso de una fabricación determinada?

Expuse, mis dudas a mis amigos, los autores de este libro, la mayoría autores de esta colección. Finalmente, después de varios debates, convencí a los autores que faltaba un libro más práctico de los editados que recogiera los problemas tecnológicos que pueden ocurrir y ocurren en la fabricación. Es decir que fuera la guinda “complemento de los distintos libros de esta colección, en aplicar los conocimientos adquiridos a los errores, incidencias y problemas que aparecen en la fabricación de las formas de dosificación”

Por ello en el libro, estudiamos a partir de los procesos de fabricación de las principales formas de dosificación, los problemas que pueden ocurrir y ocurren, cómo prevenirlos y solucionarlos.

Tengo que confesar que en los libros editados anteriormente, algunos de los conceptos y normativas citados aquí, aún siendo los mismos han sido superados por nuevas ediciones y por tanto se tendrán que considerar complementarios de algunos capítulos de esta colección “Apuntes sobre tecnología farmacéutica”

Este libro, igual de los que hemos escrito y editado hasta ahora, su objetivo ha sido transmitir nuestra experiencia profesional, adquirida en la industria y la docencia, a los alumnos de tecnología farmacéutica y a los profesionales que necesiten reciclarse .

Si hemos conseguido el objetivo planificado, los lectores lo decidirán y si el veredicto es positivo, los autores seremos muy felices

Ramon Salazar Macian

Profesor jubilado de Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona

Relación de autores

Prologo: Profesor Dr. Joan Esteva de Sagrera (Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona)

Director y coordinador

Salazar Macian, Ramon:

Dr. en Farmacia. Licenciado en Farmacia y en Ciencias Químicas.

Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.

Ex Profesor Titular de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Ha trabajado profesionalmente en Laboratorios Dr. Esteve S.A. durante 36 años

Académico numerario de la Real Academia de Farmacia de Catalunya

ramonsalazar@ub.edu

Autores

Amela Navarro, Joaquín: Dr. en Farmacia. Licenciado en Farmacia

Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas

Director de Desarrollo Galénico de Pharma Projet.S.A.U.

Profesor Asociado de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Académico correspondiente de la Academia de Farmacia de Catalunya

joaquimamela@farmaprojects.es

Beaus Romero, Rafael: Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Director de Consultoría en Azbil Telstar

Académico correspondiente de la Academia de Farmacia de Catalunya

rbeaus@telstar.com

Beaus Codes, Rafael: Farmacéutico de Industria; Farmacólogo, Diplomado en Sanidad, Diplomado en Administración de Empresas. Académico numerario de la Real Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.

Presidente de Antibióticos de León, Director General de AuditGMP Pharma.

rbeaus001@cofb.net

Castejón Quílez, Mariano. Licenciado en Farmacia por la Universidad de Barcelona, con Título de Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica, y Título de Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Colabora

con la Universidad de Barcelona como profesor externo del Título de Especialista en Farmacia Industrial y Galénica de la UB. Trabaja en laboratorios del Dr Esteve como responsable de Validaciones

mcastejon@esteva.es

García Montoya, Encarna: Dra. en Farmacia. Licenciada en farmacia.Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas.

Profesora Titular de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Académica correspondiente de la Academia de Farmacia de Catalunya

encarnagarcia@ub.edu

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Jo Cardoso, Enrique: Dr. en Farmacia. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Licenciado en Farmacia. Director de Planta en Laboratorio Reig Jofre. Director en la International Society of Lyophilization and Freeze Drying. Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia de Catalunya
Enric.Jo@reigjofre.com

Lerín Riera, Ignacio: Dr. en Farmacia. Licenciado en Farmacia Director Gerente de SOLPHARMA Technologies. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Profesor Asociado de la Unidad de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.
ilerin@solpharma.com

Pujol Forn, Martí: Dr. en Farmacia. Licenciado en Farmacia, Técnico bromatólogo, Académico numerario de la Real Academia de farmacia de Catalunya. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Académico conservador del Museo Cusí de Farmacia, Miembro de Honor de AEFI, Director del programa de farmacia de IL3 (Instituto de formación Continua de la Universidad de Barcelona).
pujol.forn1@cofb.net

Ruiz Combalia, Jordi; Licenciado en Ciencias Químicas. Especialista en analisis de medicamentos y drogas. Diplomado en Dirección Insudrial por EADA
Jordi.ruiz@telefonica.net

Romero Obon, Miquel: Licenciado en Ciencias Estadísticas e Ingeriero Químico Industrial. Gerente de Garantía de Calidad de Almirall.
miquel.romero@almirall.com

Suñé Negre, Josep Maria. Doctor en Farmacia. Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Director del Servicio de Desarrollo del Medicamento de la Universidad de Barcelona. Académico Numerario de la Real Academia de Farmacia de Catalunya.
jmsune@ub.edu

Suñé Pou, Marc: Licenciado en Farmacia. Graduado en Farmacia. Investigador predoctoral de Farmacia de la Universidad de Barcelona
msunepou@gmail.com

Vicente Pla, Lluís: Licenciado en Ciencias (Sección de Químicas) por la Universidad de Barcelona (1975). Licenciado en Farmacia por la Universidad de Barcelona,(1980). Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica. Miembro de la European QP (Qualified Person) Association.
lvp1064@gmail.com

Viscasillas Muret, Joan: Licenciado en Farmacia. Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos y Drogas. Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica “Iberian Quality Compliance Manager” en la empresa Reckitt Benckiser Healthcare S.A.
joan.viscasillas@rb.com

Índice:

Consta de 13 temas orientados a estudiar el que, para qué y cómo de los problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos. Todos ellos recogen la experiencia profesional de los autores

Los tres primeros temas/capítulos estudian las normativas de calidad para eliminar y prevenir los errores durante la fabricación.

Del cuarto tema al octavo se han escogido varias formas de dosificación: comprimidos, capsulas, microgranulos de acción sostenida, Soluciones y suspensiones parenterales y productos liofilizados, en donde obtenemos información de los problemas que pueden suceder en la fabricación de estas formas de dosificación escogidas como ejemplo

En el tema noveno, se estudian los problemas de envase y acondicionamiento y los temas 10, 11,12 y 13 están orientados a temas analíticos, acciones correctivas, validación, auditorias y autoinspecciones que contribuyen a asegurar la calidad de las fabricaciones de medicamentos

Tema 1º.- Errores en la industria Farmacéutica

Salazar Ramon & Garcia Montoya, Encarna.

Resumen.	
1. Introducción	25
2. Existe el error	26
3. Como prevenir los problemas tecnológicos y errores durante la fabricación. Aplicación de las normativas GMP y ICH. Resumen	27
3.1. Revisión de la Calidad del producto: PQR	27
3.2. ICH 10. Sistema de Calidad Farmacéutica.....	30
4. Causas de Error	31
5. Costes de la No Calidad	34
5.1. Gestión de Costes de No Calidad	34
6. Control de Medicamentos por las autoridades Sanitarias.....	36
7.1.- Reclamaciones, defectos de calidad y retirada de productos. (Capítulo 8 de las GMP).....	36
7.2. Antecedentes. Entrada en vigor de las GMP oficialmente en España.....	37
7.3. Ejemplo de Errores en la Industria Farmacéutica: Año 2014 versus 2006.....	38
8. Consideraciones Finales	53
9. Bibliografía.....	54

Tema 2º.- Tratamiento de las desviaciones.

Romero Obón, Miquel

1. Gestión de las desviaciones como uno de los pilares del sistema de calidad.....	56
2. La desviación como feedback de la validación de procesos y calificación de equipos e instalaciones.....	58
3. La desviación como fuente de conocimiento y habilitadora de la mejora continua. Vínculos con la ICH Q10 y capítulo 1 de las GMPs europeas.....	59
4. Clasificación en función de la gravedad, criticidad, reincidencia, estacionalidad y extensión.....	60
5. Detección de las desviaciones. Observación de los efectos.....	60
6. Origen de las desviaciones. Factores causales y causa raíz.....	61
7. Metodología de la investigación operativa.....	64
8. Medidas correctoras y preventivas.....	67
9. Análisis de tendencias.....	68
10. Casos reales y su resolución	73
11. Bibliografía.....	79

Tema 3º.- El Sistema de Calidad Farmacéutico para prevenir errores

Castejón Quilez, Mariano

1.- Introducción.....	82
2.- Implantación práctica del Sistema de Calidad Farmacéutico (SCF).....	82
3.- Elementos del SCF.....	83
4.- PNTs necesarios en un SCF según diferentes autoridades sanitarias.....	84
4.1. PNTs necesarios en un SCF según Unión Europea.....	84
4.2. PNTs necesarios en un SCF según EEUU (USA/FDA).....	85
4.3. PNTs necesarios en un SCF según la OMS.....	86
5.- Registros necesarios en un SCF según GMPs de diferentes autoridades sanitarias.....	87
5.1. Registros necesarios en un SCF según GMPs Unión Europea.....	87
5.2. Registros necesarios en un SCF según GMPs EEUU (USA/FDA).....	88
6.- Ejemplo práctico: Desarrollo de un Sistema de Seguimiento de Incidencias / Desviaciones de Calibraciones.....	90
6.1. Introducción: Sistema de Gestión de Calibraciones.....	90
6.2. Conceptos generales de Calibraciones.....	91
6.3 Informe de Desviación de Calibración (IDC).....	92
6.4 Apartados de una IDC.....	93
6.4.1. Identificación de la desviación de calibración (IDC).....	93
6.4.2. Evaluación del riesgo de la IDC.....	94

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

6.4.3 Cierre de la desviación.....	95
6.5 Otros flujos posibles de IDC.....	97
7.- Bibliografía.....	100

Tema 4º.- Problemas tecnológicos en la fabricación de formas de dosificación sólidas: comprimidos

Lerín Riera, Ignacio

1. - Introducción.....	102
2.- Procesos de fabricación de comprimidos.....	103
o 2.1.- Compresión directa.....	103
o 2.2.- Compresión de granulados.....	104
o 2.2.1.- Granulación vía húmeda.....	105
o 2.2.2.- Granulación vía seca.....	106
o 2.2.3.- Compresión.....	107
3.- Principales problemas en la calidad de los comprimidos.....	110
o 3.1.- Introducción al QbD Quality by Design.....	111
o 3.2.- Problemas derivados de procesos previos a la compresión	113
o 3.3.- Problemas de calidad del comprimido.....	116
o 3.4.- Fallos debidos al formato (punzones y matrices).....	124
▪ Recubrimiento de punzones y matrices	
▪ Pulido de punzones y matrices	
▪ Control dimensional de punzones y matrices	
4.- Nuevas tendencias: Comprimidos multicapa y comprimido en comprimido....	129
5. - Ejemplo Prácticos.....	132
6. – Bibliografía.....	135

Tema 5º.- Problemas tecnológicos en la fabricación de formas de dosificación sólidas: Capulas

Suñé Pou, Marc & Suñé Negre, Josep Maria

1.- Introducción.....	137
2.- Definiciones y conceptos.....	138
3.- Ventajas e inconvenientes de las cápsulas duras de gelatina.....	139
3.1.- ventajas.....	139
3.2.- Inconvenientes.....	140
4.- Fabricación y conservación de cápsulas duras de gelatina.....	141
4.1.- Fabricación.....	141
4.2.- Conservación.....	141
5.- Dosificación industrial de cápsulas duras de gelatina.....	141
5.1.- Dosificación industrial con máquinas de cuatro tiempos.....	142
5.2.- Dosificación industrial con máquinas continuas.....	144
6.- Problemas tecnológicos en la fabricación de cápsulas duras de gelatina.....	145
7.- Problemas tecnológicos en la dosificación de cápsulas duras de gelatina.....	146
8.- Bibliografía.....	148

Tema 6 .- Problemas en la Fabricación de micro gránulos de liberación sostenida en colon. Ejemplo de Mesalazina

Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción.....	152
2.- Características de los microgránulos (pellets).....	153
3.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y farmacocinética de Mesalazina /Mesalamina.....	154
4.- Procedimiento de análisis del principio activo Mesalazina (Eu.Ph).....	156
4.1.- Características físicas y químicas	
4.2.- Métodos de identificación y análisis del principio activo e impurezas.	
-	
5.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar. Pellets de Mesalazina obtenidos por nebulización en lecho fluido sobre núcleos inertes.....	159
5.1.- Estudios de Preformulación. Formas farmacéuticas sólidas de liberación sostenida/ continuada.....	159
5.2.- Dominio de la técnica.....	160
-	
5.2.1.- Descripción de un proceso filmógeno en lecho fluido con aparato Wurster bottom spray).....	161
5.2.2.- Defectos que pueden aparecer durante el proceso de recubrimiento. Como evitarlo.....	162
5.2.3.- Principales consideraciones en la utilización de Eudragit polímeros y de etilcelulosa.....	163
5.2.4.- Estudios de estabilidad en formas de dosificación recubiertas. Aplicación de la validación a cada fase.....	164
5.2.5.- Porque el perfil de disolución en pellets de mesalazina puede ser igual antes y después del curado?.....	165
5.3. - Problemas de estabilidad en formas farmacéuticas recubiertas: Resumen de los estudios. Puntos críticos del diseño y del proceso.....	165
6.- Estudios de la formulación elegida: Formulación definitiva.....	167
7.- Método de fabricación. Ejemplo práctico.....	167
7.1.- Consideraciones generales	167
7.2.- Operaciones previas y precauciones que se han de tomar durante el proceso de elaboración. Puntos críticos.....	169

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

-	7.3.- Fundamento y factores principales que se han de tener en cuenta en el desarrollo y fabricación de pellets de mesalazina (Extens Release) por nebulización.....	172
-	7.4.- Protocolo de elaboración. Descripción y estudio.....	175
	7.4.1. Formula centesimal en peso por pellet. Patente Eudracol..	175
	7.4.2. Características de la sala y condiciones ambientales.....	177
	7.4.3. Método de fabricación y control de proceso.....	177
	7.4.4. Controles a realizar en cada fase del proceso.....	179
	7.4.5. Limpieza de la maquinaria.....	183
	7.4.6. Rendimiento del proceso: Peso.....	183
	7.4.7. Cambio de escala (Scale-up).....	184
	7.4.8. Principales problemas en el cambio de escala (Scale-UP) y como se pueden solucionar.....	186
-	7.5.- Almacenamiento	190
-	7.6.- Envasado- acondicionado. Muestreo durante el llenado y acondicionamiento de pellets.....	190
-	7.7.- Análisis del producto acabado (USP).....	193
	7.7.1. Métodos de identificación. Disolución y análisis del producto acabado (USP).....	193
-	7.8.- Estudios de estabilidad del producto terminado	195
-	7.9.- Resumen y Consideraciones finales.....	196
	8.- Anexos.....	198
	Anexo 1.- Formulación de Eudragit RL 30 D/RS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión	
	Anexo 2.- Formulación de Eudragit FS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión	
	Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik	
	Figura 1.- Pellet con doble capa según patente de Eudracol	
	Figura 2.- Tracto gastrointestinal con valores típicos de pH	
	Figura 3.- Tipos de Eudragit. Aplicaciones funcionales	
	Figura 4.- Aplicación del tipo de Eudragit a nivel del pH	
	Figura 5.- Estudio del perfil de disolución a distintos pH de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de EvoniK. PH 6.8	
	Figura 6.- Estudio del perfil de disolución a distintos pH de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de EvoniK. PH 7.2	
	Figura 7.- Efecto de Eudragit FS. Perfil de disolución 2h 0.1 N HCl seguido de fosfato buffer pH 7.5. La proporción de FS no afecta al perfil de disolución	
	9.- Bibliografía	206

Tema 7º.- Problemas tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles líquidas: Soluciones, suspensiones parenterales y colirios. Ejemplos prácticos.

Amela, Joaquim& Beaus Romero, Rafael

1.	Introducción	211
1.1.	Preparaciones parenterales	213
1.1.1.	Inyecciones.....	213
1.1.2.	infusiones	214
1.1.3.	Concentrados para inyecciones o infusiones	214
1.1.4.	Polvos para inyecciones o infusiones.....	215
1.1.5.	Geles para inyecciones	215
1.1.6.	Implantes	215
1.2.	Colirios.....	215
1.2.1.	Gotas oculares	215
1.2.2.	Lociones oculares.....	216
1.2.3.	Polvos para gotas o lociones oculares	216
1.2.4.	Preparaciones semisólidas oculares.....	216
1.2.5.	Insertos oculares	217
2.	Zonas de fabricación	217
2.1.	Lay out. Posibles problemas	218
2.2.	Acabados. Posibles problema.....	221
2.3.	Sistema de tratamiento de aire (hvac). Posibles problemas.....	222
3.	Formulación.....	228
4.	Materias primas. Posibles problemas.....	229
4.1.	Principios activos	230
4.2.	Excipientes	230
4.3.	Agua para inyectables. posibles problemas	232
5.	Material de envasado.....	235
5.1.	Vidrio	235
5.1.1.	Control de calidad del vidrio y envases de vidrio. Posibles problemas	239
5.2.	Materiales plásticos. Posibles problemas.....	240
5.3.	Elastómeros. Posibles problemas	252
6.	Proceso de fabricación.....	255
6.1.	Preparación del producto en bulk.....	256
6.1.1.	Productos con esterilización terminal	256
6.1.2.	Productos con llenado aséptico.....	257
6.1.2.1.	Solución filtrada por filtro esterilizante	257
6.1.2.2.	Suspensiones	259
6.1.2.3.	Liofilizados.....	259

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

6.1.2.4. Sólido estéril	260
6.1.2.5. Pomadas y Cremas estériles.....	260
6.2. Proceso de esterilización	261
6.2.1. Esterilización por calor seco. posibles problemas	263
6.2.2. Esterilización por vapo. posibles problemas.....	267
6.2.3. Esterilización por radiaciones ionizantes	269
6.2.4. Esterilización por gas	271
6.2.5. Filtración esterilizante. posibles problemas	273
6.2.6. Otros sistemas de esterilización	282
6.2.7. Elección del procedimiento de esterilización	283
6.2.8. Ejemplo para la elección de un procedimiento de esterilización	287
7. Proceso de llenado	288
7.1. Esterilización terminal	288
7.2. LLenado aséptico.....	289
7.3. Tecnología BFS	290
8. Validación	290
8.1. Validación de instalaciones, servicios y equipos	290
8.1.1. Validación de las instalaciones	291
8.1.2. Validación de los servicios	291
8.1.2.1. Validación del sistema hvac. posibles problemas	292
8.1.2.2. Validación del agua para inyectables	295
8.1.2.3. Validación del vapor puro	296
8.1.2.4. Validación del aire comprimido	296
8.1.2.5. Validación del otros gases: nitrógeno, co ₂	296
8.1.3. Validación de equipos	297
8.2. Validación de proceso	297
8.2.1. Validación de la producción por esterilización termina. posibles problemasl... 298	
8.2.2. Validación de la producción por llenado aséptico	302
8.2.2.1. Validación de la filtración esterilizante. posibles problemas	302
8.2.2.1.1. Validación de elementos auxiliares de filtración	304
8.2.2.1.2. Validación de la esterilización de los filtros	304
8.2.2.2. Validación del llenado aséptico. posibles problemas	305
9. Control de calidad	310
9.1. Controles físico-químicos	311
9.1.1. Descripción.....	311
9.1.2. Identificación	311
9.1.3. Contenido en principio/s activo/s	311
9.1.4. Impurezas	312
9.1.5. Uniformidad de dosis	312
9.1.6. ph.....	313
9.1.7. Densidad relativa	313
9.1.8. Viscosidad	313

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

9.1.9. Volumen extraíble	314
9.1.10. Osmolalidad	314
9.1.11. Partículas	315
9.1.12. Contenido en agua	316
9.1.13. Contenido en conservante	316
9.1.14. Contenido en antioxidante	316
9.1.15. Extraíbles	317
9.1.16. Ensayo de funcionalidad de sistemas de administración o liberación	317
9.1.17. Distribución del tamaño de partícula	318
9.1.18. Redispersibilidad.....	318
9.1.19. Tiempo de reconstitución.....	318
9.2.1. Esterilidad.....	318
9.2.2. Endotoxinas bacterianas.....	319
9.2.3. Pirógenos.....	319
9.2.4. Eficacia del conservante antimicrobiano	319
9.2.5. Toxicidad anormal	320
9.2.6. Controles en función del tipo de preparado. posibles problemas	320
9.3. Controles microbiológicos	322
9.3.1. Materias primas. Posibles problemas.....	323
9.3.2. Materiales de envase. Posibles problemas	323
9.3.3. carga bacteriana del producto (bioburden). posibles problemas	325
9.3.4. esterilidad final. posibles problemas.....	326
9.3.5. condiciones ambientales de las salas. posibles problemas	327
9.4. Liberación paramétrica. Posibles problemas	328
10. Bibliografía	330

Tema 8.- Problemas tecnológicos en la fabricación de productos liofilizados

Jo Cardoso, Enric

1. Introducción.....	334
1.1. Descripción del proceso de liofilización.....	334
1.2. Características de un producto liofilizado.....	325
1.3. Propiedades térmicas de las formulaciones.....	336
2. Ingeniería básica.....	340
2.1. Ingeniería conceptual.....	340
2.2. Influencia de los equipos en el proceso.....	347
2.3. Adquisición de equipos.....	348
2.4. Control del proceso: Instrumental apropiado.....	350
2.5. Cualificación.....	352
2.6. Mantenimiento.....	353

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

3.	Formulación.....	354
3.1.	Entidades químicas o bioquímicas (o biotecnológicas).....	354
3.2.	Excipientes.....	355
3.3.	Diseño de formulaciones.....	356
4.	Desarrollo de ciclos de liofilización.....	359
4.1.	Enfoque clásico.....	359
4.2.	Enfoque Calidad por el Diseño	363
4.2.1.	Mapeo de proceso	363
4.2.2.	Atributos críticos de calidad.....	366
4.2.3.	Atributos críticos de materiales	366
4.2.4.	Parámetros críticos de proceso.....	366
4.2.5.	Análisis de riesgos	367
4.2.6.	Diseño de experimentos.....	369
4.2.7.	Espacio de diseño.....	371
4.2.8.	Estrategia de control	372
5.	Escalado.....	373
5.1.	Lotes de ingeniería	373
5.2.	Cualificación de equipos.....	374
5.3.	Validación del proceso.....	375
6.	Problemas relacionados con los equipos	378
6.1.	Transferencia de energía y masa.....	378
6.2.	Geometría.....	381
6.3.	Problemas asociados al frío	382
6.4.	Problemas asociados al vacío	384
6.5.	Problemas asociados al fluido termorregulador	384
6.6.	Problemas asociados al sistema de filtración de gases.....	385
6.7.	Problemas en el sistema de control	385
7.	Problemas relacionados con el proceso	387
7.1.	La dualidad producto-proceso	387
7.2.	Problemas sistemáticos y problemas puntuales	388
7.3.	Miscelánea de problemas	388
8.	Glosario	394
9.	Bibliografía	396

Tema 9.- Problemas en el envase y acondicionamiento de medicamentos

Vicente Pla, Lluís

1.-	Introducción	399
2.-	Problemas más comunes en el envasado	400
2.1.	En el envasado.	400
2.1.1.	Falta de Integridad / estanqueidad del envase-cierre.....	400
2.1.2.	Contenido incorrecto	402
3.	Problemas más comunes en el acondicionamiento.....	408
3.1.	En el acondicionamiento.	408
3.1.1.	Problemas con los materiales impresos	408
3.1.2.	Problemas con el marcado	412
3.1.3.	Problemas con el contenido (del estuche)	413
4.	Resumen.....	415
5.	Ejemplos prácticos.	417
6.	Bibliografía.....	421

Tema 10.- Problemas analíticos en la fabricación de formas de dosificación, fuera de especificaciones (Out of Specifications)

Ruiz Combalia, Jordi

Introducción.....	423
1.- Definición y ámbito.....	426
2.- Investigación de OOS.....	427
2.1.- Investigación interna del laboratorio.....	428
2.2.- Investigación global.....	430
3.- Decisión.....	432
4.- CAPA.....	432
4.1.- Acción correctiva.....	432
4.2.- Acción preventiva.....	433
5.- Documentación.....	433
5.1.- Procedimiento normalizado de trabajo.....	433
5.2.- Lista de verificación para investigación interna.....	433
5.3.- Modelo de registro de operaciones.....	434
6.- Ejemplos prácticos.....	434
Ejemplo 1.- Error en el laboratorio.....	434
Ejemplo 2.- Muestreo global y nuevo muestreo.....	435
Ejemplo 3.- Error analítico comprobado.....	438
Anexo A: Resultados fuera de especificaciones.....	439
Procedimiento normalizado de trabajo para la gestión.....	439
Anexo B: Lista de verificación de OOS.....	441
Bibliografía.....	444

Tema 11.- Acciones correctivas y preventivas (*corrective actions & preventive actions-cap*a).

Metodología para análisis y resolución de problemas

Vicente Pla, Lluís

a) Acciones correctivas y Acciones preventivas.....	445
(<i>Corrective Actions & Preventive Actions - CAPA</i>)	
1. Elemento básico del Sistema de Calidad Farmacéutico.....	446
2. Organización y Procedimientos.	448
b) Metodología y Técnicas de Análisis y Resolución de problemas.....	456
1. Planteamiento del problema.....	458
2. Investigación del problema Identificar las causas raíz que lo generan.....	461
3. Acciones correctoras y preventivas.....	471
4. Seguimiento de las acciones correctoras y preventivas.....	474
c) Ejemplos.	476
d) Bibliografía.....	479

Tema 12.- Importancia de una validación correcta para evitar/mejorar los problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos.

Pujol, Martí y Viscasillas, Joan

Introducción. Objetivo y alcance de este capítulo.....	482
1.- Evolución del concepto de validación desde las GMPs clásicas a las GMPs del siglo XXI (1970-2015) y la implantación de la validación en tres fases: diseño, cualificación y verificación continua del proceso.....	482
1.1 Bibliografía.....	482
1.2 Visión clásica o convencional.....	483
1.3.-GMP's del siglo XXI.....	484
1.4 -Validación según las GMPs del siglo XXI.....	485
1.5.-Situación actual respecto a las validaciones.....	486
2.- Problemas tecnológicos derivados de la ausencia de validación o de validaciones efectuadas incorrectamente con ejemplos tomados de inspecciones FDA (warning letters) o de otras agencias. Para ilustrar este capítulo se han escogido cinco casos de validaciones, cuatro que aplican a todas las plantas farmacéuticas (validaciones de limpieza, de sistemas informáticos, de sistemas de obtención de agua purificada, de sistemas de tratamiento de aire) y uno que aplica a plantas de inyectables o colirios (validación de sistemas de llenado aséptico).....	487
2.1.-Validaciones de limpieza.....	487
2.1.1. Guías y normativas a utilizar. Bibliografía.....	487
2.1.2. Fases de un Protocolo completo de validación de limpieza.....	488
2.1.3.- Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a limpiezas o validaciones de limpieza ausentes o incorrectas.....	495
2.2.-Validaciones de sistemas informáticos.....	497
2.2.1. Guías y normativas a utilizar.....	497
2.2.2. Cambios desde los años 90 hasta la actualidad.....	498
2.2.3.-Ciclo de vida de los sistemas informáticos. Validación según GAMP	
2.2.4.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones informáticas ausentes o incorrectas.....	499
2.3.-Validaciones de sistemas de obtención de agua purificada.....	501
2.3.1.-Guías. Normativas a utilizar.....	501
2.3.2.-Modelo de validación de una instalación de agua purificada basada en el ciclo de vida.	502
2.3.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones ausentes o incorrectas.....	505
2.4.-Validaciones de sistemas de tratamiento de aire.....	507
2.4.1.-Guías. Normativas a utilizar.....	507
2.4.2.-Validación de un sistema de tratamiento de aire.....	507
2.4.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones de sistemas HVAC incorrectas.	510
2.5.-Validaciones de sistemas de llenado aséptico.....	511
2.5.1.-Guías. Normativas a utilizar.....	512
2.5.2.-Media Fill.....	512
2.5.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a media fill incorrectos.	515
3.-Bibliografía.....	516

La bibliografía de este capítulo se halla detallada en los distintos tipos de validaciones que se estudian

Tema 13.-Auditorías y Autoinspecciones

Beaus Romero, Rafael & Beaus Codes, Rafael

1.	Introducción.....	518
2.	Normativa regulatoria en la homologación de los proveedores.....	519
3.	Auditorías por terceros y compartidas.....	522
3.1.	Auditoría como servicio externo.....	525
4.	Homologación de proveedores.....	526
4.1.	Procedimiento de homologación de proveedores.....	527
5.	Auditorías y autoinspecciones como parte del sistema de calidad farmacéutico.....	529
6.	Procedimiento de priorización de auditorías de proveedores.....	531
6.1.	Análisis de riesgos aplicado a las auditorías.....	531
7.	Etapas de la auditoría.....	534
7.1.	Preparación.....	534
7.2.	Desarrollo.....	535
7.2.1.	Reunión inicial.....	535
7.2.2.	Realización de la auditoría.....	535
7.2.3.	Reunión de cierre final.....	538
7.3.	Conclusión.....	539
7.4.	Seguimiento y cierre.....	541
7.5.	Auditoría por sistemas de calidad.....	542
7.5.1.	Auditoría GMP (producción y control de API's y algunos excipientes).....	543
7.5.2.	Auditoría GDP (distribución de API's y algunos excipientes).....	548
8.	Problemas en el seguimiento de un programa de auditorías/autoinspecciones.....	554
8.1.	Problemas por causa del auditado.....	554
8.2.	Problemas por causa del laboratorio dueño del MA. o su fabricante.....	555
8.3.	Problemas por causa del propio auditor.....	556
9.	Principales defectos encontrados en la realización de auditorías.....	557
10.	Modelo: Desarrollo de un sistema de acciones correctivas y preventivas como respuesta a una auditoría o autoinspección.....	563
11.	Resumen y conclusiones.....	568
12.	Bibliografía.....	568

Introducción

1º.- .Un poco de historia. Mirando hacia atrás

Recuerdo que al empezar mi carrera profesional, 1958, **prácticamente estábamos en la edad media de la fabricación de medicamentos y probablemente hacíamos muchos errores.** Había muchos problemas tecnológicos e incidencias, que intentábamos todos los técnicos solucionar con el mejor espíritu de calidad, pero no teníamos medios y tampoco la preparación adecuada. Cada empresa industrial farmacéutica, hacia lo mejor que podía y sabía para fabricar medicamentos de calidad y a un precio competitivo

Podía suceder y sucedía, la llegada al laboratorio farmacéutico de materias primas (principios activos y excipientes) mal etiquetadas desde el fabricante. El control que se hacía en algunos laboratorios de los excipientes, era solamente por un control organoléptico y apenas una identificación y cuantificación del principio activo. Asimismo, la toma de muestras se hacía según el criterio del técnico encargado, sin aplicar ningún estadístico y normativa. También sucedía que desde el almacén de materias primeras se etiquetaba erróneamente un producto por otro y en fabricación se utilizaba equivocado, de tal manera que podía suceder que saliera al mercado una especialidad farmacéutica con un principio activo equivocado y por lo tanto sin la menor actividad terapéutica o en el peor caso con una posible toxicidad para el enfermo.

2º. Introducción de las cGMP's

Afortunadamente:

Fue en 1963 que se editaron por primera vez las Current Good Manufacturing Practices (GMP's) a una propuesta del Senador **Kefauver-Harris** al Senado en 1962. Se ha de recordar que las GMP's llegaron oficialmente a Europa, en Ginebra, en 1971 en un Congreso organizado por la OMS, en donde se acordó que las GMP's deberían adaptarse como obligado cumplimiento en **la fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario.**

Para los jóvenes científicos y tecnólogos de la Industria Farmacéutica, de nuestro país que tuvimos la suerte de asistir, fue un maná llovido del cielo, en el cual nos alimentamos y pudimos aplicar aquellos conocimientos en nuestras empresas.

La aplicación de las GMP's a nivel mundial ha sido un importante motor para el incremento de la Calidad – Productividad en la Industria Farmacéutica.

La incorporación en España de las GMP o Normas de Correcta Fabricación, han sido de obligado cumplimiento por la orden del 19 de abril de 1985, y fue en enero de 1992 al entrar España en la Comunidad Europea, que se adaptan a la Normativa Europea con objeto de que se cumpla la libre circulación de medicamentos. Sin este cumplimiento no se pueden fabricar medicamentos

También se ha de resaltar que la aplicación del concepto de Validación dentro del capítulo de Producción de las GMP's a partir de 1978, la implementación de las ICH

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

(Bruselas 1991) y su desarrollo y a partir del 2005 en la parte I de las GMP's, capítulo 1º "Gestión de la Calidad", la introducción de la normativa "Revisión de la Calidad del producto PQR", dieron, y están dando otro gran impulso a la Productividad y Calidad en la fabricación industrial de medicamentos.

Todo ello ha conllevado que hoy en día en la Industria Farmacéutica, se trabaje oficialmente con Calidad Integral

En este libro nos limitamos a estudiar y solucionar los problemas tecnológicos, incidencias, errores etc., que se producen durante la fabricación de la mayoría de las formas de dosificación, que pueden afectar al contenido del principio activo, estabilidad física, química y microbiológica de la forma de dosificación y de las equivocaciones en el rotulado y etiquetado de envases, cajas, prospectos etc., que se detectan durante el control de proceso ó en el análisis final.

Se ha de resaltar, que todos estos problemas, constituyen como mínimo un Coste de no Calidad y pueden llegar a alcanzar hasta un 30% del coste de fabricación, sin tener en cuenta el peligro que puede representar si algún producto terminado sale al mercado

Es un libro eminentemente práctico de Tecnología Farmacéutica, en donde se recoge la experiencia de sus autores –todos ellos especialistas en la Fabricación de Medicamentos y en Análisis y Control de Medicamentos. La mayor parte de ellos también son autores de la colección "Apuntes sobre tecnología Farmacé

Ramon Salazar Macian

Tema 1: Errores en la Industria Farmacéutica

Salazar Macian, Ramon & Garcia Montoya, Encarna

Resumen

1. Introducción. Un poco de historia	25
2. Existe el error	26
3. Como prevenir los problemas tecnológicos y errores durante la fabricación. Aplicación de las normativas GMP y ICH. Resumen	27
3.1. Revisión de la Calidad del producto: PQR.....	27
3.1.2.- Revisión de la parte II de las GMP	29
3.2. ICH 10. Sistema de Calidad Farmacéutica	30
4. Causas de Error	31
5. Costes de la No Calidad	34
5.1. Gestión de Costes de No Calidad.....	34
5.2. Integración de proveedores	35
6.- Aplicación de la metodología 6 Sigma en la mejora de procesos. Resumen	36
7. Control de Medicamentos por las autoridades Sanitarias	36
7.1.- Reclamaciones, defectos de calidad y retirada de productos. (Capítulo 8 de las GMP)	36
7.2. Antecedentes. Entrada en vigor de las GMP oficialmente en España	37
7.3. Ejemplo de Errores en la Industria Farmacéutica: Año 2014 versus 2006	38
8. Consideraciones Finales	53
9. Bibliografía	54

Resumen

En este capítulo, nos limitamos:

En primer lugar, a comentar y estudiar de una manera resumida los capítulos de las GMP y ICH, en donde se describen las principales acciones que hemos de realizar y controlar en la fabricación de medicamentos

En segundo lugar, a estudiar las Causas de Error y revisar los problemas tecnológicos, desviaciones, (errores e incidencias) que se producen en la Industria Farmacéutica durante la fabricación de medicamentos que pueden afectar al contenido del principio activo, estabilidad física, química y microbiológica de la forma de dosificación y de las equivocaciones en el rotulado y etiquetado de envases, cajas, prospectos, etc. Asimismo, se comenta la implantación de la filosofía-metodología 6 sigma en la mejora de procesos.

En tercer lugar se comenta el control de las autoridades sanitarias a nivel español AEMPS y de USA (FDA), en los laboratorios farmacéuticos y el control de los productos que salen al mercado con errores y que posteriormente se han de retirar.

1. Introducción. Un poco de historia

Sin entrar en la historia de la Industrialización en España, se ha de recordar que los alimentos y medicamentos se elaboraban, hacia finales del siglo XIX, principios del siglo XX, mayoritariamente, de una manera artesanal. La necesidad, debido a un mayor consumo, junto con los grandes avances en tecnología, medicina, farmacia, bioquímica, etc., y, sin duda, las oportunidades de hacer negocio llevó irremediablemente a la creación de nuevas industrias químico-farmacéuticas, y alimentarias.

La Industria Farmacéutica ya era un hecho en los Estados Unidos de América a finales del siglo XVIII. Así, el general Andrew Graigie ponía en funcionamiento en 1778 un laboratorio para la preparación de medicamentos para los hospitales militares y, unos años después, la firma Marshall de Filadelfia, preparaba varios medicamentos, entre

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

ellos la "Sal de Glaubero", siendo éste probablemente el primer fabricante a gran escala del país. En Francia, Pelletier fabricó industrialmente la quinina desde 1824, introduciendo el sulfato de quinina en el mercado en 1828 y, posteriormente, fundó en 1830 con Robiquet una casa de productos químicos. A finales del siglo XIX ya aparecieron plantas industriales farmacéutico -químicas en Alemania, Gran Bretaña y España.

Estados Unidos es el primer país donde la FDA (Food & Drug Administration) editó por primera vez una guía de fabricación de medicamentos, las GMP, en el año 1963. Los antecedentes históricos se remontan a 1906, en que el gobierno americano confirma las suposiciones que tenía sobre alteraciones en el envasado de carnes y crea la Food & Drug Administration, cuyo objetivo primordial será el control de los alimentos y medicamentos.

El impacto que tuvo en la opinión pública conocer los efectos secundarios de la Talidomida y las intoxicaciones provocadas por contaminación cruzada durante la fase de fabricación y acondicionamiento de penicilina y dietilestilbestrol determinan que en 1962 el Congreso americano apruebe la enmienda KEFAUVER-HARRIS al Acta Drug and Cosmetic de la FDA y se promuevan las bases de las Current Good Manufacturing Practices (GMP).

Estas normas, que se publicaron en el Federal Register, con carácter vigente desde 1963, permiten conceptuar la no idoneidad de un medicamento para su comercialización si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables.

Desde entonces ha llovido mucho y favorablemente, ya que la implantación obligatoria de las current Good Manufacturing Practices (GMPs) a nivel mundial, incrementó la calidad y eficacia de los medicamentos humanos y de veterinaria. Posteriormente las normativas se han ido mejorando sobre todo con la introducción de las guías ICH, la ampliación de las GMPs y en la aplicación de un sistema de calidad integral.

Sin embargo, a pesar de este evidente progreso existe en la fabricación industrial de medicamentos problemas tecnológicos, que se traducen en defectos, incidencias, errores, contaminaciones, etc de los cuales vamos a estudiar en este capítulo.

2. Existe el Error

Las normativas de calidad exigidas por las autoridades sanitarias en la industria Química Farmacéutica cada día son más exigentes con objeto de producir medicamentos de mejor calidad, seguridad y eficacia.

Sin embargo, el error existe y se comete desde en los más sofisticados y complejos sistemas espaciales hasta en la administración de una dosis equivocada en el tratamiento de un enfermo. Este error, a nivel de la Industria alimentaria y de la Industria Químico-Farmacéutica, puede ser muy grave socialmente, y de hecho, existen, desgraciadamente, numerosos ejemplos.

En relación a los errores **en la Industria Farmacéutica, tema básico de este artículo**, a pesar de los programas de Garantía de Calidad en donde se aplican las Normas de Correcta Fabricación (GMP's), las ICH y otras, como las ISO, las (Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) o las Buenas Prácticas Clínicas (GCP)], así como programas de mejora de procesos tales como la **metodología 6 sigma**, continúan existiendo errores, algunos de ellos muy graves.

Estos errores, pueden provocar efectos secundarios y toxicológicos de la propia sustancia terapéutica, o debidos a errores en el envasado-etiquetado al tomar el enfermo una sustancia por otra, o ingerir/aplicar un medicamento contaminado microbiológicamente, los cuales son detectados normalmente a través de los Servicios de Farmacovigilancia.

Los errores que salen al mercado en España, se detectan a partir de las propias retiradas de los laboratorios, por las reclamaciones recibidas en el laboratorio, por los

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

inspectores de Sanidad en visitas a las Farmacias y laboratorios farmacéuticos, por el servicio de farmacovigilancia y son publicados y editados por diversas publicaciones, de orden nacional e internacional, tales como la **Alerta Farmacéutica de la AEMPS y la Circular del Servei Català de la Salut**.

A nivel de USA, la FDA tiene el mejor sistema de vigilancia, con el que publica las observaciones de inspecciones que realiza a nivel mundial. Sus resultados son editados a través de la web:

<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default>

En donde con una frecuencia máxima quincenal aparecen en Warning Letters los defectos y errores, de las inspecciones realizadas por la FDA en relación a los medicamentos y alimentos. También se editan, en la revista "Quality Control Report: "The Gold Sheet" que abarca los errores detectados en productos que están en la órbita de la FDA.

Se ha resaltar que los problemas tecnológicos, errores, incidencias, etc. que se puedan cometer en la fabricación de un determinado lote de una especialidad farmacéutica, **en su mayor parte, se detectan** durante el control de proceso ó en el análisis final, y son corregidos y por tanto, no salen al mercado, si bien representan un "Coste de No Calidad" importante para el laboratorio farmacéutico. Estos problemas y errores los desarrollaremos prácticamente en otros capítulos de este libro.

3. Como prevenir los problemas tecnológicos y errores durante la fabricación. Aplicación de las normativas GMP e ICH. Resumen

Se ha de recordar, que las normativas GMP e ICH y otras como las BPL, BPC etc. son de obligado cumplimiento, y su adecuado cumplimiento es inspeccionado por las autoridades sanitarias, con el objetivo de tener medicamentos humanos y veterinarios sin error y que lleguen al enfermo con las máximas garantías de calidad, seguridad y eficacia., como se describe en la ICH Q10, que aunque opcional, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmacéutico y las actividades de fabricación. La guía ICH Q10 se reproduce en la Parte III de esta Guía, y puede ser usada como complemento a los contenidos de este capítulo".

Por consiguiente, tiene singular importancia, es decir básica, aplicar estas normativas desde el desarrollo hasta los estudios clínicos, pasando por las BPL (Buenas prácticas de Laboratorio). **Cabe resaltar que, dentro de las GMP, la Validación y las Auditorías son herramientas de gran ayuda para prevenir y estudiar los problemas tecnológicos que se presentan durante la fabricación de medicamentos. Se ha de recordar que con la aplicación de la ICHQ10, (complemento de las GMP's) se refuerza el camino a la Industria Farmacéutica para fabricar y obtener medicamentos de mayor calidad, seguridad y eficacia.**

3.1. Revisión de la Calidad del Producto

En la Parte I, Capítulo 1 de las GMP, que trata de Gestión de la Calidad, existe el apartado de Revisión de la Calidad del Producto, o Product Quality Review PQR, (a partir de la edición de octubre del 2005), en donde se especifican una serie de controles que se resumen a continuación (punto #1.4 de las GMP) y que son imprescindibles en la aplicación del programa de Calidad.

Es necesario que se realice una revisión periódica de los parámetros de Calidad, incluyendo productos para exportación, para poner de relieve cualquier tendencia y para identificar las mejoras del producto y del proceso.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

-El objetivo es verificar la consistencia del proceso y la correspondencia de las especificaciones de los materiales de partida y del producto terminado, con lo establecido en la autorización de comercialización.

- Cada revisión debe realizarse y documentarse, normalmente con una **periodicidad anual**, teniendo en cuenta además, las revisiones previas.

- Estas verificaciones periódicas deben incluir por lo menos:

- 1.- Una revisión de los materiales de partida, incluyendo los materiales de acondicionamiento del producto, y especialmente, de aquellos materiales (que resulten) con nuevas referencias.
- 2.- Una revisión de los controles críticos en proceso y de los resultados del producto terminado.
- 3.- Una revisión de los lotes que resultaron fuera de especificaciones y de sus investigaciones.
- 4.- Una revisión de las desviaciones significativas o no conformidades de sus investigaciones y de la eficacia de las acciones correctoras y preventivas que se tomaron.
- 5.- Una revisión de todos los cambios realizados en el proceso o en los métodos analíticos.
- 6.- Una revisión de las variaciones realizadas/aprobadas/rechazadas en las Autorizaciones de Comercialización, incluyendo los expedientes para terceros países.
- 7.- Una revisión de los resultados de los estudios de estabilidad y de cualquier tendencia negativa.
- 8.- Una revisión de todas las devoluciones, reclamaciones y retiradas de producto por motivos de calidad, incluyendo también, las investigaciones realizadas en ese momento.
- 9.- Una revisión de la adecuación de cualquier proceso anterior del producto o de las acciones correctoras del equipo.
- 10.- Una revisión de los requisitos de post-comercialización, para las nuevas Autorizaciones y para las variaciones de las Autorizaciones de Comercialización.
11. Una revisión del estatus de la validación de todos los procesos.
- 12.- Una revisión del estatus de la cualificación del equipo y servicios relevantes (ej.: HVAC, agua, aire comprimido, etc.).
- 13.- Una revisión de los acuerdos técnicos que asegure que éstos están al día. Cuando las revisiones difieran de lo esperado, el fabricante y el titular de la autorización de comercialización, deben evaluar los resultados, las acciones preventivas y correctoras así como las re-validaciones a realizar. Deben documentarse los motivos para cada acción correctora. Las acciones preventivas y correctoras acordadas se deben realizar a su debido tiempo y de una manera efectiva.
- 14.- Durante los procesos de auto-inspección, deben existir procedimientos encargados de revisar las acciones que se llevan a cabo y de verificar la efectividad de dichas acciones.

Las revisiones de calidad, cuando estén técnicamente justificadas, pueden agruparse por tipo de producto (ej.: formas sólidas, formas líquidas, productos estériles, etc.).

Cuando el titular de la autorización de comercialización no es el fabricante, debe haber en vigor un acuerdo técnico entre ambas partes, que defina sus respectivas responsabilidades en la realización de la revisión de la calidad del producto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La Persona Cualificada responsable de la certificación final del lote, junto con el titular de la autorización de comercialización, deben asegurar que la revisión de calidad del producto es realizada a tiempo y de una manera precisa.

3.1.2.- Revisión de la parte II de las GMP

Por otra parte, cumplir la parte II de las GMP o la ICHQ7, es esencial y necesario para la confección del Master File de los API's, ya que influyen directamente en la calidad de los medicamentos que se elaboran.

A continuación se detalla el objetivo

Objetivo

These guidelines are intended to provide guidance regarding good manufacturing practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabeling, quality control, release, storage and distribution of active

En resumen, recomiendan establecer sistemas adecuados para una buena recepción, comprobación y almacenamiento de principios activos, excipientes y material de envase y acondicionamiento.

Asimismo, se ha de prever la rotación de existencias y el adecuado aislamiento de aquellas existencias que no cumplan con las especificaciones, a fin de ser devueltas al proveedor.

Las materias primas que entran en el proceso de fabricación, independientemente de si aparecen, o no, en el producto terminado, han de sufrir un muestreo adecuado y almacenarse en la zona de cuarentena para su posterior análisis químico, microbiológico y toxicológico, según el tipo de sustancia. Recibido el conforme de Control de Calidad, estos materiales pasan a la zona de material de uso. Deben establecerse fechas para nuevas comprobaciones de materias primas almacenadas (principios activos y excipientes para garantizar la calidad deseada tras un almacenamiento prolongado. Será preciso mantener protocolos adecuados en relación a su origen, recepción, comprobación y destino, así como de la garantía de que cumplen los parámetros de identidad, pureza, potencia y carencia de contaminantes en el momento de su empleo.

Sabemos que los excipientes pueden influir enormemente en la calidad de un producto, sea en relación a su estabilidad como a su biodisponibilidad, así como en el proceso tecnológico de la forma farmacéutica. Precisamente, los especialistas en Tecnología Farmacéutica, a través de la Biofarmacia, estudian el concepto de la equivalencia clínica o, por extensión, equivalencia terapéutica que conlleva ir con mucho cuidado al desarrollar los medicamentos genéricos, pues una misma forma farmacéutica a una determinada dosis puede tener distinta biodisponibilidad, (según sea el fabricante de la misma) e incluso podría variar de un lote a otro si variase la calidad de los parámetros críticos de la fabricación.

Por tanto, desde nuestro punto de vista, es tan importante la calidad del principio activo como la de cualquier otro ingrediente constituyente del excipiente, pues cualquier forma farmacéutica se puede considerar como un sistema físico-químico metaestable en el que están en equilibrio los diversos componentes.

Por estas razones, se recomienda que el Departamento de Garantía de la Calidad coordine el contacto con los fabricantes de materias primas (principios activos y

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

excipientes), con objeto de conocer los controles que realiza el fabricante e incluso, visitar las distintas empresas con objeto de poder hacer una evaluación de ellas en relación a la calidad de sus productos. **Es evidente, que también es válido para el material de envase y acondicionamiento.**

El objeto de tales visitas es familiarizarse con los métodos de producción, manipulación y control de los productos adquiridos y con las posibilidades de que puedan existir determinados defectos o impurezas. De esta manera podrán ser adecuadamente evaluados.

Se considera que esta misión es esencial, ya que **la calidad de un medicamento empieza a crearse en el momento de la compra de las materias primas.**

3.2. ICH 10. Sistema de Calidad Farmacéutica.

Nota.- En la revisión 3 del Sistema de Calidad Farmacéutica (Cap.1 de la NCF modificación y entrada en vigor de 31 de enero de 2013). Las modificaciones al texto del Capítulo 1 se realizaron para alinearse con los conceptos y la terminología descrita en la guía tripartita ICH Q10 sobre Sistema de Calidad Farmacéutico, por ello el título del capítulo se cambió para reflejarlo.

3.2.1.- Introducción

El documento de esta guía ICH tripartita, describe un modelo para un sistema de gestión efectivo para la industria farmacéutica.

Este sistema de calidad ICHQ10, está basado en conceptos ISO, e incluye las regulaciones de las GMP's, y complementos de ICHQ8 (desarrollo farmacéutico) y ICHQ9 (Quality Risk Management).

La ICHQ10, es un modelo de Sistema de Calidad Farmacéutica que puede aplicarse a través de los diferentes estadios del ciclo de vida del producto. En realidad, el contenido de las ICHQ10, es adicional a las normativas /regulaciones de las GMP's.

La ICHQ10, a través del ciclo de vida del producto, debe facilitar innovación y una continua mejora y coordinación entre desarrollo farmacéutico y las actividades de manufactura (fabricación).

3.2.2.- Alcance.

Para el propósito de esta guía, el ciclo de vida del producto incluye, las siguientes actividades técnicas para nuevos y actuales productos:

1.- Desarrollo Farmacéutico

- Desarrollo de la sustancia activa
- Desarrollo de nuevos excipientes
- Desarrollo de la formulación (incluye envases y sistemas de cerrado)
- Desarrollo de sistemas de liberación (cuando es relevante)
- Desarrollo de Procesos de fabricación y Scale UP (escalado)
- Desarrollo de métodos analíticos

2.- Transferencia de Tecnología

- Transferencia de nuevos productos desde desarrollo a Fabricación
- Transferencia en o entre fabricaciones y ensayos para productos del mercado

3.- Fabricación

- Compra de materiales
- Provisión de instalaciones, equipos, aparatos y servicios

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Producción (Incluye acondicionamiento y etiquetado)
Control de calidad y seguridad
Aprobación de salida del mercado (Release)
Almacenamiento
Distribución (excluidas actividades del mayorista)

4 - Discontinuidad del producto

Retención de la documentación
Retención de muestras
Evaluación de la continuación del producto y resumen/informe

3.2.3.- Objetivos

1.- Comprender las características del producto

Establecer, implementar y mantener un conjunto de procesos que provea a un producto de los atributos de calidad apropiados para cumplir las necesidades de los enfermos, profesionales de la salud, autoridades regulatorias (incluyendo conformidad con la autorización de marketing) y clientes internos.

2.- Establecer y mantener un estado de control

Desarrollar una efectiva monitorización y sistemas de control para el funcionamiento de los procesos y la calidad del producto. De este modo se asegura la continuidad en la idoneidad (suitability) y capacidad del proceso **Gestión de riesgos de calidad (Quality Risk Management.)**

3.- Facilitar una mejora continua

Identificar e implementar la mejora de la calidad del producto, mejora de procesos, reducción de la variabilidad, innovaciones, e incremento del sistema de Calidad Farmacéutico, de esta manera se incrementa la habilidad (capacidad) regularmente y se cumple la calidad necesaria. Quality Risk Management puede utilizarse para identificar las áreas prioritarias de mejora.

3.2.4.- Manual de Calidad

Ha de haber un manual de calidad o documentación análoga, que debe contener la descripción del sistema de calidad farmacéutico. Debe incluir:

1.- Política de calidad

2.- Alcance del sistema de calidad farmacéutico

3.- Identificación de los procesos dentro del sistema de Calidad, tales como, sus secuencias, uniones e interdependencias. Mapas de los procesos y hojas de ruta (flow charts), que pueden ser herramientas, muy útiles para facilitar la representación de una manera visual

4.- La responsabilidad de la Dirección dentro del Sistema de Calidad Farmacéutica (descrito en la sección 2 del Manual de Calidad).

4. Causas de Error

A pesar de la aplicación de las GMP's, de las ICH, de la implantación de programas de Calidad Total, de las Normas ISO 9000, de las BPL, de las GCP, etc., el error existe y existirá, ya que no sólo es de naturaleza humana el cometer errores, sino que también las máquinas fallan, los ordenadores se estropean, los aviones se estrellan, los trenes descarrilan, etc.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En la industria farmacéutica, la diversidad de sustancias medicamentosas y formas farmacéuticas, el volumen y complejidad de las operaciones y los procesos y equipos empleados varían en cada empresa. La elaboración de distintas formas farmacéuticas implica una serie sucesiva de procesos, los cuales pueden tener influencia sobre la calidad de la forma farmacéutica. En cualquier momento, pueden producirse graves errores en el proceso de transformación: desde la recepción de materias primas, pasando por las diferentes fases de elaboración y envasado, hasta el análisis final del producto.

Nuestro camino/objetivo, es conocer las principales causas de error, que pueden acaecer en un proceso de elaboración de una forma de dosificación y a partir de aquí, organizar todo el proceso para eliminarlo preventivamente y, si sucede, saber lo más rápidamente posible la solución y aplicarla.

Los problemas tecnológicos, que pueden ser causa de error, incidencias etc, que influyen en la calidad y productividad, se pueden resumir con **la regla de las 6M** (en inglés), que son: **Materias primas, Máquinas, Métodos, Personal (men), Medio ambiente y Mantenimiento** (tabla 1

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

TABLA I	
Causas generales que influyen en la calidad de las formas farmacéuticas durante la fabricación	
ORIGEN	EJEMPLO
- Materias primas	<ul style="list-style-type: none"> • Variaciones entre distintos proveedores de la misma sustancia. • Variaciones entre distintas partidas del mismo proveedor. • Variaciones dentro de una misma partida.
- Máquinas	<ul style="list-style-type: none"> • Variación del equipo para un mismo proceso. • Diferencia de ajustes en el equipo. • Envejecimiento y manejo descuidado. • Mal mantenimiento/calibración de los equipos.
- Medio ambiente	<ul style="list-style-type: none"> • Humedad. • Número de partículas. • Temperatura. • Flujo y diferenciales de presión del aire: contaminación cruzada • Contaminación microbiana
- Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos inexactos. • Procedimientos inadecuados. • Negligencias fortuitas.
- Personal	<ul style="list-style-type: none"> • Condiciones de trabajo inadecuadas • Programas de entrenamiento y comprensión inadecuados. Comporta a acciones erróneas • Trabajar individualmente. Es necesario trabajar en equipo (comunicación entre turnos, departamentos, etc.) • Falta de interés y trastornos emocionales. • Fraude, fatiga y descuido.
- Mantenimiento	<p>De los sistemas: agua para uso farmacéutico, informático, aire, vapor, etc. Maquinaria principal y auxiliar Obras de reparación.</p>

En relación a la mano de obra, cabe destacar que las GMP's, intentan desde su origen eliminar el error humano y precisamente este es un factor fundamental de calidad, que queremos destacar aquí, ya que si no tenemos calidad humana, no podremos aplicar con éxito un programa de calidad total y por consiguiente tendremos fallos a menudo, en el proceso de fabricación, con lo cual el medicamento no solo lo fabricaremos más caro (menor productividad) sino sin calidad, seguridad y eficacia.

Sin una formación continuada del personal de la empresa, en relación al conocimiento y aplicación de las GMPs (Buenas prácticas de fabricación) y en especial a la formación del puesto de trabajo –Job description- sería imposible fabricar medicamentos con calidad.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Precisamente la Formación del Personal es un capítulo de las GMPs y como Principio general dice:

“El establecimiento y mantenimiento de un sistema satisfactorio de Garantía de Calidad y la correcta fabricación de medicamentos depende de las personas. Por esta razón, debe haber suficiente personal cualificado para realizar todas las tareas que corresponden al fabricante. Cada persona debe comprender claramente qué responsabilidades le son atribuidas y estas responsabilidades deberán figurar en instrucciones escritas. Todo el personal debe conocer las Normas de Correcta Fabricación que le afecten y debe recibir formación inicial y continuada, incluyendo instrucciones referentes a la higiene, según sus necesidades”

Para mayor información, se aconseja leer el libro de Calidad Total editado por el profesor Dr. Ramon Salazar, en los temas 1 y 2 (“Concepto de calidad y calidad total en la industria farmacéutica” y “Recursos humanos y Calidad Total”) de la colección “Apuntes sobre tecnología farmacéutica”.

5. Costes de la no calidad

Vale la pena, tener en cuenta, comentar los costes de no calidad, que pueden ser una rémora en la economía-beneficio de la empresa. De hecho, es un sistema interno de la empresa que permite aumentar la calidad y productividad en los denominados **puntos rojos** de la fabricación, actuando sobre ellos. En realidad forma parte del Sistema de Garantía de Calidad de la empresa (ICHQ 10)

Clasificación de los puntos rojos

Debidos a:

- Anomalías en la recepción de materiales
- Anomalías en elaboración
- Anomalías en envasado y acondicionamiento
- Mermas de fabricación
- Anomalías en almacenamiento de material
- Anomalías de producto acabado (Devoluciones)
- Anomalías/fallos de análisis. Lo que comporta un tiempo excesivo en materiales y productos acabados inmovilizados en espera de control.

5.1. Gestión de costes de no calidad

Permite:

Localizar los puntos de mayor coste

Actuar sobre ellos

Hacer el seguimiento según la evolución que han seguido

- Tener una herramienta de gestión para la calidad

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La mejora se realiza a través de grupos de mejora y a través de grupos de progreso.

GRUPOS DE MEJORA

- Creados para estudiar un tema detectado por el Comité de Calidad
 - *Integrados por personas de los departamentos que pueden tener incidencia sobre aquel tema*
- Aplican una metodología para el análisis de problemas y búsqueda de soluciones o búsqueda de la causa raíz.
- Analizan alternativas de solución
- Presentan mejoras a la Dirección

GRUPOS DE PROGRESO

Objetivos:

Mejora de la calidad en el puesto de trabajo

Incrementar el grado de participación del trabajador

- Desarrollo de la creatividad y la polivalencia del operario

Forma de trabajo:

- Reuniones semanales de una hora
- Se realiza resumen de actividades
- Se asignan trabajos individuales
- Son apoyados por un coordinador
- Presentan sus logros al Comité de Calidad

Proceso de implantación:

- Reunión informativa a todo el personal de la planta
- Invitación a participar en un programa de formación intenso
- Realización de los cursos de entrenamiento con formación de los primeros grupos
- Estudio del primer tema o proyecto
- Presentación de las recomendaciones y resultados al Comité de Calidad
- Selección de nuevos temas de estudio

5.2. INTEGRACIÓN DE PROVEEDORES

A través de:

- Programa de evaluación y homologación de proveedores
- Técnicas de gestión. Muestreo concertado. Calidad concertada

En la práctica, para la implementación de un Programa de Calidad Total, orientado especialmente al Área de Fabricación Industrial, es imprescindible cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's, ICHQ10), para posteriormente aplicar un Management moderno y junto con ello, implantar prácticamente un programa de Calidad Total, con ayuda de distintas técnicas, entre ellas el JIT (Just in time), 6-sigma, Lean Manufacturing y llevar a cabo un estudio de los Costes de Calidad y de No Calidad, que ayudan entre otras cosas a descubrir cuáles son los fallos económicamente más caros.

A partir del estudio de los costes de No Calidad, se implantan grupos de mejora y/o progreso para estudiar de una manera sistemática y en primer lugar las principales

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

incidencias del proceso, con la ayuda de distintos métodos y herramientas, tales como el “diagrama de causa-efecto”, “diagrama de Pareto”, etc...

En el siglo XXI las empresas farmacéuticas que no apliquen de una manera formal un programa de Calidad Total en la fabricación, no tendrán futuro. Cabe nombrar aquí la Calidad Integral que es un concepto mucho más amplio y abarca todas las funciones que se desarrollan en la empresa (investigación, administración, facturación, ventas, fabricación, etc.).

6.- Aplicación de la metodología 6 sigma en la mejora de procesos. Resumen

La implantación de un sistema de calidad en la Industria farmacéutica, conlleva paralelamente la aplicación de la metodología 6 sigma, heredera del “Just in time” y precursora del Lean manufacturing. Seis Sigma **es una metodología de mejora de procesos, centrada en la reducción de la variabilidad de los mismos, consiguiendo reducir o eliminar los defectos o errores/fallos en la entrega de un producto o servicio al cliente.** La meta de 6 Sigma es llegar a un máximo de 3,4 defectos por millón de eventos u oportunidades (DPMO), entendiéndose como defecto cualquier evento en que un producto o servicio no logra cumplir los requisitos del cliente.

Seis sigma utiliza herramientas estadísticas para la caracterización y el estudio de los procesos, de ahí el nombre de la herramienta, ya que sigma es la desviación típica que da una idea de la variabilidad en un proceso y el objetivo de la metodología seis sigma es reducir ésta de modo que mi proceso se encuentre siempre dentro de los límites establecidos por los requisitos del cliente.

7. Control de Medicamentos por las Autoridades Sanitarias

7.1.- Reclamaciones, defectos de calidad y retirada de productos.

En el Capítulo 8 de las NCF (GMP) trata de Reclamaciones, defectos de calidad y retirada de productos (Revisión y entrada en vigor 1 de mayo del 2015).

Principio

“Con el fin de proteger la salud pública y la salud animal, debe establecerse un sistema y procedimientos apropiados para registrar, evaluar, investigar y revisar reclamaciones que incluyan defectos potenciales de calidad, y si fuera necesario, retirar de una forma rápida y eficaz los medicamentos de uso humano o veterinario y medicamentos en investigación de la cadena de distribución. Deben aplicarse los principios de gestión de riesgos para la calidad a la investigación y evaluación de los defectos de calidad y para el proceso de toma de decisiones en relación con las acciones correctivas y preventivas de las retiradas de productos y otras medidas de minimización de riesgos. En el capítulo 1 se proporciona una guía en relación con estos principios. Todas las autoridades competentes concernidas deben estar informadas a tiempo, en caso de que se confirme un defecto de calidad (fabricación defectuosa, deterioro del producto, detección de falsificación, incumplimiento de la autorización de comercialización o del expediente de especificación del producto, o cualquier otro problema grave de calidad) de un medicamento o medicamento en investigación que puede dar lugar a la retirada del producto o a una restricción

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

anormal en el suministro. En situaciones en las que el producto en el mercado no es conforme con la autorización de comercialización, no es requisito el notificar a las autoridades competentes concernidas, siempre y cuando el grado de incumplimiento satisfaga las restricciones relativas a la gestión de las desviaciones no planificadas del anexo 16.”

7.2. Antecedentes en España. Entrada en vigor de las GMP oficialmente en España

Desde enero de 1992, el tratado de la Unión Europea sobre la libre circulación de medicamentos ha conllevado que las Autoridades Sanitarias del Estado Español controlen periódica y sistemáticamente que los laboratorios farmacéuticos españoles cumplan con las Normas de Correcta Fabricación ó Buenas Prácticas de Fabricación (GMP's). Se ha de recordar que en la Orden de 19 de abril de 1985 (B.O.E. de 30 de abril de 1985), las Normas de Correcta Fabricación son de obligado cumplimiento en España a partir del 1 de mayo de 1986.

Se ha de citar que a partir de **la 1ª Convención Bienal** (1961), celebrada en Barcelona, la Industria Farmacéutica Española, los laboratorios farmacéuticos y las Autoridades Sanitarias españolas se han preocupado y mucho, de aumentar la calidad y eficacia de las especialidades farmacéuticas y también de promocionar la Investigación en nuestro país. De hecho, ese año y este Congreso marcaron un hito importante en la Historia de la Industria Farmacéutica, ya que se entró, a nuestro entender, en la Edad Moderna de la Fabricación Industrial de Medicamentos. **Once años más tarde se celebraron en Madrid en Junio 1972 – Enero 1973** las Jornadas de la Dirección General de Sanidad y los Laboratorios Farmacéuticos, en donde se presentaron seis ponencias, en las cuales cristalizaron, las preocupaciones expresadas en la 1ª Convención Bienal de la Industria Farmacéutica y se empezaron a trabajar e impulsar seriamente la Investigación, la aplicación de las GMP's, así como las inspecciones y controles de Sanidad, Registro de Medicamentos, etc....

No es nuestro propósito hacer un relato histórico, pero si queremos resaltar, que a partir del BOE de 30 de abril de 1985, en el cual se consideran las NCF de obligado cumplimiento en España (puesta en vigor de 1 de mayo de 1986), se controlan de una manera más efectiva los primeros lotes de Registro y control de las especialidades que están en el mercado de acuerdo con el capítulo 8 de las NCF (GMP)

Se detectaban y se detectan a partir de las reclamaciones de las farmacias a los laboratorios, de reclamaciones de los clientes y de las inspecciones a farmacias y laboratorios farmacéuticos por los inspectores de sanidad, los cuales retiraban lotes de materias primas y de especialidades y eran analizados. Otras veces eran y son los propios laboratorios farmacéuticos, los que detectan su error y avisan a la autoridad competente de que ha existido un error y retiran el lote/lotos de determinada especialidad.

A partir de aquí, y hasta ahora, los “ERRORES” que se detectan de las especialidades farmacéuticas, la Subdirección General de Farmacia o su

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

equivalente, ahora Subdirección General de Seguridad de Medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios AEMPS y en Cataluña el Servei Català de la Salut, emiten una circular “Alerta Farmacèutica” explicando las causas de la retirada de determinado/s lotes, a los Colegios Farmacéuticos, farmacias y mayoristas, los cuales asimismo también las incluyen o incluirán en sus boletines/hojas informativas, que también hacen llegar a las farmacias comunitarias y hospitales. Estos datos también se emiten por Internet y se encuentran entrando en la Web de la AEMPS y en el Servei Català de la Salut en el caso de Catalunya y en otras autonomías del Estado Español.

En los cuadros siguientes se resumen errores **y retiradas del mercado** publicados por la AEMPS mensualmente. En la Web de la AEMPS existe un resumen desde el 2006 hasta el 2014. Aquí se han copiado como ejemplo los **datos mensuales del 2014**. La descripción específica de cada uno de los productos retirados por defectos de calidad, tanto de la forma de dosificación, como errores en el etiquetado se puede saber a partir del cuadro original publicado por la AEMPS.

7.3. Ejemplo de Errores en la Industria Farmacéutica: Año 2014 (Publicados por la AEMPS)

Alertas Farmacéuticas de 2014

[Instrucciones para la comunicación de defectos de calidad de medicamentos de uso humano](#)

[Anexo de las instrucciones: Puntos de contacto en las CCAA para la notificación de incidencias y alertas de calidad](#)

[Alertas farmacéuticas y retiradas de medicamentos de uso humano por defectos de calidad: información adicional](#)

La información anteriormente publicada en las secciones de alertas de seguridad y de medicamentos ilegales, se encuentra reubicada en las secciones de notas informativas correspondientes.

Publicación en Web	Título del documento
23/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 57/2014</u> : Nitroplast 15 parches transdermicos, 30 parches (NR: 62264, CN: 656389), Nitroplast 15 parches transdermicos, 500 parches (NR: 62264, CN: 601880)
23/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 56/2014</u> : Cordiplast 15 mg parches transdermicos, 30 parches

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
22/12/14	<u>Corrección Alerta farmacéutica R 54/2014</u>
15/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 55/2014</u> : Docetaxel Accord 20 mg/1 ml concentrado para solución para perfusión EFG, 1 vial de 1 ml (NR: 12769001, CN: 691713) - Docetaxel Accord 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG, 1vial de 4 ml (NR: 12769002, CN: 691718) - Docetaxel Accord 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión EFG, 1 vial de 8 ml (NR: 12769003, CN: 691719)
15/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 54/2014</u> : Axura 5 mg/pulsación, solución oral, 1 frasco de 100 ml (200 dosis)
15/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 53/2014</u> : Ebixa 5 mg/pulsación solución oral, 1 frasco de 100 ml (200 dosis)
09/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 52/2014</u> : Gilenya 0,5 mg cápsulas duras, 28 cápsulas
02/12/14	<u>Alerta farmacéutica R 51/2014</u> : Olanzapina Sandoz 10 mg comprimidos bucodispersables EFG, 28 comprimidos (NR:73620, CN: 673312) y Olanzapina Sandoz 5 mg comprimidos bucodispersables EFG, 28 comprimidos (NR:73621, CN: 673317)
01/12/14	<u>Aclaración de la alerta farmacéutica R 48/2014</u>

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
25/11/14	<u>Alerta farmacéutica R 50/2014</u> : Bisolmed 2 mg/ml solución oral/concentrado para solución para inhalación por nebulizador, 1 frasco de 40 ml
21/11/14	<u>Segunda ampliación de la alerta farmacéutica R 48/2014</u> : Ranitidina Durban 300 mg comprimidos EFG, 14 comprimidos - Ranitidina Durban 300 mg comprimidos EFG, 28 comprimidos - Ranitidina Durban 150 mg comprimidos recubiertos EFG, 28 comprimidos
13/11/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 48/2014</u> : Ranitidina Durban 150 mg comprimidos recubiertos EFG, 28 comprimidos
12/11/14	<u>Alerta farmacéutica R 49/2014</u> : Lexxema 1 mg/g emulsión cutánea, 1 tubo de 50 g
11/11/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 36/2014</u> : Adventan 1 mg/g emulsión cutánea, 1 tubo de 50 g
31/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 48/2014</u> : Ranitidina Durban 300 mg comprimidos EFG, 14 comprimidos y Ranitidina Durban 300 mg comprimidos EFG, 28 comprimidos
24/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 47/2014</u> : Zovirax pomada oftálmica, 1 tubo de 4,5 g

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
17/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 46/2014</u> : Meropenem Hospira 1 g. polvo para solución inyectable y para perfusión EFG, 10 viales
16/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 45/2014</u> : Desloratadina Pensa 5 mg comprimidos bucodispersables, 20 comprimidos
14/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 44/2014</u> : Epaxal suspensión para inyección en jeringa precargada, 1 jeringa precargada de 0,5 ml
09/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 43/2014</u> : Torisel 25 mg/ml, concentrado y disolvente para solución para perfusión, 1 vial de 1,2 ml +1 vial de disolvente
03/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 42/2014</u> : Pirexin 20 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 200 ml
01/10/14	<u>Alerta farmacéutica R 41/2014</u> : L-Thyroxin Tropfen 100 mcg/ml solución oral 30ml
30/09/14	<u>Alerta farmacéutica R 40/2014</u> : Ibuprofeno Kern Pharma 40 mg/ml suspensión oral EFG, frasco con 150 ml de suspensión

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
30/09/14	<u>Alerta farmacéutica R 39/2014</u> : Azalia 75 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG, 84 (3 x 28) comprimidos (NR: 73734, CN: 675158) y Azalia 75 microgramos comprimidos recubiertos con película EFG, 28 comprimidos (NR: 73734, CN: 675152)
29/09/14	<u>Alerta farmacéutica R 38/2014</u> : Meningitec suspensión para inyección en jeringa precargada, 1 jeringa precargada de 0,5 ml (con aguja)
24/09/14	<u>Alerta farmacéutica R 37/2014</u> : Melodene 15 0,06mg/0,015mg comprimidos recubiertos con película 1X28
22/09/14	<u>Alerta farmacéutica R 33/2014</u> : Junifen 40 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 150ml
19/09/14	<u>Alerta farmacéutica R 36/2014</u> : Adventan 1 mg/g emulsión cutánea, 1 tubo de 50 g
19/09/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 34/2014</u> : Ibuprofeno Sandoz 100 mg/5 ml suspensión oral, 1 frasco de 200 ml (NR: 65529, CN: 654021) e Ibuprofeno Sandoz 40 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 150 ml (NR: 65865, CN: 651172)
28/08/14	<u>Alerta farmacéutica R 34/2014</u> : Ibuprofeno Sandoz 40 mg/ml

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
	suspensión oral, 1 frasco de 150 ml
07/08/14	<u>Alerta farmacéutica R 35/2014</u> : Vernies 0,4mg comprimidos sublinguales, 30 comprimidos
25/07/14	<u>Alerta farmacéutica I 34/2014</u> : Ibuprofeno Sandoz 40 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 150 ml
25/07/14	<u>Alerta farmacéutica I 33/2014</u> : Junifen 40 mg/ml suspensión oral, 1 frasco de 150ml
23/07/14	<u>Alerta farmacéutica R 32/2014</u> : Sulmetin simple endovenoso, 5 ampollas de 10 ml
15/07/14	<u>Alerta farmacéutica R 31/2014</u> : Inductos 12 mg Kit para implantación, 1 vial + 1 vial de disolvente
01/07/14	<u>Alerta farmacéutica R 30/2014</u> : Physioneal 35 glucosa 1,36% P/V / 13,6 mg/ml solución para diálisis peritoneal, 2.000 ml (Doble bolsa con sobrebolsa y conector Luer)
06/06/14	<u>Alerta farmacéutica R 29/2014</u> : Soliris 300 mg concentrado para solución para perfusión, 1 vial de 30 ml

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
04/06/14	<u>Alerta farmacéutica R 28/2014</u> : Okeye 0,25 mg/ml Colirio en solución, 1 frasco de 5 ml
23/05/14	<u>Alerta farmacéutica R 27/2014</u> : Bisolgrip granulado para solución oral, 10 sobres
16/05/14	<u>Seguimiento de la alerta farmacéutica R 04/2014</u>
09/05/14	<u>Alerta farmacéutica R 26/2014</u> : Osteopor, 40 comprimidos
06/05/14	<u>Alerta farmacéutica R 25/2014</u> : Pantoprazol Normon 40 mg comprimidos gastrorresistentes EFG, 28 comprimidos
05/05/14	<u>Corrección de la alerta farmacéutica R 24/2014</u>
29/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 24/2014</u> : Calcial D comprimidos masticables, 60 comprimidos
24/04/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 07/2014</u>

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
15/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 23/2014</u> : Buccolam 2,5 mg Solución Bucal, 4 jeringas precargadas de 0,5 ml (NR: 11709001, CN:688059) Uso Hospitalario; Buccolam 5 mg Solución Bucal, 4 jeringas precargadas de 1 ml (NR: 11709002, CN: 688063); Buccolam 7,5 mg Solución Bucal, 4 jeringas precargadas de 1,5 ml (NR: 11709003, CN:688064) y Buccolam 10 mg Solución Bucal, 4 jeringas precargadas de 2 ml (NR: 11709004, CN:688058)
14/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 22/2014</u> : Duspatalin 135 mg comprimidos recubiertos, 60 comprimidos
04/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 21/2014</u> : Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG, 5 cápsulas
03/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 20/2014</u> : Ibuprofeno Tarbis 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 40 comprimidos
03/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 19/2014</u> : Paroxetina Mundogen 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 56 comprimidos
02/04/14	<u>Alerta farmacéutica R 18/2014</u> : Frosinor 20 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos (NR: 59466,CN: 760298), 56 comprimidos (NR: 59466,CN: 890038), 14 comprimidos (NR: 59466,CN: 756825). Motivan 20 mg comprimidos recubiertos con película, 14 comprimidos (NR: 59535,CN: 767566). Seroxat 20 mg comprimidos recubiertos con película, 14 comprimidos (NR: 59468,CN: 757195) y 500 comprimidos (NR: 59468,CN: 644948)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
26/03/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 14/2014</u> : Lacerol Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada, 500 cápsulas
21/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 17/2014</u> : Antistax 180 mg cápsulas duras, 50 cápsulas
20/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 16/2014</u> : Carreldon Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada, 40 cápsulas
19/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 15/2014</u> : Lonseren 25 mg/ml solución inyectable, 1 ampolla de 4 ml
18/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 14/2014</u> : Lacerol Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada, 40 cápsulas
17/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 13/2014</u> : Loratadina Normon 1 mg/ml jarabe EFG, 1 frasco de 120 ml
06/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 12/2014</u> : Timoglobulina 5mg/ml polvo para solución para perfusión, 1 vial
05/03/14	<u>Alerta farmacéutica R 11/2014</u> : Viread 245 mg comprimidos con

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
	cubierta pelicular, 30 comprimidos
25/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 10/2014</u> : Clobetasol propionato 1g y clobetasol propionato 5g
18/02/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 06/2014</u>
14/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 09/2014</u> : Dexketoprofeno Cinfa 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 20 comprimidos
13/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 08/2014</u> : Dexketoprofeno Teva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, 20 comprimidos
12/02/14	<u>Corrección de la alerta farmacéutica R 06/2014</u>
11/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 07/2014</u> : Cynomel 25 microgramos 30 comprimidos
11/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 06/2014</u> : Niquitin 4 mg comprimidos para chupar sabor menta, 20 comprimidos (NR: 70554, CN: 669786), y 60 comprimidos (NR: 70554, CN: 687898), Niquitin 1,5 mg comprimidos para chupar sabor menta, 20 comprimidos (NR: 70553, CN: 669785) y 60 comprimidos (NR: 70553, CN: 687891)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Publicación en Web	Título del documento
10/02/14	<u>Aclaración de la alerta farmacéutica R 04/2014</u>
07/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 05/2014: Freamine HBC 750 ml 6,9%</u>
06/02/14	<u>Ampliación de la alerta farmacéutica R 03/2014: Imukin 2 X 10 (6) UI (0,1 mg) solución inyectable, 1 vial de 0,5 ml</u>
05/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 04/2014: Retirada del mercado de todos los lotes de principios activos micronizados en las instalaciones de INDUSTRIAS GMB, S.A.</u>
03/02/14	<u>Alerta farmacéutica R 03/2014: Imukin 2 X 10 (6) UI (0,1 mg) solución inyectable, 1 vial de 0,5 ml</u>
27/01/14	<u>Alerta farmacéutica R 02/2014: Cardiser Retard 120 mg cápsulas duras de liberación prolongada, 60 cápsulas</u>
02/01/14	<u>Alerta farmacéutica R 01/2014: Octagamocta 50 mg/ml solución para perfusión, 1 vial de 200 ml</u>

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Al revisar las retiradas del mercado, comparando en la Web de la AEMPS las de los años 2006 y 2014 que hemos copiado aquí, se observa que los laboratorios farmacéuticos españoles a pesar de cumplir en general adecuadamente las GMP's (Buenas Prácticas de Fabricación o Normas de Correcta Fabricación), se detectan aún bastantes errores. **Se diría demasiados.**

Sumando el número de errores retirados del mercado de las listas editadas los años 2014 y 2006, se observa que hay en el 2014, 68 productos retirados del mercado frente a 49 productos en el año 2006.

Se ha confeccionado un gráfico resumen de las formas farmacéuticas implicadas y sus porcentajes (figura 1)

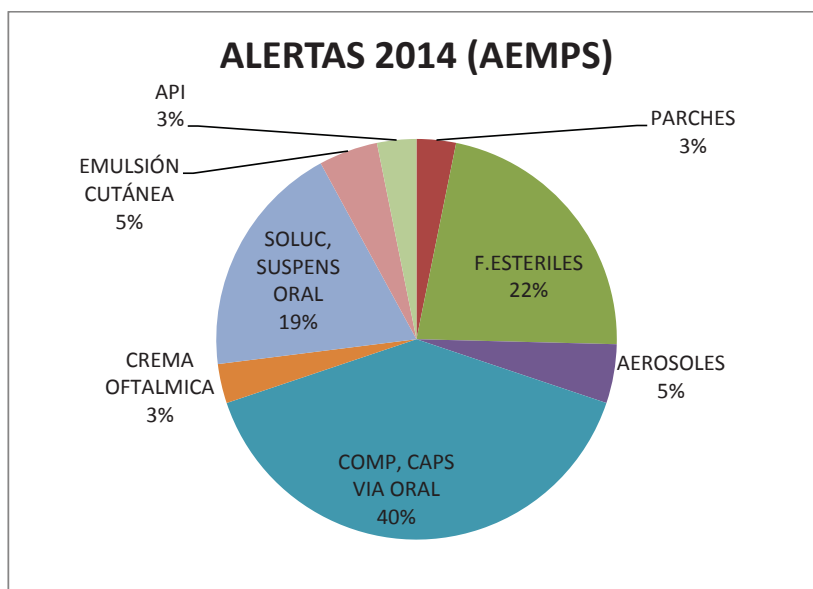


Figura 1:

Sin embargo, se ha de entender que el incremento probablemente sea debido a que ahora se controlan más y por otra parte, si hiciéramos un estudio pormenorizado de los errores encontrados en el mercado farmacéutico podemos asegurar que encontraríamos una disminución porcentual muy alta desde 1992, en la peligrosidad

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

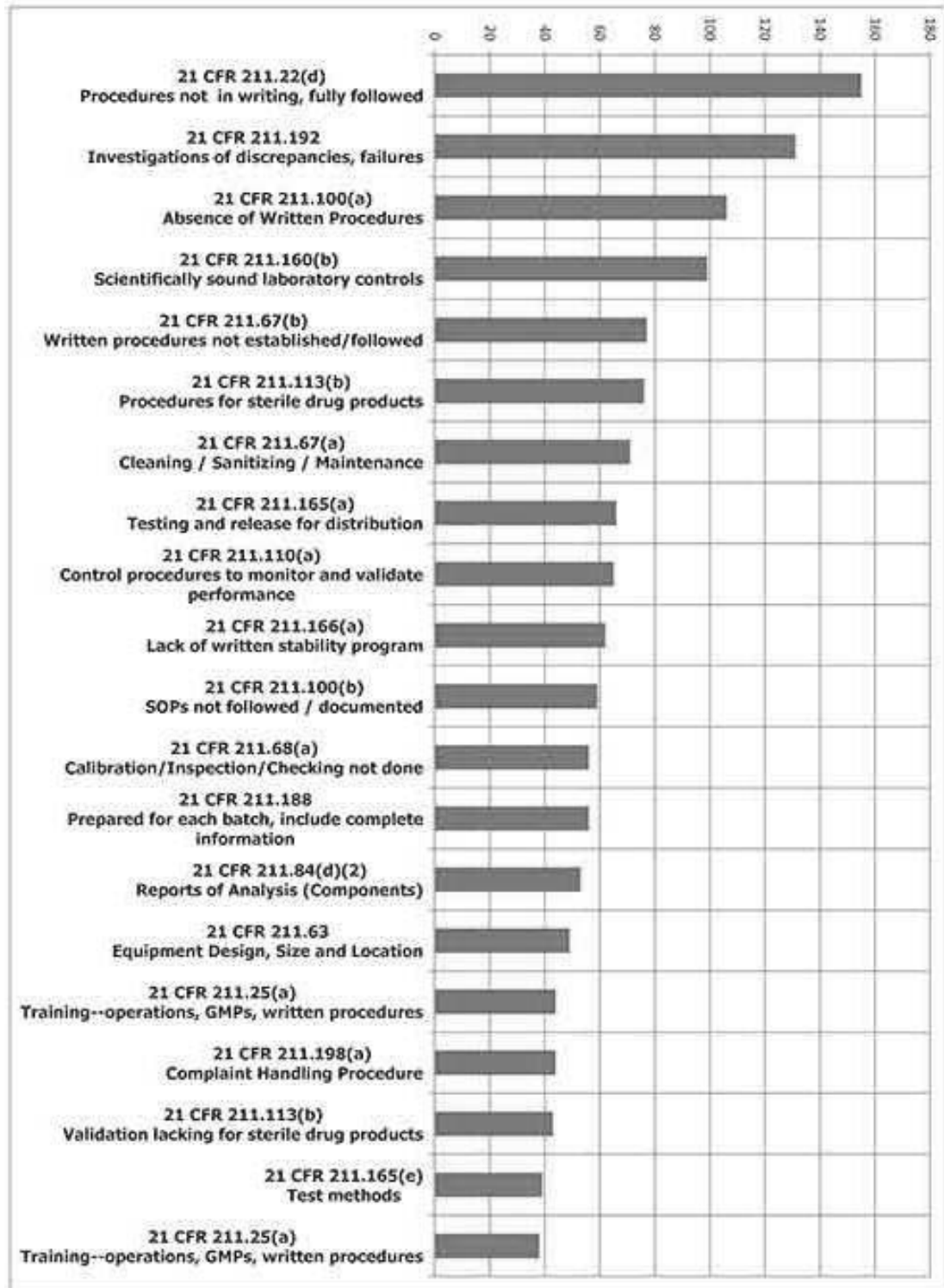
de estos errores, que se han retirado del mercado por las ya citadas Alertas Farmacéuticas

Los técnicos especialistas en la fabricación de medicamentos y en métodos **analíticos** sabemos que es muy difícil trabajar sin errores a lo largo del tiempo y de cada día de trabajo y para conseguirlo se han de aplicar las Buenas Prácticas de Fabricación/ Normas de Correcta Fabricación (GMP y sus complementarias tales como las ICHQ10) y de ellas, son de gran utilidad la aplicación de la validación industrial y las auditorías en la fabricación de medicamentos.

Se ha de citar, que la FDA, en sus visitas de inspección de calidad, de aplicación de las GMPs a la Industria Farmacéutica y de los controles realizados, tomando muestras del mercado a nivel mundial **publica una lista de los fallos de calidad encontrados en las especialidades farmacéuticas y la falta de cumplimiento de normas de los laboratorios fabricantes visitados. Anualmente hacen un resumen estadístico que se puede localizar fácilmente en la dirección “FDA Enforcement Statistics Summary” y allí se observa cada año (Fiscal year 2014 es el último). En estos datos estadísticos también incluyen los fallos, defectos /errores de tipo I, II y III.**

En la tabla siguiente se recogen los principales defectos encontrados en las auditorias del año 2013 (FDA 483 Statistics) y se expresan estadísticamente en una distribución de frecuencias. El orden y los fallos se traducen al final de la tabla.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Fuente:

FDA 483 statistics 201410. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm424098.htm>

1. Procedimientos escritos: No se siguen completamente
2. Investigación de incidencias y errores
3. Ausencia de procedimientos escritos
4. Controles de laboratorio eficientes o solventes científicamente
5. Procedimientos escritos no establecidos o seguidos
6. Procedimientos para productos estériles (medicamentos)
7. Limpieza /Sanitización /Mantenimiento
8. Control y liberación para distribución
9. Procedimientos de control para monitorizar y validar la ejecución
10. Falta del programa escrito de estabilidad
11. PNT no documentados y no seguidos
12. No se realiza Calibración /inspección/ control
13. Preparación de cada lote, incluida información completa
14. Informes de análisis: Componentes
15. Diseño de equipos, tamaño y localización
16. Procedimientos escritos sobre formación en operaciones, GMP's
17. Procedimientos de reclamaciones
18. Falta de validación en productos estériles
19. Métodos de control
20. Procedimientos escritos sobre formación en operaciones, GMP's

Además, las deficiencias o errores de las especialidades del mercado de USA, se recogen anualmente, en la revista -Quality Control Reports- "The Gold Sheet" (en el mes de enero o febrero del año siguiente)

En la tabla II, se recogen las 10 principales deficiencias de los productos retirados del mercado por la FDA y que coinciden en general con las deficiencias anotadas en las Alertas Farmacéuticas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios AEMPS

TABLA II

Las 10 Principales Deficiencias de los Productos Retirados del Mercado por la FDA

1. *Incorrecto cumplimiento del ensayo de disolución (USP)*
2. *Mezcla de etiquetas (packaging mix-up)*
3. *Desviaciones de las GMP's (deficiencias de los métodos de fabricación y analíticos)*
4. *Dosificación inferior a los límites*
5. *Datos de estabilidad incorrectos*
6. *Inestabilidad del producto (principio activo y/o producto acabado)*
7. *Dosificación superior al límite*
8. *Ensayo de uniformidad de contenido (USP)*
9. *Otras especificaciones del producto acabado*
10. *Contaminación microbiológica*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se ha de destacar que la FDA está estudiando la aplicación de medidas métricas encaminadas a mejorar el enfoque de la agencia para la regulación de la calidad del medicamento. La agencia se encuentra ahora en el proceso de llevar a cabo importantes reformas del proceso de organización y de trabajo relacionados con la calidad farmacéutica. Por ello la FDA está en el proceso de establecer una oficina de calidad Farmacéutica (OPQ). El objetivo general de esta oficina será establecer un único programa de supervisión en donde se aplicaran un conjunto de normas para todos los productos regulados y asimismo se incluirá una oficina de vigilancia, que llevará a cabo la supervisión, evaluación y presentación de informes sobre cuestiones de calidad

(Engelberg Center Meeting Summary 5.1.2014: Pharmaceutical Quality Metrics)

Es de desear, que las autoridades sanitarias españolas incrementen el control de las muestras que están en el mercado farmacéutico, relacionados con los atributos de calidad: riqueza, impurezas y características fármaco técnicas de las formas de dosificación, que nos aseguran el periodo de validez y por tanto la seguridad y eficacia de los lotes controlados.

Se ha de considerar que ciertas desviaciones fármaco técnicas, pueden ser auténticos defectos de calidad que comprometen la bioequivalencia o la estabilidad de la forma de dosificación

*Precisamente en el diario El País de 28 de enero, del 2015 (miércoles) apareció la siguiente comunicación “**Sanidad suspende la comercialización de 29 medicamentos genéricos**” El origen de la decisión está en las irregularidades detectadas por la EMA en los estudios de bioequivalencia tras comprobarse que la empresa encargada de realizar los ensayos clínicos previos a su autorización (empresa GVK Biosciences en Hyderabad, de India) manipuló algunas pruebas. También se ha de citar que los farmacéuticos comunitarios españoles, han iniciado, una **campaña de prevención de errores de medicación por similitud en los nombres**, en donde en el segundo semestre del 2014, se han registrado 7 nuevos pares de medicamentos que pueden causar errores en la dispensación por similitud fonética u ortográfica en los nombres (por ejemplo Androvit- Audiovit, Cloxacilina-Colchicina, Ganciclovir- Valganciclovir).*

8. Consideraciones finales

Este artículo, pretende “Ayudar” a los técnicos que trabajan en la Industria química farmacéutica, en el sentido que sí, que podemos conseguir trabajar cada día con mejor calidad y que la aplicación de las normativas es una poderosa herramienta para trabajar cada día con menos problemas, con menos

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

errores y con menos incidencias, hasta poder alcanzar el desiderátum del ERROR O

Consejo a nuestros amigos y lectores: “Trabajar siempre sin prisa, sin pausa y sin nervios” y sobretodo aplicar el sentido común. Este es el camino del éxito y de la felicidad.

9. Bibliografía

- Alpin F.J. “Cero defectos”. Ed. CEAC, S.A. Barcelona. 1970.
- Toffler A. “La tercera ola”. Ed. Plaza & Janes. Barcelona. Noviembre 1980.
- Douchy Jean-Marie. “Hacia el cero defectos en la empresa. De la Calidad Total (TQC) a los círculos de calidad”. Ed. Price Waterhouse. 1988.
- Deming W. Edwards. “Calidad, Productividad y Competitividad”. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 1989.
- Salazar M. R. “Productividad en la Industria Farmacéutica: Aplicación del JIT”. Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial. Buenos Aires. 1990.
- Salazar Macian, R. “Aplicación del concepto de Calidad Total a la Industria Farmacéutica”. Discurso Real Academia de Farmacia de Cataluña. Noviembre de 1991.
- Salazar Macian, R. “Concepto de Calidad en la Industria Farmacéutica: Aplicaciones de las Normas de Correcta Fabricación”. Validación Industrial. Su aplicación en la Industria Farmacéutica. Editor Ramón Salazar Macian, Romargraf S.A., Barcelona 1999.
- Conthe Manuel. “El siglo de los negocios” periódico “EXPANSIÓN”, lunes 3 de enero del 2000.
- Salazar Macian, R. “Calidad Total. Su aplicación a la Industria Farmacéutica”, temas1 y 2. Editor Salazar Macian, imprenta Romargarf Barcelona mayo de 2002
- Quality Control Report. “The Gold Sheet”. 34, 2, February 2000.
- Salazar Macian R. ” Cualificación y Validación” Editor Ramon Salazar M. Barcelona 2007
- GMP. Normas de Correcta Fabricación. Edición 2008 y 2013 de la Agencia Española de Medicamento y Productos sanitarios-
- ICH Q7A. “Normativa API’s”
- ICH Q8. “Pharmaceutical Development”
- ICH Q9. “ Quality Risk Management”
- ICH Q10 “Quality Management”
- Desviaciones de GMP según FDA:
- 1.-FDA 483 statistics 201410
- 2.<http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/default.htm> (FDA-Inspections, Compliance, Enforcement and Criminal Investigations: Warning letters)
- 3. - FDA508Coordinator@fda.hhs.gov
- 4. - FDA Enforcement Statistics Summary
- <http://www.brookings.edu/~media/research/files/papers/2014/05/01-quality-metrics-fda/quality-metrics--meeting-summary.pdf> . Engelberg Center Meeting Summary 5.1.2014: Pharmaceutical Quality Metrics
- -Campaña de prevención de errores de medicación por similitud en los nombres. Revista Farmacéuticos nº 402.Febrero 2015
- Sanidad suspende la comercialización de 29 medicamentos genéricos. Diario El País, miércoles 28 de enero del 2015

Tema 2.- Tratamiento de las Desviaciones

Romero Obón, Miquel

1. La gestión de las desviaciones como uno de los pilares del Sistema de Calidad.....	56
2. La desviación como feedback de la validación de procesos y calificación de equipos e instalaciones.	58
3. La desviación como fuente de conocimiento y habilitadora de la mejora continua. Vínculos con la ICH Q10 y capítulo 1 de las GMPs europeas.	59
4. Clasificación en función de la gravedad, criticidad, reincidencia, estacionalidad y extensión.	60
5. Detección de las desviaciones. Observación de los efectos.	60
6. Origen de las desviaciones. Factores causales y causa raíz.	61
7. Metodología de la investigación operativa.	64
8. Medidas correctoras y preventivas.....	67
9. Análisis de tendencias como prevención de futuras desviaciones.	68
10. Casos reales y su resolución.	73
11. Bibliografía	79

1. La gestión de las desviaciones como uno de los pilares del Sistema de Calidad

En todo Sistema de Calidad se prevé una serie de dispositivos de **prevención, detección y corrección** de las anomalías que pueden originar una calidad indeseada, con el fin de retroalimentar al propio sistema y hacer factible el proceso de mejora continua.

De los tres tipos de función, la de **detección** corresponde a la que "filtra y extrae" los sucesos que no cumplen el estándar previsto, mediante observación del desarrollo de los procesos y de sus resultados.

Entre dichas actividades de detección, los Sistemas de Calidad cuentan con herramientas como la **auditoría**, el **control de calidad** (entendido como verificación del cumplimiento de las especificaciones), la **Revisión de Calidad del Producto** (*Product Quality Review*, PQR en adelante) y la gestión de las **reclamaciones** de productos comercializados. Estas herramientas permiten identificar las desviaciones en tres momentos temporales distintos:

- La auditoría puede detectar incumplimientos que incluso no han llegado a producir todavía una desviación. Por lo tanto su carácter es también preventivo. (No obstante dicha afirmación no excluye la posibilidad de que la auditoría detecte desviaciones ya pasadas).
- El control de calidad detecta incumplimientos de las especificaciones del producto, es decir su función es de "filtro" sobre desviaciones consumadas que han tenido repercusión negativa sobre la calidad.
- El PQR permite observar periódica y retrospectivamente los resultados en materia de calidad para cada producto, de modo que valida la bondad de los procesos o pone de manifiesto debilidades. Debe emplearse tanto en sentido correctivo como preventivo aprovechando la gran potencia que facilita un adecuado análisis de tendencias y la estimación del riesgo de no conformidad cuando el proceso presenta una baja capacidad.
- Las reclamaciones de productos comercializados son motivadas por defectos de calidad detectados por el cliente, en los que nuestro Sistema de Calidad no fue suficientemente eficaz en su detección y corrección. La detección en este momento temporal futuro a la producción tiene un carácter confirmatorio si es valorado respecto a la calidad esperada.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



- figura 1 -

1.2.- Otros elementos “observadores” del Sistema de Calidad

Las herramientas mencionadas anteriormente son quizás las mejores representantes de cada categoría de esta clasificación temporal, pero evidentemente no son las únicas. Dentro de las herramientas de detección de carácter preventivo quedan englobadas la **validación del proceso**, la **calificación de los equipos, servicios e instalaciones** y la **validación de sistemas informáticos**.

En cuanto al control de calidad, entendido como verificación del cumplimiento de las especificaciones del producto, engloba cualquier control de un parámetro de calidad en cualquiera de las fases del proceso de fabricación y acondicionamiento. Por lo tanto quedan en este grupo los análisis de materias primas (incluyendo el agua purificada, el aire comprimido, Nitrógeno y el control de los sistemas HVAC), materiales de acondicionamiento, productos intermedios, graneles y productos terminados.

Cualquier desviación detectada fuera del laboratorio, es decir en plena comercialización, se materializa en una reclamación. Por lo tanto, provenga de un consumidor directo o de un tercero comercializador, en esta categoría es suficiente con considerar un único caso, la reclamación.

1.3.- La importancia de la desviación como generadora de mejora

Cuando ocasionalmente un proceso no sigue el camino preestablecido, independientemente de si causa o no una no conformidad en la analítica del producto terminado, debe entenderse como una clara oportunidad de mejorar su robustez.

Si aun siguiendo el camino preestablecido, el proceso ofrece un producto que no cumple especificaciones, estamos de nuevo ante una oportunidad para obtener conocimiento del proceso y del producto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En ambos casos el fallo es factor clave para avanzar en el camino de la mejora continua, luego es indispensable generar en las empresas una cultura de búsqueda innovativa de oportunidades de mejora, en lugar de establecerse en la aversión al error de per se.

2. La desviación como feedback de la validación de los procesos y de la calificación de los equipos, instalaciones y servicios

Una vez que consideramos finalizado un proceso de validación habiendo subsanado satisfactoriamente las desviaciones eventualmente detectadas en su desarrollo, debe considerarse que la validación no finaliza con la edición de un certificado. El proyecto de validación tiene fechas de inicio y fin, pero la validación como tal se extiende durante la vida del equipo, sistema o proceso.

Normativas y recomendaciones se mueven en esta dirección, tal como muestra la actual visión de la US-FDA que describe la validación basada en las etapas de **Diseño** del Proceso, **Calificación** del Proceso y **Verificación Continua** del Proceso (Process Validation: General Principles and Practices, enero de 2011). La fase de Verificación Continua del Proceso no tiene duración preestablecida, sino que se extiende a lo largo del ciclo de vida del producto y permite activar la mejora continua.

Del mismo modo, el anexo 15 de las EU-GMPs incluye contenidos en la misma línea desde la edición de la versión de octubre de 2015. Dichos contenidos están íntimamente ligados a lo descrito anteriormente en el capítulo 1, procedente de la aportación de la ICH Q10 en 2013.

Una de las herramientas que velan por el mantenimiento de la validación es el control de cambios, sometiendo a valoración cada decisión de modificación del sujeto validado. Pero no es ésta la única herramienta que garantiza el status de validación, es necesario observar las desviaciones que se detectan en el funcionamiento ordinario y analizarlas desde un punto de vista que determine la necesidad de revalidar o no. Las desviaciones deben ser utilizadas como feedback de la validación, de este modo podrán reafirmar la bondad de la validación o bien ponerla en crisis, en cuyo caso debe iniciarse una nueva validación.

Esta observación de las desviaciones puede potenciarse con un adecuado estudio de su tendencia, identificando así cualquier posible deriva producida por el envejecimiento de la instalación o por la acumulación de pequeños cambios, valorados como menores individualmente, pero con influencia en su conjunto.

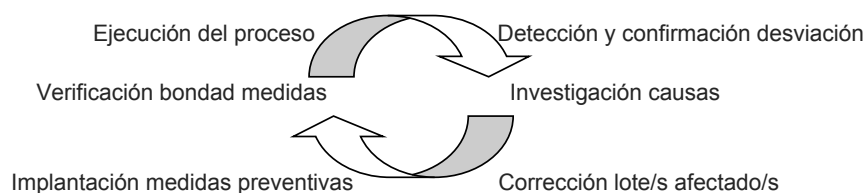
3. La desviación como fuente de conocimiento y habilitadora de la mejora continua. Vínculos con la ICH Q10 y capítulo 1 de las GMPs europeas

La desviación es un buen punto de partida para la mejora continua. No debe verse como algo negativo, sino como una bandera que señala oportunidades de mejora de la calidad y fuentes de conocimiento del proceso y/o producto.

El Sistema de Calidad Farmacéutico descrito por la ICH Q10 contempla la necesidad de incluir elementos de mejora continua y gestión del conocimiento. Los fragmentos transcritos en el capítulo 1 de las GMPs europeas en 2013 han hecho obligatorios estos principios.

“El conocimiento del producto y del proceso debe ser gestionado desde el desarrollo hasta la fase comercial, incluyendo la discontinuación del producto... Las actividades de desarrollo han de emplear aproximaciones científicas para adquirir, analizar, almacenar y diseminar información relacionada con los productos, procesos de fabricación y sus componentes. Las fuentes de conocimiento incluyen, aunque no se limitan únicamente, estudios durante el desarrollo farmacéutico, actividades de transferencia de tecnología, estudios de validación durante el ciclo de vida, experiencia de fabricación, innovación, mejora continua y actividades de gestión de los cambios” (Knowledge Management, 1.6.1. ICH Q10 y capítulo 1 EU-GMPs).

Para que la desviación actúe como motor de la mejora continua y de la gestión del conocimiento es necesario que una vez detectada se complete el ciclo de investigación de las causas, implantación de medidas correctivas/preventivas y verificación de la bondad de dichas medidas en los lotes posteriores.



- figura 2 -

En este proceso cíclico es de vital importancia alcanzar la causa raíz de las desviaciones, por lo que el proceso de investigación toma un papel muy relevante. Más adelante en este mismo capítulo, se exponen las bases para una buena investigación así como recomendaciones generales.

4. Clasificación de las desviaciones en función de la gravedad, riesgo, reincidencia, estacionalidad y extensión

Para potenciar posteriores estudios estadísticos sobre la evolución de la calidad es recomendable disponer de sistemas de clasificación de las desviaciones. La clasificación puede establecerse atendiendo a:

4.1.- La gravedad, entendida como el grado en que afecta a la calidad del producto y éste puede resultar nocivo o falta de efecto en el paciente. Esta clasificación se basa en los efectos de la desviación. Generalmentese aplican clasificaciones del tipo crítico/mayor/menor.

4.2.- Riesgo potencial de la causa. Sistema de clasificación basado en el origen de la desviación en lugar del efecto. En este caso se valora el riesgo, no la materialización del fallo. Una de las mejores maneras de objetivar el riesgo es a través de la capacidad lateral del proceso (Cpk) determinada en la validación del proceso, en la monitorización continua del mismo o bien en el PQR. El valor de Cpk es traducible directamente a probabilidad de no conformidad, luego se dispone automáticamente de una evaluación objetiva del riesgo de no conformidad en caso de no proceder a la aplicación de medidas de corrección o mitigación del riesgo.

4.3.- Reincidencia o repetición de la desviación en sucesivos procesos. Mide la recurrencia o frecuencia del fallo y es un claro indicador de falta de efectividad de medidas correctoras o preventivas aplicadas con anterioridad sobre el mismo fallo.

4.4.- Estacionalidad o repetición de las desviaciones atendiendo a patrones de comportamiento temporales.

4.5.- Extensión. Número de lotes afectados por el mismo problema. La categorización suele ser del tipo puntual/extensa.

Las clasificaciones mencionadas no son excluyentes, de modo que pueden ser aplicados varios conceptos simultáneamente en función de lo que se espere obtener en posteriores estudios de tendencia de la calidad.

5. Detección de las desviaciones. Observación de los efectos

En numerosas ocasiones una desviación es reconocida por su efecto. Un resultado analítico anómalo es una consecuencia, es decir el efecto observable de la desviación. No obstante solemos llamar desviación al efecto por mal uso del lenguaje y por comodidad del propio proceso de investigación.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Cuando se ha detectado un incumplimiento de una especificación se activa, tras verificar que el resultado es efectivamente no conforme, el proceso de investigación que debe llevarnos a la causa del fallo. Es esencial disponer de sólidos procedimientos para la confirmación de valores fuera de especificación y debe asegurarse su correcto cumplimiento antes de iniciar cualquier actividad de investigación de la desviación para evitar que potenciales errores de laboratorio conduzcan a activar procesos estériles de investigación.

Una vez realizada la confirmación, es en este punto donde se identifica la desviación, así pues cuando el efecto es una mala homogeneidad de un granulado, la desviación puede haber sido un tiempo de mezcla incorrecto, una velocidad de mezcla equivocada, una granulometría incorrecta, etc. En términos ICH Q8, las causas se centran en los parámetros críticos del proceso (CPP) y/o en atributos de calidad de los materiales (CMA) o combinación de varios CPP y/o CMA, mientras que los efectos son observados sobre los atributos críticos de calidad (CQA).

Es fácil darse cuenta que al iniciarse el proceso de investigación escribiendo sobre el formulario normalizado, no tenemos más información inicial que el efecto que se ha observado (el incumplimiento de la especificación), luego la incorrección de llamar al efecto "desviación" es en cierto modo lícita y se deriva de la práctica. Es frecuente que las bases de datos para el seguimiento de las desviaciones incluya campos para describir tanto el efecto como la causa, quedando en este caso restada la importancia de utilizar la correcta denominación para describir la desviación.

6. Origen de las desviaciones. Factores causales y causa raíz

6.1.- Descripción del fenómeno y definición de factor causal y causa raíz

Cuando ocurre un determinado hecho no previsto o se detecta un resultado inesperado (fuera o no de especificación) es generalmente debido a la coincidencia de ciertas condiciones que hacen de la identificación de la causa raíz una tarea no trivial.

La detección de dicho suceso inesperado es el final o consecuencia de hechos anteriores cuya vinculación temporal describe una cadena de hechos. En esta cadena, cada uno de los hechos, independientemente de la vinculación existente entre ellos, son llamados **factores causales**. El primero de ellos en la cadena de sucesos es la **causa raíz**.

La remediación del fallo puede llevarse a cabo actuando sobre uno o varios factores causales sin conseguir el efecto esperado. Por esta razón es indispensable llegar hasta la causa raíz y decidir las medidas de corrección y prevención sobre ella. La actuación sobre la causa raíz aporta mayor seguridad en la corrección del problema y en la eliminación o minimización de la reincidencia, así como un coste

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

generalmente inferior. La no identificación de la causa raíz real conduce a aplicar medidas CAPA en mayor número, alguna de ellas posiblemente innecesaria o

ineficaz. De ahí la necesidad en verificar la efectividad de las medidas, práctica que debe ser presente en cualquier sistema de calidad moderno.

No siempre los factores causales son visibles y medibles. Los factores son llamados en este caso **factores latentes**, los cuales conllevan una dificultad añadida al proceso de investigación.

¿Cómo tratar los factores latentes si no los podemos medir? El camino que describe la relación causal incluirá factores visibles y medibles junto a los latentes. Se trata de sustituir los factores latentes por combinaciones lineales de factores medibles, es decir incluir dentro del modelo un submodelo para el factor latente.

Algunos de los métodos estadísticos empleados más comunmente para la determinación de estos submodelos que contribuyen a la identificación de factores latentes son *Hidden Markov Models*, la estadística Bayesiana y el Análisis de Componentes Principales.

Cuando aparecen las desviaciones generalmente no se dispone de grandes cantidades de datos, por lo que la aproximación práctica se basa esencialmente en describir el modelo causal basado en la mezcla de experiencia/conocimiento, teoría y datos empíricos. Posteriormente debe confirmarse el modelo teórico expuesto con experiencias aportadas bien durante la investigación o con posterioridad.

6.2.- Objetivación de la relación causa-efecto

En línea de los comentado en el apartado anterior, debe entenderse como origen de la desviación la causa o combinación de causas más plausible para el fallo. Para que el ciclo de mejora de calidad cierre con efectividad es importante que la identificación de la causa se efectúe con una metodología científica que objetive la relación causa-efecto.

Así como los efectos son observables y generalmente medibles, no suelen serlo las causas. La hipótesis de una causa requiere ser contrastada con posterioridad mediante uno de los siguientes sistemas:

- Reproducir el fallo controladamente en un entorno de laboratorio viendo si existe una relación determinista¹ o fija entre la causa y el efecto. Esta metodología no es siempre factible y puede resultar engañosa si la relación causal es espúrea.

¹ La relación determinista es aquella en la cual una acción sobre la causa identificada reproduce siempre el mismo resultado o efecto (por ejemplo, al pulsar un interruptor siempre se abre la luz).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Aplicar simulación mediante modelización estadística. Esta metodología permite ensayar múltiples opciones sin coste, hallando soluciones por optimización para ir directamente a validar la hipótesis con muy baja intervención empírica.
- Aplicar las medidas correctoras previstas y comprobar en sucesivas producciones que el fallo desaparece o minimiza satisfactoriamente.

6.3 - Causas generales comunes

Es lícito buscar la causa de una desviación en todo elemento que participe en el proceso de fabricación y/o control del medicamento. Entre las posibles, una buena clasificación de las causas más comunes es la siguiente:

- a. **Materias primas y materiales de acondicionamiento.** Un buen sistema de calidad deberá actuar como filtro seguro ante una eventual mala calidad de un material de partida. En caso de detectar una fuente de errores y/o desviaciones en este punto será necesario fortalecer los dispositivos de control de recepción. Dentro de este ámbito, la homologación de los proveedores toma un papel relevante por lo que se evitará adquirir materiales de fuentes que no dispongan de solvencia contrastada en cuestión de calidad. También merece especial atención la adecuada caracterización de los materiales de partida, por lo que la existencia reiterada de desviaciones debe tomarse como indicador de una caracterización débil o inadecuada de los materiales para la elaboración del producto farmacéutico.

Quando se identifique como causa de desviación un material de partida, será necesario trazar su uso en otros lotes e investigar si ha tenido efecto negativo en las producciones afectadas.

- b. **Equipos e instalaciones de producción y almacenamiento.** Los equipos e instalaciones deben haber sido cualificados y mantenerse dentro de un sólido de sistema de control de los cambios. La ausencia de cualificación o la existencia de un sistema que no controle suficientemente los cambios hace incrementar notablemente las probabilidades de generar desviaciones.
- c. **Instrumentación de control. Mantenimiento y calibración.** La instrumentación aplicable al control del proceso de fabricación o bien al control analítico del producto en cualquiera de sus fases de elaboración debe mantenerse adecuadamente y ser calibrada regularmente bajo criterios de metrología adecuados a la tecnología y al tipo de proceso. Si a pesar de tener la instrumentación calibrada regularmente con resultados satisfactorios, aparecen desviaciones causadas por los instrumentos, deberán revisarse los métodos de calibración y los criterios de aceptación frente a la sensibilidad del instrumento, capacidad estadística del proceso y afectación sobre la calidad del producto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Cuando se detecte una desviación en la calibración de un instrumento, además de corregir el error, deberá trazarse su uso en la fabricación o control de otros lotes valorando la posible repercusión sobre la calidad.

- d. **Servicios (agua purificada, aire comprimido, nitrógeno, climatización).** Los servicios deben haber sido cualificados para minimizar fuentes de error en los procesos. No deben pasar desapercibidos en ninguna investigación y considerarlos con las exigencias de cualquier otra materia prima que intervenga en el proceso. Como generalmente son controlados de forma paramétrica, bajo planes de control rotativos, deben estudiarse con detalle las implicaciones de cualquier no conformidad sobre la calidad del producto farmacéutico.
- e. **Incumplimiento de los procedimientos.** Ésta es la causa más común y la más difícil de tener bajo control. Se ha de partir de la premisa que el incumplimiento se materializa generalmente por falta de información en el lugar adecuado. Debe garantizarse formación adecuada para el personal involucrado en los procesos y disponer de sistemas de información que faciliten tener los documentos operativos vigentes en el punto de trabajo.
- f. **Definición pobre del proceso de fabricación y control. Validación deficiente.** Los procesos deben haber sido validados, no obstante esto no garantiza el 100% de éxito en el proceso de todos los siguientes lotes. Por este motivo, debe mantenerse la vigilancia del proceso que permita la retroalimentación y el ajuste fino del proceso, produciendo una mejora de la calidad progresiva. A pesar de que la validación haya sido robusta, los inevitables pequeños cambios que sucederán en el tiempo podrían llegar a debilitar la robustez del proceso, creciendo el riesgo de no conformidad. Es recomendable utilizar los resultados de la revisión de la calidad del producto, las reclamaciones o cualquier otra expresión de la desviación para revalidar el proceso y confirmar la prevalencia de su bondad.

La anterior relación de focos potenciales de desviación o causas comunes puede ser utilizada a modo de checklist cuando sea necesario enfrentarse a la investigación de una desviación. Si bien esta clasificación puede ser más detallada, ofrece una pauta sencilla de seguir y facilita una metodología de investigación que no deja de lado ninguna de las fuentes más comunes de fallo.

7. Metodología de la investigación operativa

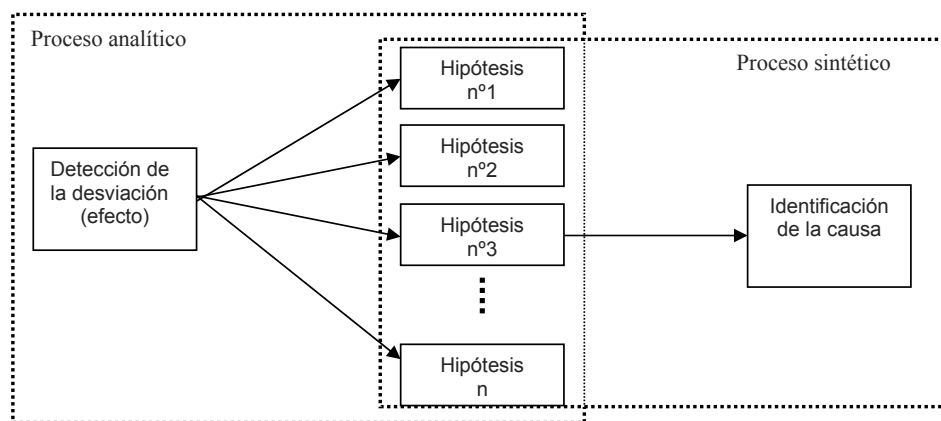
La investigación operativa es la disciplina científica que aglutina las técnicas orientadas a obtener conocimiento a partir de los datos, establecer relaciones causales objetivamente y simular mediante modelos numéricos sistemas reales.

La metodología para la investigación causa-efecto se basa inicialmente en una **fase analítica**, en la que el proceso intelectual es divergente en el sentido de que se da

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

cabida a toda hipótesis que pudiera tener sentido técnico. Una vez superada esta fase analítica es necesario pasar a un proceso convergente conocido como **fase sintética**, en el que se descartan de forma objetiva las hipótesis de menor plausibilidad hasta finalizar en una o unas pocas. El proceso de investigación finaliza con la **validación** de la hipótesis seleccionada, en la que se verifica la relación causal determinada mediante una de las posibilidades mencionadas anteriormente.

Mientras que en la fase analítica de la investigación predomina el conocimiento técnico del proceso, en la sintética es fundamental el tratamiento estadístico de los datos. Toda relación causal intuida en el proceso analítico debe ser validada mediante la técnica estadística adecuada para llegar a descartar las hipótesis menos plausibles de forma objetiva. Sólo en el caso de relación causa-efecto determinista puede emplearse el método de ensayo-error para su validación, en el resto de situaciones no se recomienda su uso.



- figura 3 -

7.1.- Herramientas estadísticas sencillas para observar causalidad y efectos adversos de los datos a evitar/considerar

Entre otras, las herramientas estadísticas a emplear son aquellas que permiten identificar correlación (p.e. factor de correlación de Pearson, r) y capacidad explicativa y/o predictiva (p.e. coeficiente de regresión, R^2), apoyadas por mecanismos gráficos y otros estadísticos de soporte y validación del método estadístico empleado.

El hecho de que exista una relación con cierta estabilidad entre dos variables no implica necesariamente causalidad. Por este motivo **no debe inferirse causalidad cuando se observe correlación entre dos variables.**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Hay distintos efectos estadísticos responsables de la anterior afirmación:

7.1.1.- La confusión. Efecto de falsa causalidad provocada por la presencia de una tercera variable que tiene relación con ambas. Ejemplo: se comprueba experimentalmente que la proporción de un excipiente en un granulado tiene influencia en reducir la dureza y en incrementar el tiempo de disgregación del comprimido, sin embargo un investigador que sólo tenga en cuenta las variables dureza y disgregación podría llegar a la errónea conclusión de que existe relación causal entre éstas de forma que a menor dureza, mayor tiempo de disgregación. Obviamente dureza y disgregación son CQAs, por más que se observe correlación entre ambas, no es lícito inferir que una es causa de la otra, sino que una o varias variables causan ambos efectos simultáneamente.

7.1.2.- La interacción. Efecto producido cuando la relación entre dos variables depende de la presencia de una tercera. Ejemplo: un medicamento produce bienestar en unos determinados pacientes que adolecen de cierta patología, sin embargo la ingesta del mismo medicamento simultánea a la de un segundo fármaco incompatible con éste causa graves daños al paciente debido a la interacción entre ellos.

7.1.3.- La regresión a la media. Efecto producido por la preselección inadvertida de los sujetos de la investigación que puede llevar a conclusiones de falsa causalidad. Ejemplo: se dan caramelos de menta a un colectivo de pacientes que padecen dolor de cabeza y se anota el número de los que dejan de padecerlo al cabo de 5 horas. Al comprobar que la mayor parte de los pacientes han dejado de tener dolor de cabeza, el investigador concluye que los caramelos de menta quitan el dolor de cabeza, incluso los más atrevidos dan un porcentaje de eficacia basado en "datos empíricos". Esta nefasta investigación ha sufrido el efecto de la regresión a la media, evitable si se hubiera tenido en cuenta una población de partida con pacientes con dolor y sin dolor, además de dar caramelos de menta a un grupo y un "placebo" al resto.

Cuando el experimento está controlado por el investigador, puede llegarse a modelizar el comportamiento del sistema, identificar objetivamente la relación causa-efecto e incluso medirla tanto individualmente como considerando interacciones. En este caso la inferencia causal sí es creíble.

Cuando las variables no son continuas, sino discretas, la relación entre ellas es medible mediante las denominadas tablas de contingencia. Seguidamente se explica cómo utilizar estas tablas para medir la relación entre 3 variables dicotómicas (de 2 respuestas posibles cada variable), así como para identificar la presencia de los indeseados efectos de confusión e interacción.

Factor 1 Respuesta +	Factor 3	
	+	-
Factor 2, +	A	B
Factor 2, -	C	D

Factor 1 Respuesta -	Factor 3	
	+	-
Factor 2, +	a	b
Factor 2, -	c	d

Factor 1 (+ y -)	Factor 3	
	+	-
Factor 2, +	α	β
Factor 2, -	γ	δ

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En estas tablas debe tomarse factor y variable como sinónimos. Las letras A, B, C y D son el número de casos observados considerando los valores que toman las 3 variables bajo estudio. Por ejemplo A es el número de casos observados cuando los 3 factores han tomado el valor +

Las 2 tablas primeras se denominan parciales, la tercera marginal. Se calcula el *Odds Ratio* (OR) a partir del siguiente cálculo $OR=(A \cdot D)/(B \cdot C)$ para las 3 tablas (cambiar **A** por **a** y α en el cálculo para las otras dos tablas) y se comprueba lo siguiente:

- si los OR parciales y el marginal son iguales, no hay confusión ni interacción;
- si los OR parciales son iguales, pero distintos del marginal, entonces existe confusión;
- si los OR parciales son distintos entre sí, entonces existe interacción.

8.- Medidas correctoras y preventivas

Cuando ha ocurrido la desviación puede ser necesario actuar en la reconducción del proceso afectado de modo que finalmente se obtenga la calidad especificada para el producto. Este tipo de **acciones de carácter inmediato** y cuyo alcance es fundamentalmente el lote o lotes afectados, suelen denominarse **medidas correctoras**.

No obstante estas acciones no son las únicas que deberán llevarse a cabo. Las desviaciones suelen mostrar debilidades del sistema de calidad, por lo tanto no hay mejor modo de cerrar el ciclo de mejora de la calidad que estableciendo planes de medidas que minimicen la probabilidad de reincidencia del problema.

Estas acciones tienen como finalidad **prevenir** (evitar la reincidencia) más que **corregir** (reconducir el proceso fallido), por lo que se denominan **medidas preventivas**.

Atendiendo a la definición dada por la ISO 8402, la corrección es la reparación o reajuste de una no conformidad existente; la medida correctora es una acción dirigida a eliminar la causa de la no conformidad. En cuanto a la definición que da la misma norma para las medidas preventivas, dispone que son aquellas que se dirigen a eliminar la causa de una potencial no conformidad, defecto o situación indeseable para prevenir su ocurrencia.

Independientemente del carácter de corrección o de prevención, toda medida ha de tener asignado un responsable para su realización y un plazo de tiempo para su implementación. El sistema de calidad ha de contar con un dispositivo para realizar el seguimiento de estas acciones en el tiempo, verificando no sólo la realización de las mismas en el plazo previsto, sino también su validez como medida de corrección

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

observando que con posterioridad a la implantación de la medida se ha eliminado o minimizado considerablemente la probabilidad de reincidencia. Dicha validez es lo que se entiende como **efectividad del sistema CAPA** citado por la ICH Q10 y capítulo 1 de las Eu-GMPs.

La no detección de reincidencias no es ni mucho menos la única vía de verificación de la efectividad de las medidas CAPA. Tanto en la monitorización continua de los procesos como en los PQR puede verificarse que se produce una mejora efectiva de Cpk y, por tanto en la reducción del riesgo de no conformidad.

9.- Análisis de tendencias como prevención de futuras desviaciones

Las desviaciones analizadas de forma individual aportan información sobre cómo actuar sobre el lote o lotes desviados, así como sobre posibles acciones que puedan prevenir la repetición del problema. El análisis del conjunto de desviaciones de la especialidad, o en toda la planta de producción, aporta además información relevante acerca de los fallos imputables al sistema de calidad. Es decir, un fallo reiterado en el tiempo, con o sin patrón de repetición temporal, es un indicador de que hay una debilidad en el sistema de calidad. Por lo tanto es importante estudiar periódicamente cómo evoluciona la frecuencia y tipo de desviaciones ocurridas.

Dado que los PQRs proveen información relativa a una especialidad, conviene realizar estudios de forma adicional con carácter agregativo, de modo que además de estudiar por productos, se pueda hacer por procesos, partes de la planta o planta de fabricación completa.

Es recomendable realizar este tratamiento a modo de sumario numérico acompañado de gráficos para la frecuencia de lotes con desviación (también es factible considerar el número de desviaciones, independientemente de si más de una coinciden en el mismo lote) y un gráfico del tipo Pareto. En el caso de que las desviaciones hayan sido registradas teniendo en cuenta alguna clasificación de las mencionadas anteriormente en este capítulo, puede hacerse el estudio por categorías o clases (críticas/mayores/menores, puntuales/extensas, etc.).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

A continuación se muestra un ejemplo del sumario básico, para un espacio temporal determinado, en el caso de un laboratorio que ha optado por una clasificación del tipo crítica/mayor/menor.

Sumario de las desviaciones en el 2º semestre de 201X

			Desviación		
7	A	1	Caducidad errónea	Crítica	Acondicionamiento
7	B	3	Caducidad errónea	Crítica	Acondicionamiento
9	C	6	Ausencia de prospecto	Crítica	Acondicionamiento
9	B	4	Título principio activo inferior al especificado	Crítica	Formulación
9	D	2	Caducidad errónea	Crítica	Acondicionamiento
11	B	5	Título principio activo inferior al especificado	Crítica	Formulación
7	D	3	Motas de diámetro inferior a 0.5 mm en el producto	Mayor	Formulación
9	D	9	Comprimidos ligeramente desportillados (con pérdida de peso <0,5%)	Mayor	Compresión
7	B	7	Marcado de la caducidad desplazado (legible)	menor	Acondicionamiento
10	B	8	Estuches con solapa ligeramente arrugada	menor	Acondicionamiento
11	F	11	Etiqueta desplazada	menor	Acondicionamiento

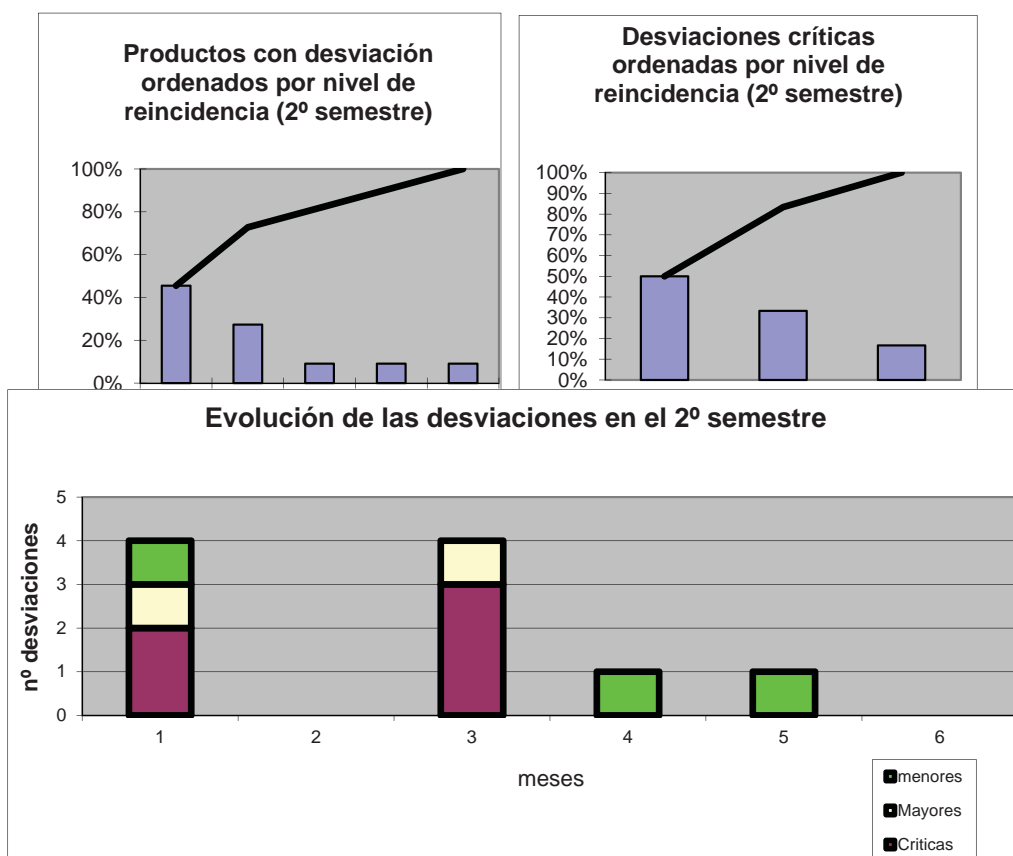


Figura 2. Evolución de las desviaciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

índices calculados a partir de la ponderación de las distintas clasificaciones seleccionadas por la empresa.

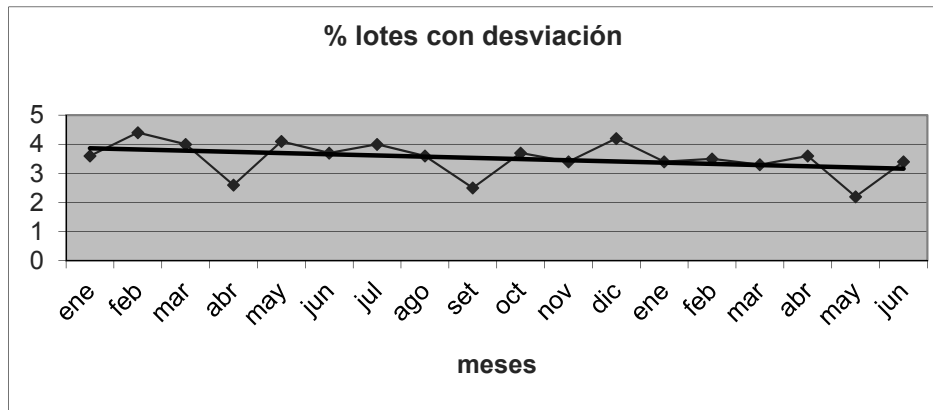
- Utilización de promedios móviles anuales (cada valor graficado corresponde al promedio de los últimos 12 valores registrados). Este método tiene la ventaja de que elimina los efectos estacionales, pudiendo valorar la tendencia sin efecto del periodo temporal en el que nos encontremos.
- Análisis "de signo". Se trata de aplicar un test estadístico no paramétrico (no requiere que los datos sigan una distribución gaussiana) que identifica si la situación observada es plausible o no en un situación en la que se hipotetiza que no ha habido cambio alguno. Este tipo de test se basa esencialmente en determinar una línea base, generalmente el promedio del periodo temporal anterior (un año es lo más frecuente) e identificar si cada nuevo valor está por encima o debajo de esta base. Finalmente se contabiliza el número de observaciones por encima y debajo y se aplica una fórmula de cálculo cuyo resultado es directamente comparable con la distribución z (denominada normal reducida, fácilmente localizable como anexo de un libro de estadística, entre las funciones de MS Excel o en software estadístico).
- Monitorización del **batch fingerprint** durante el proceso de cada lote (intralote) y de forma interlote. El *fingerprint* es el resumen de un determinado número de variables en una variable artificial obtenida mediante combinación lineal de las originales de modo que caracteriza un estado particular del proceso de forma simple pero con baja pérdida de información. El método estadístico para reducir la dimensionalidad suele ser el Análisis de Componentes Principales. La graficación a lo largo del tiempo de esta variable "resumen" permite reconocer el estado del proceso y comprobar si sigue el camino esperado de modo similar a como establece el clásico Control Estadístico del Proceso establecido por Shewart y todavía extensamente empleado.

Para ilustrar la aplicación de estos tres métodos, seguidamente se muestra el tratamiento y su interpretación sobre la misma serie de valores. Supongamos que los valores de la tabla siguiente corresponden al porcentaje de lotes con desviación respecto a los fabricados.

ene	feb	mar	abr	may	jun	jul	ago	set	oct	nov	dic	ene	feb	mar	abr	may	jun
3.6	4.4	4.0	2.6	4.1	3.7	4.0	3.6	2.5	3.7	3.4	4.2	3.4	3.5	3.3	3.7	2.2	3.4

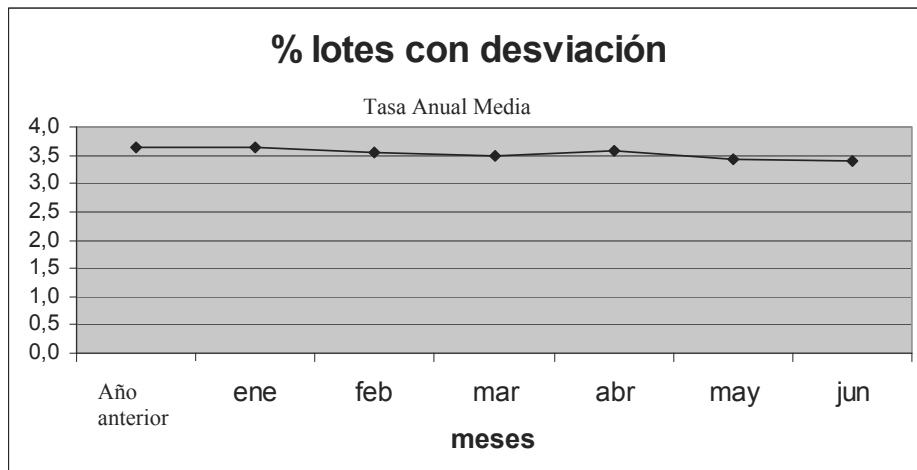
Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Figura 3. Método gráfico con línea de tendencia



Es importante tener en cuenta que la pendiente de la línea de tendencia puede mostrarse más o menos pronunciada en función de la escala del gráfico, por lo que no es adecuado ni omitir el cero en el eje y del gráfico, ni valorar la pendiente por intuición, sino por significación estadística de cuán distinta es la pendiente de cero. También MS Excel proporciona el cálculo de la regresión y la significación de la pendiente mediante el valor de la t de Student.

Figura 4. Método gráfico con promedio anual medio:



En este caso se eliminan posibles efectos estacionales y se obtiene una línea suavizada, con poca oscilación, que muestra en cada punto la información de los últimos 12 meses. Tiene la desventaja de mostrar tardíamente los cambios bruscos, minimizable si cada valor promedia un periodo más corto (semestre, cuatrimestre, trimestre).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Método de los signos:

El promedio del año anterior ha sido de 3.6%. Tomamos la tabla anterior y sustituimos el valor por un + o por un - en función de si el valor es superior o inferior a 3.6

2004	ene	feb	mar	abr	may	jun
3.6	-	-	-	+	-	-

Seguidamente se aplica la fórmula de cálculo siguiente

$$(\text{positivos} - 0.5 - \text{meses}/2) / \sqrt{(\text{meses} \cdot 0.25)}$$

positivos: nº de + → 1

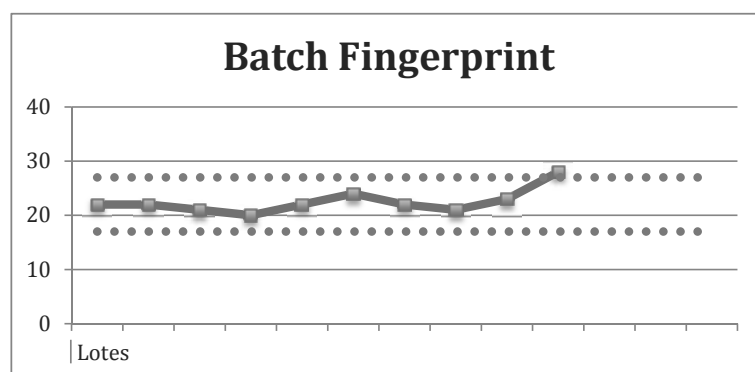
negativos: nº de - → 5

meses: nº de meses → 6

$$(1 - 0.5 - 6/2) / \sqrt{6 \cdot 0.25} = 1.95$$

como el valor tabulado para z es 1.65 (95% de confianza) y $1.95 > 1.65$, podemos afirmar que la evolución de los últimos 6 meses es significativamente distinta al promedio del año anterior. Habiendo observado gráficamente que la tendencia es a la baja (en este caso, mejora de la calidad) y que existe significación estadística, concluimos el estudio con la afirmación de que ha habido una mejora de la calidad en el último semestre.

Figura 5. Ejemplo de *batch fingerprint* aplicado a monitorización intralote:



Cada uno de los puntos representados en el gráfico anterior muestra la variable "resumen" fruto de la combinación lineal de las variables originales. Los límites de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

control mostrados con líneas de puntos delimitan el rango esperable en base a información histórica del proceso. Las opciones mencionadas anteriormente para la observación de tendencias son válidas también en este caso.

10.- CASOS PRÁCTICOS REALES Y SU RESOLUCIÓN

I. Resultado no conforme en el análisis de una forma sólida oral en la fase de granel

Tras el proceso de compresión de unos comprimidos de 300 mg, con un contenido en principio activo de 10 mg/comp., se detecta en el análisis de este granel que la valoración de su principio activo, determinado en muestras tomadas durante la compresión, es correcta en promedio respecto a la especificada (95.0-105.0%), pero con una elevada dispersión que causa el incumplimiento de la uniformidad de contenido en el primer *stage*. Los resultados del análisis son los siguientes:

nº de comprimido	bidón de procedencia	resultado p. activo % respecto teórico
1	1	99.2%
2	1	98.9%
3	1	100.2%
4	2	82.2%
5	2	97.9%
6	2	98.3%
7	2	100.1%
8	3	76.7%
9	3	103.5%
10	3	95.5%
		Media: 95.3% C.V.: 9.1%

La formulación del producto es del tipo mezcla en seco para compresión directa. El proceso es una sencilla carga estratificada de los componentes y una posterior mezcla en un bombo bicónico de capacidad adecuada. Fue validado recientemente sobre equipos cualificados hace un año.

El producto intermedio (granulado) ha sido analizado antes de la compresión obteniendo resultados conformes en todos sus parámetros, la media y el coeficiente de variación para la concentración de principio activo han sido 99.7% y 2.5%, respectivamente.

La compresión fue correcta, con duración normal y resultados satisfactorios en los parámetros habituales de control. El valor medio y el coeficiente de variación para el peso de los comprimidos han sido 100.0% y 2.0%, respectivamente.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El último PQR editado no muestra para el parámetro desviado ninguna tendencia, siendo correcta la capacidad del proceso. El cálculo del riesgo de no conformidad calculado a partir del Cpk es muy bajo, inferior al 0,1%. Los lotes liberados en el periodo desde el último lote comprendido en dicho PQR hasta la fecha corroboran los buenos resultados e inexistencia de tendencia.

Con toda la información anterior el investigador se dispone a iniciar la búsqueda del origen del problema. El conocimiento técnico del proceso permite plantear las hipótesis iniciales siguientes:

1. Dado que el granulado tenía buena homogeneidad, como constata el análisis intermedio, el problema podría deberse a variabilidad aportada durante la compresión.
2. Al tratarse de una mezcla seca, puede haberse producido segregación de los componentes bien en el transporte de la mezcla hacia el lugar donde se realiza la compresión, en la descarga al equipo o durante la propia compresión debido a vibración mecánica del equipo.

En esta fase preliminar de la investigación es recomendable emplear técnicas expositivas como el *Failure Tree Diagram* (FTA) especialmente cuando no se prevé un resolución inmediata y cuando se requiere la colaboración de varios investigadores de forma paralela y simultánea sobre las distintas hipótesis formuladas. Este esquema se va actualizando durante el proceso de investigación a medida que se consigue progresar en el descarte o confirmación de factores causales y finalmente la causa/s raíz.

Si una vez completado el FTA se asignan probabilidades de ocurrencia a cada suceso y se asignan los conectores booleanos adecuados, es factible determinar la frecuencia esperable de fallo y conocer en qué grado actúan las medidas CAPA sobre el resultado.

Para este caso práctico se muestra el diagrama FTA al finalizar el proceso de investigación más adelante.

La primera verificación que deberá efectuar el investigador es la bondad del resultado analítico. Antes de investigar un posible problema del proceso es preciso confirmar que el resultado es efectivamente no conforme. Esta verificación se realiza en el proceso de OOS realizado en el laboratorio de Control de Calidad confirmando que los medios (instrumentación, reactivos, estándares), personas (doble chequeo de los cálculos, verificación de la formación del analista sobre la técnica) y la muestra no son el verdadero origen del resultado anómalo.

Llegado este punto el investigador aborda las 2 hipótesis identificadas anteriormente. La hipótesis 1 es verificada mediante el cálculo estadístico que establece que la variabilidad total es debida a la que tiene el granulado más la que aporta la máquina de comprimir. Esta frase queda traducida en el siguiente cálculo:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

$$S^2_{\text{total}} = S^2_{\text{granulado}} + S^2_{\text{compresión}}$$

$$S_{\text{total}} = \text{media} \cdot \text{CV} / 100 = 95.3 \cdot 9.1 / 100 = 8.7$$

$$S_{\text{granulado}} = 99.7 \cdot 2.5 / 100 = 2.5$$

$$S_{\text{compresión}} = 100.0 \cdot 2.0 / 100 = 2.0$$

$$8.7^2 = 75.69$$

$$2.5^2 + 2.0^2 = 10.25$$

75.69 es muy superior a 10.25, luego no es plausible la hipótesis de que la falta de homogeneidad sea debida a la aportación de variabilidad de la máquina de comprimir.

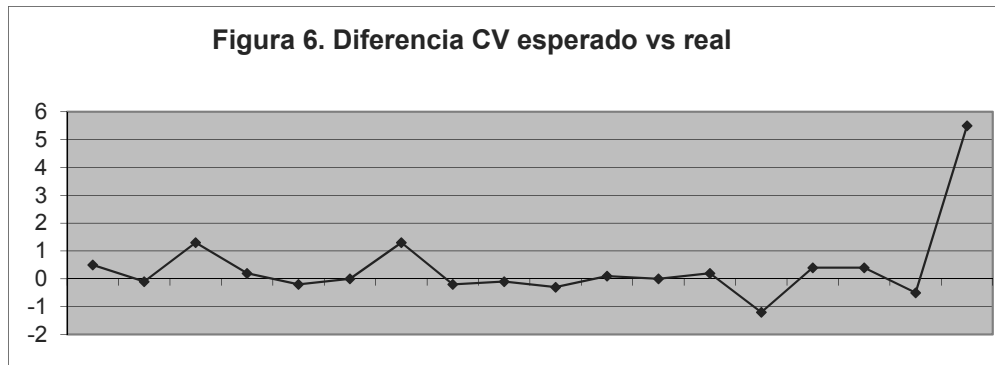
Una vez descartada esta primera hipótesis el investigador se enfrenta a la segunda: el granulado se ha deshomogeneizado por segregación. Para valorar objetivamente la hipótesis se plantea recoger datos históricos para medir el incremento de variabilidad observado entre el valor esperado (obtenido por cálculo de adición de varianzas visto anteriormente) y el valor real obtenido en la determinación de uniformidad de contenido.

Los resultados de esta parte de la investigación se resumen en la tabla siguiente:

Lote	CV (%) granulado	CV (%) compresión	CV (%) total esperado	CV (%) real obtenido	Diferencia
A	2.4	2.2	3.3	3.8	+0.5
B	1.8	2.4	3.0	2.9	-0.1
C	2.2	2.0	3.0	4.3	+1.3
D	2.0	2.1	2.9	3.1	+0.2
E	2.0	2.3	3.0	2.8	-0.2
F	1.9	2.2	2.9	2.9	0.0
G	2.4	2.4	3.4	4.7	+1.3
H	2.3	2.1	3.1	2.9	-0.2
I	1.9	2.6	3.2	3.1	-0.1
J	2.6	2.0	3.3	3.0	-0.3
K	3.0	1.9	3.6	3.7	+0.1
L	2.9	2.3	3.7	3.7	0.0
M	2.4	2.4	3.4	3.6	+0.2
N	2.2	2.4	3.3	2.1	-1.2
O	3.1	2.9	4.2	4.6	+0.4
P	1.8	1.7	2.5	2.9	+0.4
Q	2.0	2.6	3.3	2.8	-0.5
R	2.5	2.0	3.2	8.7	+5.5

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

w



El gráfico muestra las diferencias obtenidas entre la variabilidad esperada (obtenida por cálculo) y la real en cada lote. Como puede apreciarse, salvo el último resultado motivo de la investigación, no hay tendencia alguna, deriva ni patrones de comportamiento en los datos. De todos modos, ¿podemos objetivar la idea de que el último resultado no es una casualidad?

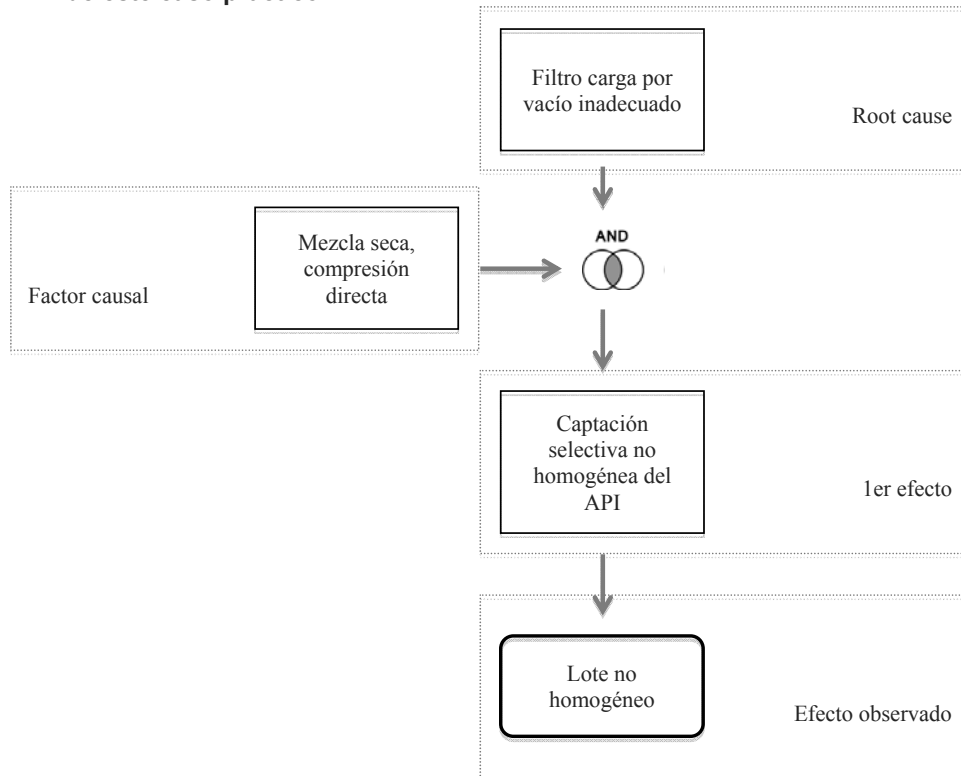
La respuesta a la cuestión anterior puede responderse a la vista de un t-test en el que se determine objetivamente la probabilidad de que este último resultado sea posible en un lote "normal". El test de Student, resulta en una probabilidad bajísima ($p < 0.001$), luego este resultado no es plausible en un lote "normal", existe una diferencia significativa entre este resultado y los observados anteriormente.

Llegado este punto, el investigador ha determinado que la no conformidad no es causada por la aportación de variabilidad de la máquina de comprimir y que existe en este lote algo que ha producido una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los anteriores producidos en idénticas condiciones. Por lo tanto se revisa los registros del dossier de este lote, así como los registros de mantenimiento de la máquina de comprimir. Es en estos últimos donde percibe que bajo el plan de mantenimiento preventivo han sido sustituidos los filtros del sistema de carga por vacío justo antes de la fabricación del lote anómalo. Ante la posibilidad de que este pequeño cambio haya podido influir en el proceso decide inspeccionarlo in situ y, tras observar cierta acumulación de polvo fino en su superficie decide llevarlo al laboratorio para que se determine qué producto es y su concentración. Este polvo fino resulta ser principio activo, prácticamente concentrado, luego se abre la nueva hipótesis de una captación selectiva en lugar de una segregación.

Ya en su despacho, el investigador comprueba las características del filtro respecto a las del anterior al cerciorarse que es otra marca distinta. En este momento comprueba que el utilizado hasta ahora tenía la anotación "antiestático", mientras que el otro no. Anota en el informe de desviación como causa más probable "captación selectiva del principio activo por el filtro del sistema de alimentación por vacío", y como medida correctora "sustituir el filtro por otro como el utilizado anteriormente, comprobando que los siguientes lotes vuelven a mostrar el comportamiento habitual".

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

FTA de este caso práctico:



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

II. Detección de contaminación microbiana en un punto de uso del anillo de agua purificada

El plan de control ordinario tras la validación del sistema de producción y distribución de agua purificada se basa en realizar el análisis de un punto rotativo del anillo de distribución y el punto de retorno del mismo. El análisis del punto rotativo resulta no conforme microbiológicamente, mientras que el retorno ha sido conforme.

La primera decisión del investigador es la de determinar si la contaminación es global (del anillo) o local (del punto de uso). Ante los resultados obtenidos en los días anteriores al resultado anómalo, tanto en el mismo punto como en los próximos a éste, y la inexistencia de contaminación microbiológica en el punto de retorno, la decisión tomada es que el problema fue local. Esta hipótesis requiere ser corroborada, así que se inspecciona el punto de uso observándose que la válvula presenta un ligero goteo.

Se desmonta e inspecciona la membrana de la válvula del punto de uso. Visualmente se aprecian ciertas rugosidades propias del desgaste por el uso de la válvula, así que se sustituye y se realiza una desinfección local del punto mediante el sprayado superficial con una solución desinfectante. Media hora después se purga el punto de uso y se muestrea para realizar un nuevo control microbiológico.

Una vez conocida la causa más plausible, la primera acción del investigador es identificar la extensión del problema acotando el espacio temporal desde el último control conforme hasta la fecha de la no conformidad.

Una vez determinado este periodo identifica qué lotes han sido procesados utilizando agua de este punto, así como qué limpiezas del equipo de formulación se han efectuado. Los lotes procesados en la sala donde se encuentra el punto de uso fueron 2, uno de los cuales fue una mezcla en seco y el otro un granulado acuoso. Para el primer lote no hay más riesgo que el de una eventual contaminación del equipo de formulación en el enjuague final del proceso de limpieza, puesto que el agua purificada no interviene en el proceso. Se verifica el logbook del equipo observando que no hubo limpieza antes de fabricar el lote por ser éste el 3° de una serie de 3.

Para el 2° lote, obtenido por granulación húmeda, el riesgo es alto tanto por haberse realizado la limpieza anteriormente a la formulación como por haber utilizado agua purificada del punto contaminado para preparar la suspensión aglutinante. Como el producto no tiene en su especificación el análisis microbiológico, se plantea en este lote la realización de este control de forma extraordinaria.

Finalmente el investigador recibe los resultados microbiológicos de los controles efectuados en el punto de uso tras el cambio de membrana, y el del lote susceptible de haberse contaminado. Ambos resultan conformes y se cierra la investigación. Como medida correctora para minimizar la repetición del problema se decide incluir en el plan de mantenimiento preventivo la sustitución de las membranas de las válvulas con carácter bianual.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Booker, J. M.; Raines, M.; Swift, K. G.; *Designing capable and reliable products*. Oxford, 2001. International Conference of Harmonisation; *Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)*. Europe, Japan and USA, 2008.
- Duke Okes. *Root Cause Analysis; The Core of Problem Solving and Corrective Action*. American Society for Quality, Quality Press, Milwaukee, 2009.

Tema 3.- El Sistema de Calidad Farmacéutico para prevenir errores

Castejón Quílez, Mariano

1.- Introducción.....	82
2.- Implantación práctica del Sistema de Calidad Farmacéutico (SCF)	82
3.- Elementos del SCF	83
4.- PNTs necesarios en un SCF según diferentes autoridades sanitarias	84
4.1. PNTs necesarios en un SCF según Unión Europea	84
4.2. PNTs necesarios en un SCF según EEUU (USA/FDA).....	85
4.3. PNTs necesarios en un SCF según la OMS	86
5.- Registros necesarios en un SCF según GMPs de diferentes autoridades sanitarias....	87
5.1. Registros necesarios en un SCF según GMPs Unión Europea	87
5.2. Registros necesarios en un SCF según GMPs EEUU (USA/FDA)	88
6.- Ejemplo práctico: Desarrollo de un Sistema de Seguimiento de Incidencias / Desviaciones de Calibraciones	90
6.1. Introducción: Sistema de Gestión de Calibraciones	90
6.2. Conceptos generales de Calibraciones	91
6.3 Informe de Desviación de Calibración (IDC)	92
6.4 Apartados de una IDC	95
6.4.1. Identificación de la desviación de calibración (IDC).....	95
6.4.2. Evaluación del riesgo de la IDC	94
6.4.3 Cierre de la desviación	95
6.5 Otros flujos posibles de IDC.....	97
7.- Bibliografía	100

1.- Introducción

En este capítulo destacaremos la importancia del **Sistema de Calidad Farmacéutico**, en adelante **SCF**, para prevenir los errores al fabricar y al analizar o controlar los medicamentos. Haremos un breve repaso sobre los elementos básicos del SCF.

Como herramientas básicas e imprescindibles para la implementación del SCF resumiremos los PNTs y registros necesarios, que nos especifican o exigen las diferentes autoridades sanitarias.

Por último, desarrollaremos un ejemplo práctico como una propuesta de un Sistema de Seguimiento para la Gestión de Incidencias / Desviaciones de Calibraciones.

2.- Implantación práctica del Sistema de Calidad Farmacéutico (SCF)

La reglamentación de EEUU es clara en cuanto a la implantación de un sistema de calidad.

En esencia exige que:

- ✓ hemos de tener procedimientos (21 CFR 211.100 a))
- ✓ hemos de seguir los procedimientos (21 CFR 211.100 b))

Para disponer de un SCF, es imprescindible conocer con detalle el contenido de la ICH Q10, que en su sección 1.5, indica:

- ✓ cómo establecer, implementar y mantener un SCF,
- ✓ cómo monitorizar y controlar el SCF
- ✓ y cómo mejorar continuamente el SCF.

El SCF ha de ser un modelo comprensible de un sistema de calidad que incluya conceptos ISO y de GMPs, usando un enfoque de ciclo de vida del producto, que debe permitir la mejora de forma continuada de la calidad del medicamento.

Como primer paso para disponer de un buen SCF, deberemos establecer un **Manual de Calidad**, que debería ser:

- ✓ un documento breve (ideal sería de menos de 10 páginas),
- ✓ que incluya Política de Calidad y Manual de Calidad
- ✓ Simple y de fácil lectura
- ✓ A muy alto nivel
- ✓ Firmado por la Dirección.

Para conseguir el éxito en la implantación del SCF será básico crear una "**Cultura de Calidad**" en la compañía, y otros puntos como:

- ✓ Iniciar y mantener **reuniones de Revisión de Gestión**
- ✓ Definir unos **Objetivos de Calidad "Smart" o "Marte"** (la palabra SMART - inteligente o listo en inglés- ayuda a recordar las cinco características que debe tener un objetivo bien planteado):
 - S) eSpecíficos,
 - M) Medibles,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- A) Acordados,
- R) Realistas, y
- T) acotados en el Tiempo.,
- ✓ Redactar políticas de **Ciclo de Vida GMP**
- ✓ Crear cultura de **Mejora Continua**

Todo ello sin olvidar que el SCF ha de ser un sistema **SIMPLE**, y para eso, se ha de:

- Compartir experiencias con nuestros colegas, y especialmente compartir buenas prácticas
- Usar el concepto de mejora continua (“Roma no se construyó en un día”)
- Usar herramientas de Excelencia Operacions (LEAN) para ayudarnos (p.ej. lluvia de ideas, reducción, selección, clasificación y priorización, ...)
- Usar herramientas corporativas
- No restringirnos a la industria farmacéutica, mirar también fuera las formas de trabajar de otras industrias no farmacéuticas (p.ej. automoción)
- Educar a los colaboradores...

3.- Elementos del SCF

Un SCF se basa en tener implantados los siguientes elementos o sistemas:

- ✓ **Sistema de Monitorización del Rendimiento de Procesos y la Calidad de Productos**
- ✓ **Sistema de Acciones Correctivas y Preventivas (CAPA)**
- ✓ **Sistema de Gestión de Cambios**
- ✓ **Sistema de Revisión Por la Dirección del rendimiento de procesos y la calidad de productos**

Estos elementos deben permitir el seguimiento de nuestros productos y procesos durante todo su ciclo de vida.

En cuanto al **Sistema de CAPA**, ha de permitir dar respuesta a todas aquellas incidencias relativas a los productos o procesos, que pueden venir originadas por distintas fuentes, como por ejemplo:

- Reclamaciones de clientes
- Rechazos
- Retiradas de mercado
- No conformidades / OOS
- Desviaciones (incluyendo aquí un sistema específico para la **Gestión de Incidencias de Calibraciones**)
- Resultados fuera de tendencias
- Auditorías de clientes
- Autoinspecciones
- Inspecciones de autoridades sanitarias

Como herramientas del SCF, es útil disponer de **indicadores**, como por ejemplo para:

- Resultados de inspecciones, autoinspecciones,...

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Revisiones periódicas de calidad (Reclamaciones, Monitorización de procesos, efectividad de acciones CAPA.

Estos indicadores deben cumplir unos objetivos:

- Mejorar procesos y productos, en definitiva nuestro propio sistema de calidad y de los procesos relacionados.
- Proporcionar información para detectar necesidades de formación o de reasignación de recursos.
- Compartir conocimiento y experiencia,
- Han de ser el sistema de comunicación a la Dirección, de forma efectiva y a tiempo de los temas críticos de Calidad.

No entraremos a detallar aquí cada uno de estos elementos, ya que nos centraremos más en que para poder desarrollarlos, es básico que estén bien **descritos, en forma de Procedimientos** Normalizados de Trabajo (PNTs) y que las **operaciones sean adecuadamente registradas**, de forma que nos permitan reconstruir con el tiempo **QUÉ, QUIÉN, CÓMO, y CUÁNDO** se han realizado las mismas ya sea de forma clásica, en papel, o mediante el uso de medios electrónicos.

Es por tanto un pilar básico en la prevención de errores, la **existencia de procedimientos** o “estándares” claros que describan la manera de trabajar, de forma inequívoca y por descontado el seguimiento estricto de los mismos, es decir la **adherencia** a dichos procedimientos y el rigor en la forma de registrar las operaciones. Sin estas premisas, nos será muy difícil la investigación de posibles incidencias o errores que puedan ocurrir en cualquiera de nuestros procesos, y su cumplimiento nos permitirá profundizar la investigación de las causas mismas del error, y llegar a la causa raíz del error, para poder corregirlo y evitar su repetición en el futuro.

4.- PNTs necesarios en un SCF según diferentes autoridades sanitarias

Los ejemplos proporcionados por las Normas de Correcta Fabricación (en adelante NCF=GMP) de las diferentes autoridades sanitarias, como p.ej. en EEUU por la Food and Drug Administration (FDA), de la Unión Europea y de la Organización Mundial de la Salud, que expondremos a continuación, no deben ser interpretados como una lista concreta, cerrada, ni definitiva. Algunos temas pueden ser desglosados con detalle y divididos en toda una serie de procedimientos normalizados de trabajo diferentes o específicos, para hacer que éstos sean más prácticos. Adicionalmente al margen de estos ejemplos, también pueden ser definidos en PNTs otros procesos específicos de la empresa, o de los propios sistemas de calidad.

4.1.- PNTs necesarios en un SCF según Unión Europea

Intentaremos responder a la pregunta ¿Qué procedimientos normalizados de trabajo son obligatorios según las GMP?, los PNTs exigidos por la UE-, se encuentran en las GMP que se definen principalmente en las Directrices de la UE en las de Eudralex Vol. 4 (Guía de la UE-GMP). No existe una lista exhaustiva, pero el Capítulo 4 de la Parte 1 (Documentación) apartado Procedimientos y registros de la Guía, ofrece algunos ejemplos en el apartado Procedimientos y registros, nos dan también ejemplos, tanto para procedimientos, como para registros de:

1. Recepción
2. Muestreo

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

3. Ensayos
4. Otros

“Debe haber políticas escritas, procedimientos, protocolos, informes y los registros asociados de las medidas adoptadas o las conclusiones alcanzadas, en su caso, por los siguientes ejemplos”:

5. Validación y cualificación de procesos, equipos y sistemas;
6. Montaje de equipos y calibración;
7. Transferencia tecnológica;
8. Mantenimiento, limpieza y saneamiento;
9. Cuestiones de personal, incluyendo las listas de firmas, la capacitación en GMP y cuestiones técnicas, la ropa y la higiene y la verificación de la eficacia de la formación.
10. Monitorización ambiental;
11. Control de plagas;
12. Reclamaciones;
13. Retiradas;
14. Devoluciones;
15. Control de cambios;
16. Las investigaciones sobre las desviaciones y no conformidades;
17. Auditorías de cumplimiento de calidad / GMP interna;
18. Los resúmenes de los registros en su caso (por ejemplo, revisión de la calidad del producto);
19. Auditorías de proveedores ”.

Asimismo el Capítulo 4.30 exige que los procedimientos de operación "deberían estar disponibles para los principales equipos de fabricación y de prueba".

4.2.- PNTs necesarios en un SCF según EEUU (USA/FDA)

En EE.UU. la Food and Drug Administration (FDA), publicó hace unos años una “Notice” centrada en los requisitos específicos de registros en el Registro Federal, que también daba un resumen muy bueno de procedimientos normalizados de trabajo requeridos por la 21 CFR Parte 211:

Los 25 PNTs necesarios y previstos según la Parte 211 incluyen:

1. Sección 211.22 (d) -Responsabilidades y procedimientos de la unidad de control de calidad;
2. Sección 211.56 (b) procedimientos de desinfección/sanitización
3. Sección 211.56 (c) -Uso de rodenticidas adecuados, insecticidas, fungicidas, agentes desinfectantes;
4. Sección 211.67 (b) -Limpieza y mantenimiento de los equipos;
5. Sección 211.68 (a) Utilización de equipos automáticos, mecánicos y electrónicos.
6. Sección 211.80 (a) -Recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo, pruebas y aprobación o rechazo de componentes y contenedores de productos o sistemas de cierre.
7. Sección 211.94 (d) -Normas o especificaciones, métodos de prueba y los métodos de limpieza, esterilización, y de procesado para eliminar las propiedades pirogénicas de productos farmacéuticos, envases y cierres;
8. Sección 211.100 (a) -La producción y control de procesos;
9. Sección 211.110 (a) -Muestreo y ensayo de materiales en proceso y productos farmacéuticos;

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

10. Sección 211.113 (a) -Prevención de microorganismos presentes en productos de drogas no estériles;
11. Sección 211.113 (b) -Prevención de la contaminación microbiológica de los productos farmacéuticos estériles, incluyendo la validación de cualquier proceso de esterilización;
12. Sección 211.115 (a) -Sistema para reprocesamiento de lotes que no se ajusten a estándares o especificaciones, para asegurar que los lotes reprocesados cumplen con todas los estándares, especificaciones y características establecidos;
13. Sección 211.122 (a) -Recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, toma de muestras, examen y / o ensayos de materiales de etiquetado y envasado;
14. Sección 211.125 (f) procedimientos -Control para la emisión de etiquetas;
15. Sección 211.130- Operaciones de envasado y etiquetado, prevención del mixup y la contaminación cruzada, identificación y manejo de contenedores de productos de drogas dosificados que están en espera y se mantienen sin etiquetar, y la identificación del medicamento con un lote o número de control que permite la determinación de la historia de la fabricación y control del lote;
16. Sección 211.142-Almacenamiento;
17. Sección 211.150-Distribución de productos farmacéuticos;
18. Sección 211.160-Controles de laboratorio;
19. Sección 211.165 (c) -Análisis y liberación para su distribución;
20. Sección 211.166 (a) Pruebas -Estabilidad;
21. Sección 211.167- Requisitos Especiales de las pruebas de análisis ("testing");
22. Sección 211.180 (f) - Notificación de personal responsable de las investigaciones, retiradas, informes de observaciones de Inspección, y con cualesquiera acciones reglamentarias relativas a buenas prácticas de fabricación;
23. Sección 211.198 (a) Procedimientos de reclamaciones -escritas y orales, incluyendo los fallos de especificaciones de calidad, y reacciones inesperadas adversas y graves;
24. Sección 211.204- Almacenamiento, pruebas y reprocesado de productos farmacéuticos devueltos; y
25. Sección 211.208-Recuperación/reprocesado de productos

4.3.- PNTs necesarios en un SCF según la OMS

Se puede encontrar una lista muy completa y detallada en la guía de la OMS de las Normas de Correcta Fabricación (GMP) Requisitos, "Part 1: Standard operating procedures and master formulae".

Aunque fue escrita como parte del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización, suministro de vacunas y su calidad, esta revisión puede dar también una valiosa orientación para otros tipos de compañías farmacéuticas a parte de las que se dedican a la fabricación de este tipo de productos.

En el Apéndice 1 "List of Document Requirements": se enumeran más de 75 PNTs en las siguientes áreas

1. Materias Primas
2. Materiales biológicos de partida
3. Instalaciones
4. Equipos (Producción y control de calidad)
5. Producción
6. Etiquetado y envasado
7. Control De Calidad
8. Garantía de Calidad

5.- Registros necesarios en un SCF según GMPs de diferentes autoridades sanitarias

5.1.- Registros necesarios en un SCF según GMPs Unión Europea

¿Qué registros se deben mantener de acuerdo a la Guía de GMP de la Unión Europea?, en el capítulo 1 de las Normas de correcta fabricación de medicamentos (NCF) en el pto 1.8 dicen:

- (vi) se llevan a cabo **registros** durante la fabricación, de **forma manual y/o a través de otros medios**, de tal modo que se demuestre que todos los pasos descritos en los procedimientos e instrucciones se han seguido y que la cantidad y calidad del producto es la esperada.
- (viii) los **registros** de la fabricación, incluyendo la **distribución**, se conservan de una manera completa y accesible para permitir trazar la historia completa de un lote.

Y en el punto correspondiente a Control de Calidad pto1.9:

- (iv) se hacen **registros**, de forma manual y/o a través de otros medios de registro, que demuestran que realmente se han llevado a cabo los procedimientos requeridos de muestreo, inspección y análisis. Cualquier desviación ha de quedar completamente registrada, y debe ser investigada.

En el Capítulo 4: Documentación, existe todo un apartado que detalla Procedimientos y registros, nos dice respecto a **Registros/ informes**:

Registros: proporcionan evidencia sobre diversas acciones que se toman para demostrar el cumplimiento con las instrucciones, por ejemplo, actividades, eventos, investigaciones, y en el caso de la fabricación de lotes la historia para cada lote de producto, incluyendo su distribución. Los registros incluyen los datos primarios que se usan para generar otros registros. Para los registros electrónicos los usuarios autorizados deben definir que datos se usan como datos primarios. Al menos, todos los datos en los que se basan las decisiones de calidad deben definirse como datos primarios.

En el apartado Buenas prácticas de documentación se especifica:

- 4.7 Las entradas manuscritas deben realizarse con letra clara, legible y de forma indeleble.
- 4.8 Los **registros** deben realizarse o completarse en el momento en que se lleva a cabo cada actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación de los medicamentos.
- En el punto 4.31 indican que debe disponerse de cuadernos de registro (logbooks) para los equipos principales o críticos, analíticos, de producción y en las áreas donde el producto se ha procesado. Se usarán para registrar en orden cronológico, cuando proceda, cualquier uso de la zona, equipo(s) / método(s), calibraciones, operaciones de mantenimiento, limpieza o

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

reparación, incluyendo las fechas y la identificación de las personas que han realizado estas operaciones.

5.2.- Registros necesarios en un SCF según GMPs EEUU (USA/FDA)

¿Qué registros se deben mantener de acuerdo a la Guía FDA's cGMP?

La FDA nos puede exigir estos registros, ya sea en papel o por medios electrónicos. Los requisitos generales para mantenimiento de registros se definen en el § 211.180. Los registros deben conservarse durante al menos 1 año después de la fecha de caducidad del lote y, para ciertos medicamentos over-the-counter (OTC), 3 años después de la distribución del lote (§ 211.180 (a)). Todos los registros mencionados en 21CFR 211 deben ser de fácil acceso para las inspecciones autorizadas durante el período de retención (§211.180 (c)), y estos registros pueden aceptarse, bien como registros originales o como copias verdaderas (§211.180 (d)). Además, las empresas pueden utilizar los registros electrónicos. Para ello, el sistema informático debe ser validado y deben cumplirse los requisitos especiales que se definen en la 21 CFR Parte 11 sobre registros electrónicos y la firma electrónica.

Los siguientes registros deben ser conservados y archivados (la lista siguiente se toma de una notificación del Registro Federal):

Sección 211.34-. Registros acerca **Consultores** deben mantenerse indicando el nombre, la dirección, y las calificaciones de los consultores y el tipo de servicio que prestan.

Sección 211.67 (c) - Deben mantenerse **Registros de mantenimiento, limpieza, desinfección e inspección** como se especifica en §§ 211.180 y 211.182.

Sección 211.68 (a) - Deben mantenerse **Registros de verificación de la calibración, inspecciones, y programas de ordenador o sistemas electrónicos relacionados para control automático, mecánico de equipos.**

Sección 211.68 (b) - Se deben ejercer todos los controles adecuados sobre todos los equipos o sistemas relacionados y los sistemas de datos de control, para **asegurar que los cambios en los datos maestros de producción y control u otros registros, son realizados por personas autorizadas.**

Sección 211.72-**Filtros para la filtración de líquidos utilizados en la fabricación,** elaboración o envasado de productos inyectables de medicamentos destinados al uso humano no deben liberar fibras en dichos productos.

Sección 211.80 (d) -Cada **contenedor o grupo de contenedores para componentes o envases de productos o sistemas de cierre** deberán estar identificados con un código distintivo para cada lote en cada envío recibido. Este código se debe utilizar en el registro de la disposición de cada lote. Cada lote deberá ser debidamente identificado en cuanto a su estatus.

Sección 211.100 (b) En la **ejecución de las distintas funciones de producción y de control de procesos** deben seguirse los Procedimientos de producción y control de procesos escritos, y los registros deben ser documentados en el momento de su ejecución. Cualquier desviación de los procedimientos escritos deberá registrarse y justificarse.

Sección 211.105 (b) Cualquier **equipo principal** debe ser identificado con una **identificación distintiva, número o código**, que debe ser registrado en el registro de producción de lotes ("batch production record") para mostrar el material específico utilizado en la fabricación de cada lote de un producto farmacéutico. En los casos donde sólo exista un tipo particular de equipo en una instalación de fabricación, se puede utilizar el nombre del equipo en lugar de un número de identificación o código distintivo.

Sección 211.122 (c): se debe **mantener registro para cada envío recibido** de cada **material etiquetado y envasado diferente** indicando la recepción, examen o prueba.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Sección 211.130 (e) **La Inspección de las instalaciones de envasado y etiquetado** debe hacerse inmediatamente antes de su uso para asegurar que se han retirado todos los productos farmacéuticos de las operaciones anteriores.

También se debe hacer **Inspección** para asegurar que se han eliminado los materiales de envasado y etiquetado no adecuados para las operaciones posteriores.

Los Resultados de la inspección deben documentarse en los registros de producción por lotes.

Sección 211.132 (c) -Ciertos estuches de productos farmacéuticos OTC deben llevar una **declaración que se coloca de forma llamativa para que los consumidores estén atentos a la función específica de evidencia de manipulación del paquete (“tamper-evident”)**. Se requiere que la declaración de etiquetado deberá colocarse de modo que no se vea afectada si dicha característica resistente a la manipulación del paquete es violada o desaparece. Si la característica de prueba de manipulación indebida elegida es una que utilice una característica de identificación, se requiere que se haga referencia a esa característica, en la declaración de etiquetado.

Sección 211.132 (d) - Cualquier petición a una exención de los requisitos de embalaje y etiquetado por parte de un fabricante o envasador, requiere que se presente en forma de una petición ciudadana bajo el 21 CFR 10.30.

Sección 211.137-Requisitos o requerimientos respecto a las **fechas de caducidad de vencimiento y el cumplimiento de la norma 21 CFR 201.17**.

Sección 211.160 (a) -El **establecimiento de cualesquiera especificaciones, normas, planes de muestreo, procedimientos de prueba, u otros mecanismos de control de laboratorio, incluyendo cualquier cambio en tales especificaciones, normas, planes de muestreo, procedimientos de pruebas u otros de control del laboratorio, deben seguir mecanismos establecidos** y ser redactados por la unidad organizativa apropiada, y revisados y aprobados por la unidad de control de calidad. Estos registros deben ser seguidos y documentados en el momento de la ejecución. Cualquier desviación de las especificaciones escritas, normas, planes de muestreo, procedimientos de prueba, u otros mecanismos de control de laboratorio debe ser registrada y justificada.

Sección 211.165 (e) -**La precisión, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de ensayo** empleados por una empresa debe estar establecida y documentada. Esta validación y documentación debe realizarse y cumplir con lo descrito en § 211.194 (a) (2).

Sección 211.166- Programa de pruebas de **Estabilidad** para los productos farmacéuticos.

Sección 211.173- **Los animales utilizados para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas para probar componentes, materiales en proceso, o productos farmacéuticos**, deben ser mantenidos y controlados de una manera que se asegure su idoneidad para el uso previsto. Deben ser identificados, y deben mantenerse los registros adecuados que muestren la historia de su uso.

Sección 211.180 (e) los **registros requeridos por la parte 211**, deben mantenerse para que los datos se puedan utilizar para evaluar, al menos anualmente, los estándares de calidad de cada producto farmacéutico, para determinar la necesidad de cambios en las especificaciones, procedimientos de fabricación, o de control, de los productos farmacéuticos. Deben ser establecidos y ser seguidos procedimientos escritos, durante tales evaluaciones, y deben incluir disposiciones para un número representativo de lotes, ya sean aprobados, no aprobados, o rechazados, y una revisión de las reclamaciones, devoluciones, retiradas, recuperaciones, y de las investigaciones llevadas a cabo bajo § 211.192 para cada producto farmacéutico.

Sección 211.180 (f) - Deben ser establecidos **Procedimientos para asegurar que se notifican por escrito al personal directivo responsable de la empresa, si no están personal o directamente involucrados en este tipo de acciones, las investigaciones llevadas a cabo bajo § 211.198, 211.204, o 211.208, las retiradas,**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

los informes de observaciones de inspección emitidos, o cualesquiera acciones reglamentarias relativas a las buenas prácticas de fabricación llevadas a cabo por la FDA.

Sección 211.182: especifica los requisitos para los **registros de limpieza de los equipos y el registro de uso.**

Sección 211.184: especifica los requisitos para los **componentes, envases, elementos de cierre, de los productos farmacéuticos y los registros de etiquetado.**

Sección 211.186: especifica los requerimientos de los **registros Maestros de producción y de control.**

Sección 211.188: especifica los requerimientos de los **registros de producción de lotes y los registros de control.**

Sección 211.192: especifica **la información que debe mantenerse en la investigación de las discrepancias encontradas en la revisión por parte del personal de control de calidad** de todos los registros de producción y control de productos farmacéuticos.

Sección 211.194-Explica y describe los **registros de laboratorio** que se deben conservar.

Sección 211.196: especifica la información que debe incluirse en los registros sobre la **distribución** de medicamentos.

Sección 211.198: especifica y describe el manejo de todos los **archivos de reclamaciones** recibidos por el titular.

Sección 211.204: especifica los registros que se deben mantener de los **medicamentos devueltos y recuperados**, y describe los procedimientos involucrados.

6.- Ejemplo práctico: Desarrollo de un Sistema de Seguimiento de Incidencias / Desviaciones de Calibraciones

6.1. Introducción: Sistema de Gestión de Calibraciones

Dentro de nuestro SCF, es imprescindible disponer de un sistema de gestión para la calibración de equipos e instrumentos, tanto de proceso, como servicios generales y análisis, con la finalidad de garantizar su aptitud de utilización en los procesos **productivos, de forma que se asegure así la Calidad de los productos fabricados y analizados** en la planta de fabricación.

El **Sistema de Gestión de Calibraciones** debe aplicar a todos los instrumentos, aparatos, equipos y sistemas de medida de la planta farmacéutica que estén sujetos a calibración, tanto de proceso, como de servicios generales, que puedan afectar a la calidad de los productos suministrados a los clientes, o a la seguridad del personal. No debemos confundir la gestión de la ejecución de las calibraciones, con la gestión de **INCIDENCIAS** de calibraciones. En este capítulo no pretendemos definir los detalles de cómo debe ser un sistema de gestión de calibraciones, por ser una práctica de sobra extendida y conocida en la industria farmacéutica desde hace ya muchos años. Sí nos vamos a focalizar en particular en cómo debe ser un sistema que gestione las **INCIDENCIAS** de las calibraciones, ya que cuando calibremos inevitablemente nos encontraremos con instrumentos que no cumplen los criterios de aceptación de calibración preestablecidos.

La existencia de dicho sistema de gestión de incidencias favorecerá la comunicación de la información, de forma fácil y completa entre los diferentes participantes o departamentos implicados en su gestión, así como su evakuación y tratamiento.

6.2.- Conceptos generales de Calibraciones

Antes de describir con detalle el sistema de gestión de las incidencias, nos puede ser útil recordar una serie de definiciones o conceptos generales que aplican a la calibración de instrumentos. Por ejemplo nos deben ser familiares términos o conceptos como:

Ajuste: Operación realizada a un instrumento de medida para corregir las lecturas que realiza con el fin que la diferencia de estas lecturas respecto a un patrón sea inferior al criterio de aceptación establecido para ese instrumento.

Calibración: Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, 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, y que se cumplen las características de precisión y fiabilidad requeridas al elemento o equipo de medida.

Error (absoluto) de medida (EME, o error máximo encontrado): Diferencia entre el resultado de la medición y el valor verdadero medido con el patrón de la magnitud medida.

Error máximo admitido (EMA): Límites de errores permisibles (de un instrumento de medida). Valores extremos permitidos de un error por las especificaciones, reglamentos, etc., para un instrumento de medida determinado.

Criticidad de instrumento: consideraremos que un elemento es crítico, y por tanto sometido a un programa de calibraciones periódicas, si:

- Afecta a la calidad del producto, a la fiabilidad del proceso o a la seguridad.
- Visualiza y/o registra información relevante.

Un elemento es **no crítico** si no se encuentra en ninguno de los casos anteriores. Los elementos no críticos estarán exentos de calibración por lo que no se darán de alta en el sistema de gestión de calibración. Para ellos será suficiente comprobar que cumplen con las especificaciones técnicas requeridas.

Instrumentos fuera del programa de calibraciones: aquellos instrumentos que no estén incluidos en el programa de calibraciones por no influir en la calidad del producto, o en el control de proceso productivo. Para distinguirlos con facilidad de los que sí se calibran, es conveniente identificarlos preferiblemente, si es factible, con una etiqueta de **DIFERENTE COLOR**. Dichos instrumentos se podrán mantener en la instalación o ser eliminados tras la aprobación de la correspondiente solicitud de cambio. Estos instrumentos pueden pasar al programa de calibraciones si cambian los requisitos del usuario en el uso del instrumento.

Dictamen de calibración: Con la información obtenida de la calibración en campo, y reflejados estos cambios en la hoja de campo, se realizará un dictamen previo, y se emitirán las correspondientes etiquetas de calibración.

El dictamen previo de calibración podrá ser:

- **Satisfactorio:** cuando el error encontrado es menor o igual que el error máximo permitido y la incertidumbre es menor o igual que la mitad del error máximo permitido. Se debe adherir una etiqueta preferiblemente de **COLOR VERDE** al instrumento.

En el resto de casos, cuando el dictamen no sea directamente satisfactorio, deberemos generar un Informe de Desviación de Calibración (IDC), como p.ej.:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **Satisfactorio tras ajuste:** cuando tras una primera calibración con un resultado obtenido superior al criterio de aceptación, el instrumento es ajustado y se calibra nuevamente. En esta segunda calibración el error encontrado y la incertidumbre son menores o iguales que los errores máximos permitidos, y finalmente el resultado es satisfactorio. Se debe adherir una etiqueta preferiblemente de **COLOR VERDE** al instrumento y generar un Informe de Desviación de Calibración IDC.
- **No satisfactoria, precisa reparación o sustitución:** si el error encontrado es mayor que el error máximo permitido, y la incertidumbre es mayor que la mitad del error máximo permitido y no responde a la acción de ajuste. Se debe adherir una etiqueta preferiblemente de **COLOR ROJO** al instrumento y generar un Informe de Desviación de Calibración IDC. Para aparatos que puedan tener más de un instrumento, p.ej. de laboratorio, en caso de que una sola ficha de instrumento englobe varios parámetros a calibrar, si se produce la avería en uno de estos parámetros, se debería colocar igualmente la etiqueta de **COLOR ROJO** al aparato.

El dictamen definitivo estará indicado en el correspondiente certificado de calibración.

6.3.- Informe de Desviación de Calibración (IDC)

Todas las desviaciones de los resultados de calibración se deberían registrar mediante un **Informe de Desviación de Calibraciones (IDC)** utilizando un **modelo de IDC**. Para evitar la comunicación por transferencia de papel o correos electrónicos entre diferentes departamentos en la gestión de desviaciones de calibraciones, nos puede ser práctico el uso de modelos o flujos específicos desarrollados en aplicaciones o sistemas que permitan la gestión de flujos automatizados, por ejemplo mediante sistemas del tipo Trackwise®. Podremos disponer o no de un sistema de gestión automatizado, pero todo lo que exponemos aquí en cuanto a etapas o información necesaria será igualmente aplicable tanto si disponemos de ese sistema o equivalente como si nos hemos de comunicar y gestionar por métodos más clásicos, no automatizados.

Independientemente del sistema que tengamos implantado en la Planta Farmacéutica, es responsabilidad del emisor (responsable de calibraciones) asegurar que todas las desviaciones se registren y se documenten con la mayor brevedad posible. En el momento que el emisor de la IDC ejecute la acción “enviar” en el sistema, éste, de forma automática, la notificará por correo electrónico a las siguientes personas (es deseable no adjuntar la IDC en el correo, sino un enlace o “link” de la misma para evitar versiones en documentos diferentes):

- Persona asignada en Departamento de Calidad para el seguimiento y cierre de IDC's
- Responsable de mantenimiento (o Departamento responsable de la ejecución de las calibraciones)
- Responsable de llevar a cabo la evaluación de la desviación (responsable de la sección/departamento usuario)
- Personas que hayan sido introducidas en el apartado: “Copias a “ (a criterio del emisor de la desviación)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Como ya se ha indicado anteriormente, se considerarán desviaciones de calibración las siguientes situaciones:

- **Calibraciones que hayan requerido ajustes.** Si tras una primera calibración con un resultado no satisfactorio, se ajusta y se calibra nuevamente con resultado satisfactorio.
- **Calibraciones con resultados no satisfactorios,** instrumentos que precisan reparación o sustitución.

6.4.- Apartados de una IDC

La IDC consta de los siguientes apartados o etapas, con sus diferentes actores, cuyo flujo resumido describimos en la **figura 1** siguiente:

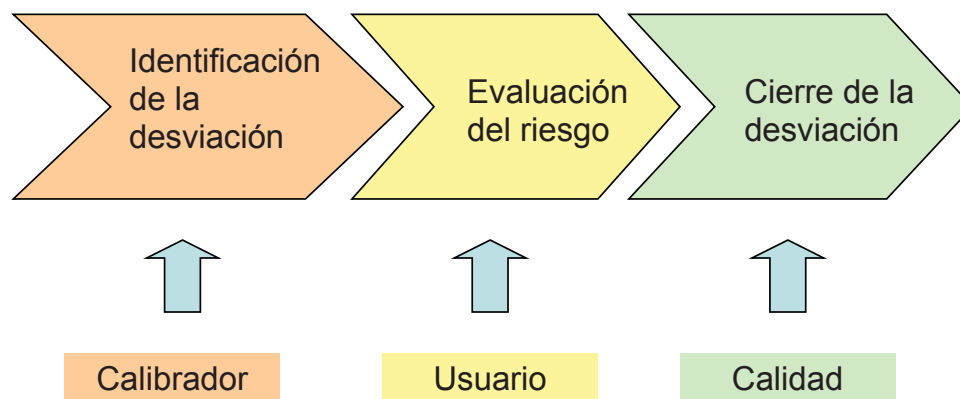


Figura 1: Flujo resumido de gestión de una IDC

6.4.1. Identificación de la desviación de calibración (IDC)

El calibrador, o la persona responsable de ejecutar las calibraciones, es quien debe cumplimentar este apartado, en el que nos debe dar todos los detalles del instrumento cuya calibración ha dado un resultado incorrecto, es decir que hemos tenido una desviación de calibración (IDC).

- Identificación, descripción, función y ubicación del instrumento.
- Departamento / sección usuario.
- Datos de la desviación: errores admitido y encontrado, así como las fechas y certificados de calibración de la nueva calibración y la precedente.
- Acciones realizadas o a realizar sobre el instrumento, indicando el departamento responsable y la fecha prevista. (p.ej. instrumento enviado a reparar al proveedor, etc.)
- Dictamen y certificado de calibración de la nueva calibración (tras la finalización de las acciones realizadas sobre el instrumento).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Para el caso de equipos en que varios parámetros están englobados en una única ficha, p.ej. aparatos de laboratorio, podrá efectuarse la calibración únicamente del parámetro afectado por la incidencia, indicando también el dictamen en el informe.

Es aconsejable no agrupar en una misma IDC diferentes equipos/instrumentos con la misma incidencia, sólo si se trata del mismo equipo o línea.

La etapa de identificación de la desviación es fundamental para facilitar la toma de decisiones en etapas posteriores de la evaluación del riesgo. En nuestros días nos quedan lejanos los tiempos en que los mensajes o comunicaciones recibidas de las desviaciones de calibraciones eran tan parcos o escuetos del estilo “...**Etiqueta roja instrumento L-XXXX**”, que sin ánimo de exagerar ni un ápice, era toda la información inicial que recibíamos por parte de algunos calibradores a la hora de comunicar una IDC. Estas personas confundían el concepto de “...*lo bueno, si breve, dos veces bueno...*”, y lo llevaban a su extremo, para dejar por completo en manos del evaluador de calidad, la búsqueda de toda la información relacionada con el instrumento, y de su incidencia o importancia sobre el proceso del que formaba parte el equipo o instrumento.

6.4.2.- Evaluación del riesgo de la IDC

Es la siguiente etapa o fase a realizar por el departamento usuario, que es el responsable de cumplimentar este apartado. Para ello deberá:

- Realizar una valoración de la implicación de la desviación sobre los procesos realizados desde la última evidencia documentada de que el instrumento funcionaba correctamente.
- Determinar los posibles productos / lotes afectados durante el período de la anterior calibración.
- Determinar acciones correctivas o de mejora si proceden.

Es fundamental la participación del usuario en esta etapa de la evaluación del riesgo de la desviación de calibración, pues nadie mejor que él puede conocer las respuestas a muchas preguntas que nos pueden surgir y nos facilitarán la evaluación del riesgo, como p.ej.:

- **¿cuál es el uso normal o rango de trabajo habitual del equipo?**
- **¿el error está en el rango normal de uso del equipo?**
- **¿se han fabricado/analizado lotes desde la última calibración correcta?**
- **¿se ha utilizado el equipo/instrumento desde la última calibración en el rango donde se ha superado el error?**
- **¿cuál es la función del instrumento en nuestro proceso (es un indicador, un controlador o regulador del proceso)?**
- **¿Influye en un parámetro crítico del proceso? (lo regula o sólo indica)**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Supongamos que tenemos un resultado fuera de calibración en una balanza, en la que la desviación se ha producido sólo en uno de los rangos de la escala, tal como se observa en el ejemplo de la **tabla 1** siguiente:

Rango (kg)	Lectura (kg)	Error (EME)	Tolerancia (EMA) (kg)
250	250.14	0.14	± 0.1
750	750.20	0.20	± 0.2
1000	1000.20	0.20	± 0.2
1500	1500.76	0.76	± 0.2

Tabla 1. Ejemplo caso IDC

En nuestro caso, el error estaría tan sólo en el rango de 1500kg, pero p.ej. si el uso de esta báscula fuese para pesar los envíos a Clientes (peso bruto de palet) por el uso del equipo no supondría un riesgo esta desviación, como podría serlo en caso de que el uso fuese el de preparación de fórmulas.

En nuestro mismo ejemplo, el error estaría en el rango de 1500kg, pero podría darse el caso de que en esa balanza no se realicen nunca pesadas superiores a los 1000kg, por lo que esta desviación no supondría un riesgo.

En definitiva la etapa de evaluación del riesgo por parte del usuario debe permitir al evaluador final determinar la criticidad de la desviación, para poder tomar la decisión de si las acciones a realizar son adecuadas y suficientes, o por el contrario deberían realizarse más acciones correctivas o preventivas para asegurar que no ha visto comprometida la calidad de los productos afectados por el error de la calibración.

6.4.3.- Cierre de la desviación

La/s persona/s designadas de Calidad son quienes deben cumplimentar este apartado.

- Revisión final de la correcta cumplimentación y cierre formal de la desviación. Notificar del cierre al emisor, evaluador de la IDC y a aquellas personas que hayan sido incluidas en el apartado de “copias a”.

Se recomienda que las desviaciones de calibraciones sean cerradas en un plazo no superior a 30-40 días laborables para facilitar la investigación de posibles causas, así como reducir el posible nº de lotes con posible afectación, o agilizar la implantación de medidas de corrección de errores.

En el esquema siguiente resumimos un posible flujo completo de tratamiento o gestión de IDCs, como el que hemos ido describiendo en los puntos anteriores.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

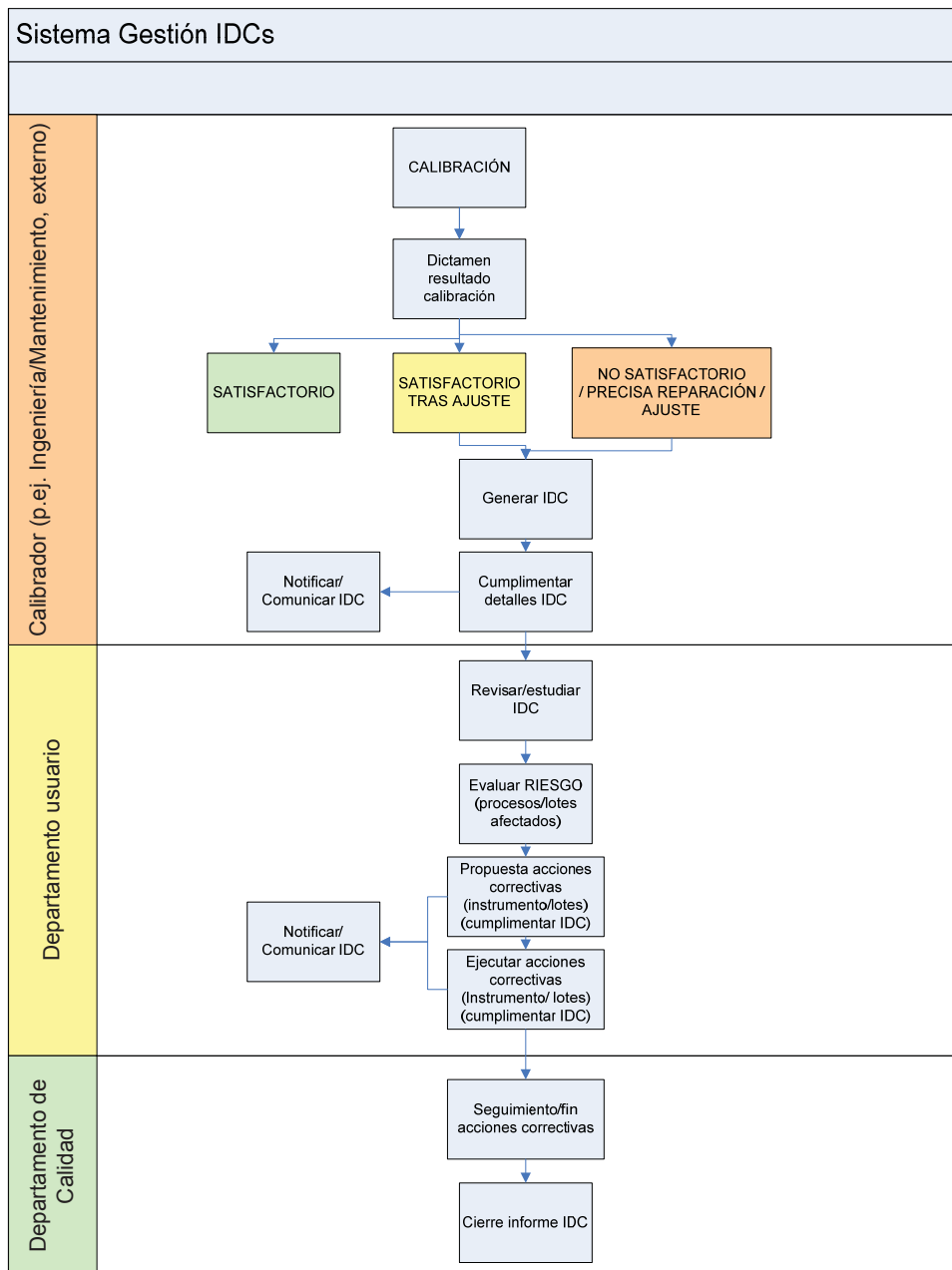


Figura 2: Flujo detallado de gestión de IDCs

6.5.- Otros flujos posibles de IDC

En casos de existir un elevado número de IDCs repetitivas (p.ej. de balanzas) debido a que:

- a) Estrictamente no cumplirían una calibración rigurosa acorde a la reglamentación específica para la calibración de estos equipos
- b) no se dispone de una sistemática estándar establecida para evaluar el riesgo de la incidencia, desde el punto de vista de la afectación o no sobre el producto.
- c) no distinguimos diferentes circuitos o formas de actuar en su tratamiento, todas las IDCs se tratan igual, sin importar el grado de incumplimiento de la calibración o la criticidad de la desviación.

Puede sernos útil establecer dos tipos diferentes de IDCs, clasificados ya a priori en función de la criticidad de la desviación. Esta clasificación nos podrá permitir estandarizar su tratamiento y gestión de forma diferente y agilizar la respuesta.

Como paso previo para ello, se requiere realizar:

1. Definición de LÍMITES de ALERTA/ACCIÓN en IDCs (p.ej. de peso), en función del % de error, incluyendo estos valores en la correspondiente ficha de instrumento (ver **figura 3**). Para definir estos límites, es imprescindible el conocimiento del usuario, del instrumento o equipo y su influencia en el proceso, especialmente sobre el uso del equipo, y la importancia o efecto que pueda tener la desviación sobre los parámetros críticos del proceso o sobre los atributos de calidad del producto.
2. Actuar de forma diferente según el % de error que presente la IDC (p.ej. diferente tratamiento implicaría diferentes actores, circuito de evaluación o cierre,...) pudiendo tener un **circuito simple o “tipo 1”**, en el que no se requiere la participación de Calidad en el circuito, y otro más complejo o **“tipo 2”**, en que por su criticidad sí es necesaria la participación de Calidad.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

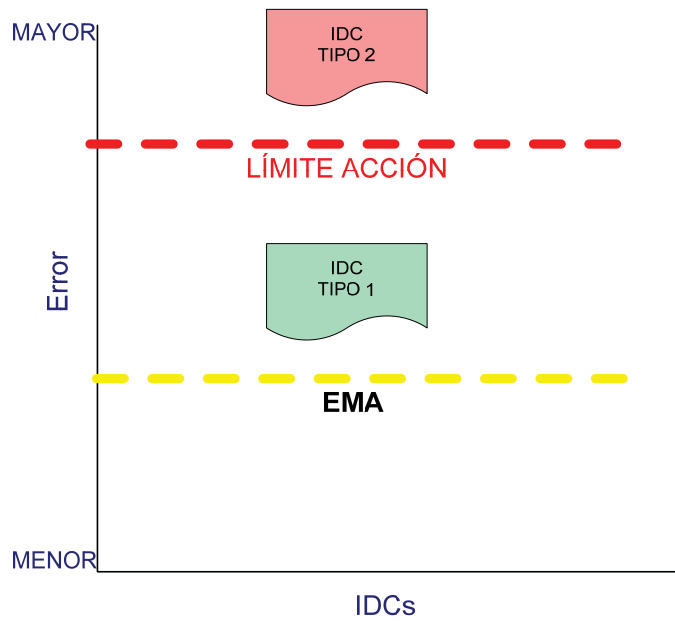


Figura 3: Tipos de IDC según criterio del error

Una vez definamos límites **ALERTA** (EMA= error máximo admitido en la calibración) / **ACCIÓN** podremos seguir la justificación según la sistemática del esquema de la **Figura 4** siguiente:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

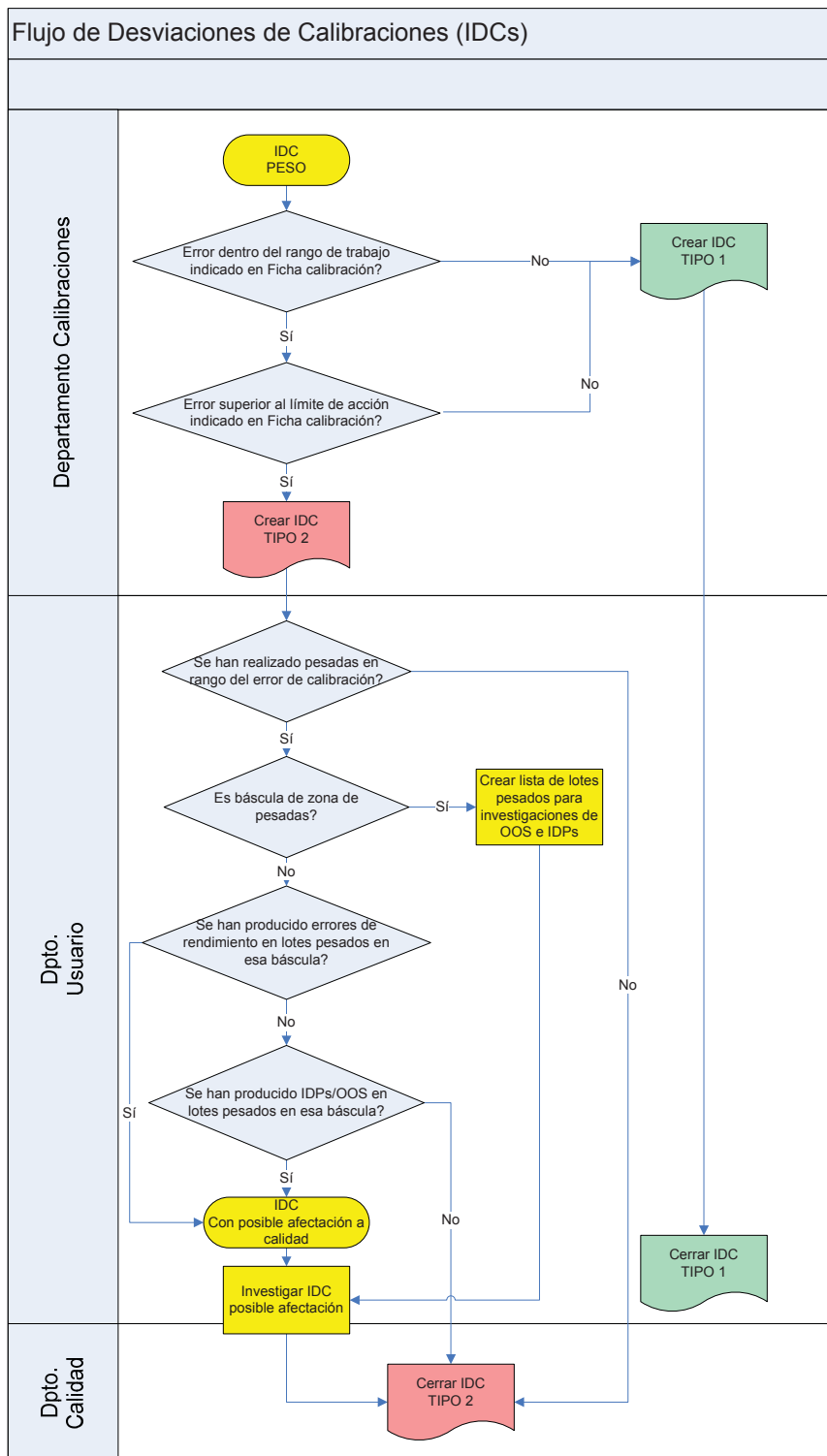


Figura 4: Flujo de gestión de IDCs, según su criticidad (p.ej. de peso)

7.- Bibliografía

- F. Tazón: ICH Q10 - Elementos del Sistema de Calidad Farmacéutico- (<http://es.slideshare.net/asinfernando/ich-q10-elementos-del-sistema-de-calidad-farmacutico>). – 13/12/2010
- Chris Masterson: A Practical Approach to Implementing ICH Q10 Pharmaceutical Quality Systems (<http://es.slideshare.net/wtqevents/a-practical-approach-to-implementing-ich-q10-pharmaceutical-quality-systems>) - 18/03/2013
- ECA - GMP News: Which SOPs are required by GMP? (http://www.gmp-compliance.org/enews_04431_Which-SOPs-are-required-by-GMP.html) - 20/08/2014
- ECA- GMP News: Which Records must be kept according to FDA's cGMP Guide? – (http://www.gmp-compliance.org/enews_04757_Which-Records-must-be-kept-according-to-FDA%C2%B4s-cGMP-Guide.html) - 25/03/2015
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios- DEPARTAMENTO DE INSPECCIÓN Y CONTROL DE MEDICAMENTOS: Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. (<http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm>)
- Code of Federal Regulations: 21CFR partes 210, 211, y 11. (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm>) (http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3ee286332416f26a91d9e6d786a604ab&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl)

Tema 4º.- Problemas tecnológicos en la fabricación de formas de dosificación sólidas: comprimidos

Lerín Riera, Ignacio

- 1.- Introducción	102
- 2.- Procesos de fabricación de comprimidos	103
o 2.1.- Compresión directa	103
o 2.2.- Compresión de granulados	104
o 2.2.1.- Granulación vía húmeda	105
o 2.2.2.- Granulación vía seca	106
o 2.2.3.- Compresión.....	107
- 3.- Principales problemas en la calidad de los comprimidos.....	110
o 3.1.- Introducción al QbD Quality by Design	110
o 3.2.- Problemas derivados de procesos previos a la compresión.....	113
o 3.3.- Problemas de calidad del comprimido.....	116
o 3.4.- Fallos debidos al formato (punzones y matrices).....	125
▪ Recubrimiento de punzones y matrices	125
▪ Pulido de punzones y matrices	127
▪ Control dimensional de punzones y matrices	
- 4.- Nuevas tendencias: Comprimidos multicapa y comprimido en comprimido	129
- 5.- Ejemplo Prácticos	132
- 6.- Bibliografía	135

Agradecimientos

- A los fabricantes KORSCH AG (máquinas de comprimir) y ADAMUS HT (fabricante de “punzonera y formatos)
- A Víctor Jiménez Nieto (Responsable Producción / Zona Orales en Laboratorios Normón) y a David Roldán Jiménez (responsable de producto Adamus en Solpharma), por su aportación en la parte práctica.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento por su colaboración y soporte.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

1.- Introducción

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida mayoritaria de administración por vía oral.

Las formas, el tamaño y el peso de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso entre 0,1 y 1,0 g, y la forma suele ser redonda, oblonga, biconvexa u ovoide. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción y una ranura para fraccionarlos y facilitar así el ajuste posológico a las necesidades individuales.

Las características más importantes de los comprimidos son:

- Liberación de principio activo consistente
- Dosificación de principio activo consistente
- Estabilidad durante el periodo de validez
- Durabilidad suficiente hasta el momento de la administración
- Capacidad de mostrar identificación de producto
- Facilidad de deglución o fácil administración
- Optimización de costes de producción

Clasificación

Los comprimidos de administración oral pueden clasificarse en tres grupos:

1. Comprimidos no recubiertos
2. Comprimidos recubiertos
 - a) Con recubrimiento de azúcar, también llamados grageas
 - b) Con recubrimiento o cubierta pelicular "film-coated tablets"
3. Comprimidos especiales / otros comprimidos
 - a) Eferescentes
 - b) Bucodispersables / comprimidos ODT's
 - c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico
 - d) Masticables
 - e) Multicapa
 - f) De liberación modificada: sostenida, retardada, prolongada o pulsátil

Desde un punto de vista tecnológico, el comprimido objetivo debería ser:

- ✓ Suficientemente duro para poder ser manipulado

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- ✓ Suficientemente blando para poder desintegrarse en el organismo
- ✓ Fácil de fabricar
- ✓ Seguro y eficaz

2.- Procesos de fabricación de comprimidos

De manera general, puede afirmarse que las principales rutas de fabricación de comprimidos tienen su origen en los siguientes procesos previos de obtención del material a ser comprimido:

- Mezcla directa
- Granulación vía seca
- Granulación vía húmeda
 - HSM+FBD (High shear mixer + secador de lecho fluido)
 - Single-pot Technology
 - FBD (granulador-secador de lecho fluido)
 - Spray Dryer
- Granulación termoplástica (hot melt granulation)

2.1 Compresión directa

Es el proceso más sencillo para obtener comprimidos. Consiste en la tamización, mezcla y posterior compresión de la mezcla obtenida.

Sin embargo, a pesar de ser el proceso de compresión teóricamente más sencillo y económico, resulta que no es el proceso habitualmente utilizado a nivel industrial para obtener comprimidos.

Esto es debido por un lado a los problemas inherentes a las mezclas pulverulentas y por otro a las ventajas que ofrece la compresión del granulado resultante de la granulación de la mezcla pulverulenta.

La mezcla de sólidos pulverulentos puede definirse como la reorientación de las partículas en relación a las otras con el objetivo de conseguir homogeneidad.

- **Variables que influyen en las mezclas:**

Características granulométricas de los componentes

- Forma
Tamaño de partícula
- Densidad aparente

Parámetros de proceso

- Tipo y geometría del mezclador
- Tiempo de mezcla
- Velocidad de mezcla

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Porcentaje de carga del mezclador

Problemas de las mezclas de sólidos pulverulentos:

- Segregación: Con movimiento, las partículas tienden a separarse tras el mezclado debido a las diferencias en sus propiedades (tamaño, densidad, forma, etc.).
- Malas características reológicas.
- Peor características de compresibilidad que los granulados.

Existen en el mercado programas predictivos, los cuales en base a una determinada dosis de principio activo a comprimir, evalúan de forma cualitativa y cuantitativa los excipientes a utilizar con objeto de conseguir una mezcla apta para la compresión directa. (ejplo: SeDeM del SDM de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona).

Asimismo los fabricantes de excipientes trabajan en diferentes formulaciones de excipientes coprocesados "ready to use" que faciliten la compresibilidad de las mezclas pulverulentas.

2.2.- Compresión de Granulados

La granulación es una operación contraria a la división que tiene como fin la aglomeración de sustancias mediante presión o mediante la adición de un aglutinante disperso, suspendido o disuelto en un medio.

El resultado perseguido es la obtención de un granulado que constituya un producto intermedio para la fabricación de comprimidos.

El granulado posee ciertas ventajas sobre su mezcla original de polvos:

- Mejora las propiedades reológicas y de flujo
- Evita la segregación de los componentes de las mezclas pulverulentas
- Disminuye la fricción y los efectos derivados de la carga eléctrica de las mezclas pulverulentas
- Facilita el llenado homogéneo de las matrices de las máquinas de comprimir

Tiene mejor propiedad mecánica de compresibilidad

- Fomenta la expulsión del aire interpuesto entre las partículas
- Minimiza la generación de polvo en los procesos de manipulación y transporte
- Aumenta la densidad del producto final
- Facilita la modificación del perfil de disolución y la consecuente biodisponibilidad de la forma farmacéutica final.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La unión entre las partículas que conforman el granulado se puede conseguir de dos formas: con un aglutinante o por la acción mecánica (presión o fuerza).

En el primer supuesto, se requiere un líquido —agua u otro— que ligue el aglutinante con la(s) sustancia(s) que se desee granular. Ésta es la denominada granulación por vía húmeda que, a su vez, se clasifica en: a) acuosa, si se emplea agua o b) anhidra, en el caso contrario.

Cuando se recurre a la acción mecánica, es decir, a la fuerza o a la presión de una máquina de comprimir o de una compactadora, se habla de granulación por vía seca.

Los granulados se evalúan atendiendo a las características siguientes:

- Propiedades organolépticas (color, olor, sabor, forma —redondeada o alargada—);
- Perfil granulométrico, interesa que el tamaño de granulado sea lo más homogéneo posible
- Densidad aparente (*bulk density*)
- Volumen aparente (*bulk volume*)
- Friabilidad o resistencia a la erosión
- Comportamiento reológico
- Humedad
- Capacidad de compresión, se prefiere el granulado plástico, es decir, el que no recupera su forma original tras la deformación, a diferencia del elástico
- Capacidad de disgregación
- Capacidad de disolución
- Relación entre el tamaño del granulado y el peso del comprimido.

2.2.1.- Granulación por vía húmeda

Se trata del método más utilizado en la industria farmacéutica como etapa previa de la fabricación de los comprimidos. Se basa en la adición de un aglutinante "*binder*" disperso en un medio generalmente líquido, para formar una disolución o una suspensión.

Casi siempre se emplea agua; a veces, alcohol u otro disolvente orgánico.

El método convencional sigue varios pasos. El primero consiste en el pesaje de los componentes. Después, se procede a la carga y posterior mezcla de las materias primas en el equipo granulador "High Shear Mixer".

Después de mezclar se procede al amasado o humectación; añadiendo entonces el aglutinante para ligar y unir las partículas.

En la etapa siguiente se procede a la granulación propiamente dicha. Esta operación se basa en pasar mediante presión la mezcla amasada o humectada previamente a través de un tamiz de una luz de malla determinada. Esta granulación se realiza con objeto de aumentar la superficie de contacto del material húmedo previo al secado.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Después de granular el material hay que secarlo. Esta operación persigue eliminar el líquido añadido para la humectación o el amasado.

Durante ella se corre el peligro de eliminar el agua propia de las sustancias de la mezcla. El grado óptimo de humedad corresponde al 2-3%. Para este fin se pueden emplear estufas secadoras, equipos de lecho fluido, radiaciones infrarrojas, ondas de radiofrecuencia, vacío y microondas.

Debe de establecerse un objetivo de humedad residual del granulado que nunca podrá ser inferior al contenido de agua estructural medio de los componentes. Secar el granulado por debajo de este valor implicará procesos posteriores de adsorción de agua al granulado desde el medio.

Una vez obtenido el granulado, éste debe tamizarse con objeto de obtener el perfil granulométrico objetivo.

2.2.2.- Granulación por vía seca

Este método se basa en la mezcla y posterior compactación de la misma mediante una prensa o un equipo de compactación por rodillos.

El propio equipo puede incluir a su salida de uno o varios pasos de tamices que trocean el compactado a un perfil granulométrico objetivo.

La granulación vía seca suele ser el método de elección cuando o bien alguno de los componentes principales de la mezcla es o puede ser sensible a la humedad, no pueden resistir las temperaturas elevadas de secado o

bien no cuentan con suficiente unión o adhesión intrínsecas.

En ocasiones (por ejemplo cuando no se dispone de la tecnología de compactación) es posible obtener el compactado realizando una compresión (también llamada pre compresión) de las materias primas aplicando baja fuerza de compresión y un tamaño grande de formato.



**Fig. 1 Compactador de rodillos
Marca FAYTEC. Suiza**

Se distinguen dos clases de granulación por vía seca:

- a) la precompresión o doble compresión propiamente dicha
- b) la compactación mediante rodillos.

2.2.3.- Compresión

Es ésta la etapa final, en la que se obtienen los comprimidos, que posteriormente pueden recubrirse o no.

Con esta operación se busca una forma farmacéutica cuya dosificación resulte precisa, tenga una estabilidad máxima y cuya biodisponibilidad propicie el mayor efecto terapéutico posible.

La operación se realiza siguiendo las fases:

1. Llenado y dosificación
2. Precompresión
3. Compresión
4. Eyección

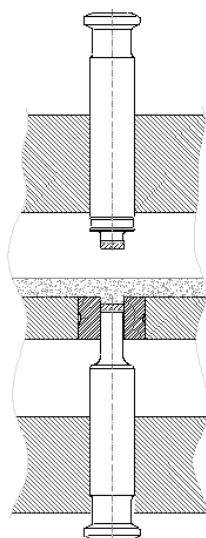
1. Fase de llenado y dosificación

La fase de llenado incluye la transferencia de los materiales (mezcla de polvos o granulados con fase externa) en la cavidad formada por las matrices y el punzón inferior.

La posición o desplazamiento del punzón inferior determina el volumen de llenado. Este volumen debe ser el adecuado para el cumplimiento con el requerimiento del peso final del comprimido.

El desplazamiento máximo y la posición exacta del punzón viene definido por la leva de carga o de llenado (filling cam). La cavidad se sobrecarga con producto con objeto de asegurar el llenado completo del volumen de llenado.

Una vez llenada la cavidad, el material sobrante es retirado de la torreta estableciendo el peso exacto de material en la matriz a ser comprimido.



Factores de calidad de la fase de llenado

- Características del producto
- Estado del plato de dosificación
- Estado de la superficie de la torreta
- Estado de punzones y matrices
- Estado de las levas
- Diseño y estado de las cabezas de los punzones

Fig.2.- Fase llenado
Adamus HT

Factores de calidad de la fase de dosificación

- Características del producto
- La precisión de la longitud de los punzones
- Estado de punzones y matrices
- Estado de las levas

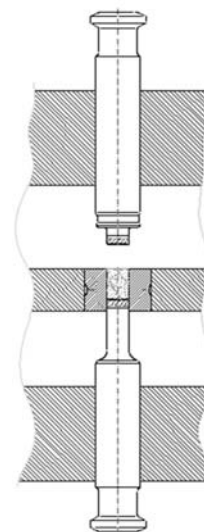
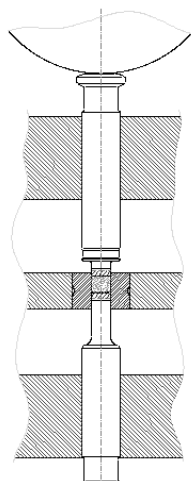


Fig.3.- Fase dosificación Adamus HT

2. Fase de pre-compresión

Básicamente la fase de pre-compresión consiste en una fase previa a la compresión, en la que ambos punzones (superior e inferior) se desplazan uno hacia el otro pero sin llegar a comprimir el material.

El objetivo de esta fase es la de asentar y pre compactar el material en la cavidad de llenado disminuyendo el espacio interparticular, permitiendo por tanto la eliminación de aire existente en la cavidad y entre las partículas a ser comprimidas.



Factores de calidad de la fase de pre-compresión

- Características del producto
- Efectividad en el proceso de retirada del aire
- Detalle del diseño del plato porta matrices
- Detalle del diseño de las matrices (conicidad)
- Estado de punzones y matrices

Fig 4.- Fase pre compresión Adamus HT

3. Fase de compresión

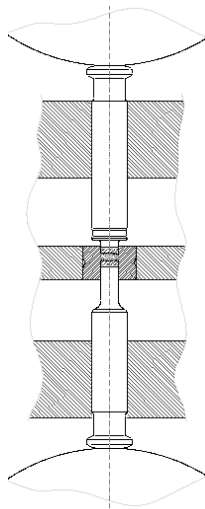
La fase de compresión forma el comprimido. En esta fase los punzones superior e inferior se desplazan uno hacia el otro reduciendo el volumen que ocupa el material en la cavidad previamente formada.

El desplazamiento de los punzones se controla mediante el movimiento de los rodillos de compresión.

A medida que los punzones se acercan el material genera una fuerza sobre las superficies de los punzones y de la matriz.

La distancia o desplazamiento final de ambos punzones determina el grosor y la dureza del comprimido.

Cuanto más juntos quedan los punzones, más fino y duro es el comprimido. Al revés, cuanto más alejados quedan más grueso y menos duro es el comprimido resultante.



El ajuste del desplazamiento de los punzones se realiza manteniendo constante el volumen del material y por tanto el peso del comprimido.

Factores de calidad de la fase de compresión

- Características del producto
- Detalle del encaje de punzones y matrices
- Precisión de la longitud de los punzones
- Estado y engrase de los rodillos de compresión
- Calidad de las cabezas de los punzones
- Material de punzones y matrices

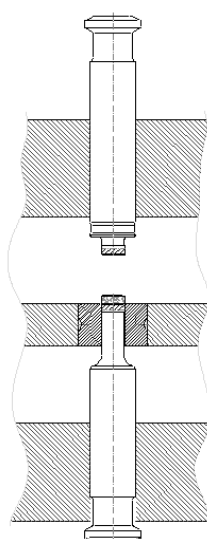
Fig. 5.- Fase compresión
Adamus HT

4. Fase de eyección

La fase de eyección consiste en la expulsión del comprimido ya conformado de la matriz y de la máquina de comprimir.

En esta fase el punzón superior se retira de la matriz y se eleva a su posición máxima. Entonces el punzón inferior se eleva hasta enrasarse con la superficie superior de la matriz, empujando al comprimido fuera de la matriz.

Un raspador "scraper" empuja al comprimido fuera de la torreta de compresión.



Factores de calidad de la fase de eyección

- Características del producto
- Humedad ambiental
- Calidad superficie punzones
- Diseño de marcaje de comprimidos en las zonas de contacto con punzones
- Temperatura del proceso
- Materiales anti adhesivos en punzonería

Fig.6.- Fase eyección
Adamus HT

3.- Principales problemas en la calidad de los comprimidos

La definición de la calidad de un comprimido viene predeterminada por uno o varios de los siguientes atributos de calidad:

- Peso
- Dureza
- Grosor / dimensiones
- Friabilidad
- Uniformidad de contenido
- Tiempo de disolución, Desintegración

En relación con el proceso de compresión, el objetivo es siempre el de alcanzar máxima productividad (comprimidos/hora) con máximos rendimientos.

3.1 Introducción al QbD “Quality by Design”

La mayoría de granulados pueden ser comprimidos sin mayores problemas (las estadísticas hablan de un 70%), pero el 30% restante puede constituir verdaderos problemas de compresión.

Los problemas de calidad en los comprimidos pueden tener diferentes orígenes.

Existen diferentes factores que pueden afectar la calidad de los comprimidos, ya bien estén originados durante los procesos de fabricación previos o durante el mismo proceso de compresión.

Los factores críticos que tienen o puedan tener impacto en la calidad final del comprimido, así como los valores de los mismos que generen el intervalo de confianza, deben ser establecidos y demostrados durante el proceso de validación y posteriormente controlados a lo largo de todo el ciclo de vida del producto.

Para ello se hace indispensable realizar un análisis prospectivo de riesgos con objeto de detectar todos aquellos factores de proceso que puedan afectar de forma crítica a la calidad final del producto.

En el Anexo de la guía ICHQ8 se describe la herramienta QbD “Quality By Design”. El QbD asienta las bases para ejecutar un estudio del diseño de un determinado proceso de forma prospectiva y, conjuntamente con la aplicación de la guía ICHQ9 (análisis de riesgos), propone un procedimiento para establecer el espacio de diseño óptimo (confiable y consistente) para el proceso de fabricación en estudio.

Para establecer el espacio de diseño, previamente debe establecerse el o los atributos críticos de calidad del producto final (o intermedio) “CQA: Critical Quality Attribute”.

Definidos los atributos de calidad (CQA) objetivo, se deben establecer aquellos factores que durante el proceso tengan impacto directo en los mismos, es decir, se deben establecer:

- Los atributos críticos de las materias primas “CMA: Critical Material Attribute”.
- Los parámetros críticos de proceso “CPP: Critical Process Parameter”.

A partir de este punto, deben realizarse todos aquellos experimentos que permitan establecer los valores de los CMA y CPP que confieran un espacio de diseño tal que, aseguren que siempre que se fabrique dentro de dicho espacio, el proceso será confiable y robusto.

Los factores que, a lo largo del proceso de compresión, pueden afectar a la calidad final del comprimido pueden tener diferentes orígenes. De forma general se pueden considerar tres orígenes principales:

- Problemas derivados del proceso
- Problemas derivados de las materias primas – formulación
- Problemas derivados del propio diseño del comprimido
- Problemas derivados de los punzones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Respecto al tercer factor, problemas derivados de los punzones, y dada su especial importancia en el proceso de compresión, se trata en el presente capítulo en un apartado específico.

Como reflexión general, una gran parte de los problemas de compresión se pueden minimizar o solventar tan sólo reduciendo la velocidad de la máquina.

Esta disminución en la velocidad implica un aumento del “dwell time” de compresión, entendiendo “dwell time” como el tiempo durante el que se ejerce sobre el comprimido más del 90% de la fuerza máxima (ver “t1” Figura 7).

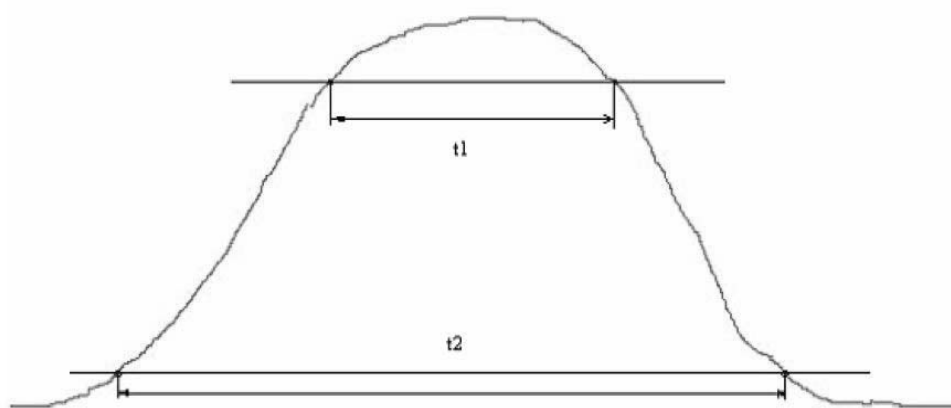


Fig. 7.- t1: “dwell time”

En general, el mayor tiempo que un producto pueda permanecer bajo trabajo de compresión, se tendrán mayores posibilidades de comprimirlo a la dureza objetivo.

El “dwell time” depende de la velocidad de compresión y de la superficie de contacto de la cabeza de los punzones. Mantener bajo control el estado de las cabezas garantiza la estabilidad del “dwell time”.

No todos los productos son sensibles a incrementos de “dwell time” pero en general es un parámetro de proceso a tener en cuenta.

De hecho actualmente todas las máquinas ya incluyen rodillos de pre compresión y de compresión con lo que teóricamente es una forma de ampliar el trabajo de compresión por unidad de comprimido.

Hay fabricantes que entre el rodillo de precompresión y el de compresión no permiten que el punzón superior se retire de la posición de pre compresión con lo que de esta manera amplían el “dwell time”.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

3.2.- Problemas derivados de procesos previos a la compresión

Todos los componentes de la formulación (excipientes y principios activos) así como los procesos previos de fabricación tienen impacto en la calidad del comprimido.

Debe controlarse y evaluarse cualquier cambio tanto en la formulación como en los procesos, especialmente en aquellos productos con límites estrechos de sus atributos de calidad.

A modo de ejemplo, centrando el proceso de fabricación de comprimidos en la obtención previa del granulado y entendiendo que de forma general, los atributos críticos de calidad (CQA) de un granulado son o pueden ser:

- Densidad del granulado
- Morfología
- Perfil granulométrico
- Ángulo de reposo
- Humedad de origen y humedad residual

El planteamiento a evaluar para establecer los atributos críticos de materia prima (CMA) y los parámetros críticos de proceso (CPP) podría seguir los relacionados en la tabla (1)

ROCESO GRANULACIÓN VÍA HUMEDA		
ATRIBUTOS MATERIA PRIMA (MA/CMA)	FASES	PARÁMETROS DE PROCESO (PP/PPP)
Distribución de tamaño de partículas Morfología de las partículas	MEZCLA	Tiempo Velocidad % de carga
Solubilidad Densidad y porosidad Humectabilidad por el aglutinante	AMASADO GRANULACIÓN	Velocidad palas Velocidad chopper Tiempos de proceso Caudal de pulverización
Humedad estructural Tipo, pH, viscosidad y concentración de aglutinante	SECADO	Temperatura de secado Tiempo de secado Caudal de aire Porcentaje de carga

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Solubilidad de las materias primas en aglutinante	TAMIZADO	Luz de malla Distancia tamiz-rompedor Geometría rompedor Velocidad
GRANULADO		
Atributos de calidad <ul style="list-style-type: none"> • Densidad del granulado • Morfología • Perfil granulométrico • Humedad de origen y humedad residual 		

Tabla 1: Flujo proceso granulación vía humedad. Relación CMA / CPP y CQA

En el proceso de granulación vía húmeda pueden existir diferentes atributos de calidad objetivo del granulado a fabricar. El análisis de riesgos deberá establecer cual o cuales son los atributos críticos de calidad y cuales son, en cada una de las fases de fabricación, los valores de los atributos de materias prima y parámetros críticos de proceso que implican la fabricación del granulado con los atributos de calidad dentro de límites.

Como ejemplo de implicación del tamaño de partícula en la consistencia de un proceso de compresión, téngase en cuenta el cambio potencial de un proveedor de un determinado ingrediente. Considérese que el ingrediente de este nuevo proveedor pueda tener un menor tamaño de partícula. Éste puede producir granulados más pequeños que en la fase de compresión puede traducirse en problemas de compresión o en problemas de dureza de los comprimidos.

Los atributos de calidad difieren en función del proceso de granulación existente. En general la diferencia entre unos procesos u otros tiene como final granulados más o menos densos, más o menos húmedos, con perfiles granulométricos más o menos dispersos y con morfologías más o menos regulares. A modo de ejemplo:

- Un granulado demasiado húmedo puede dar lugar a fenómenos de adhesión a punzones.
- Un granulado demasiado seco puede dar lugar a problemas de friabilidad y/o de laminación del comprimido.
- Un perfil granulométrico excesivamente disperso puede dar lugar a problemas de dureza.
- Un perfil granulométrico excesivamente centrado puede dar problemas de compresibilidad

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Densidades bajas y morfologías regulares pueden dar como resultado velocidades de compresión más altas
- Densidades altas y morfologías irregulares pueden dar como resultado velocidades de compresión más bajas

La calidad final de granulado tendrá por tanto, un impacto directo en el proceso de compresión. Se obtendrán procesos de compresión más lentos o más rápidos con mayor o menor consistencia.

Durante la fase de diseño y en el momento de establecer los atributos críticos de calidad del granulado, debe realizarse un balance entre los beneficios obtenidos en el proceso de fabricación (en términos de velocidad y consistencia) versus el coste de obtención de la calidad objetivo del granulado.

En el supuesto de fabricar el granulado por vía seca, los parámetros de proceso a estudiar están relacionados en la tabla 2.

Parámetro de proceso Compactador de rodillos
Diámetro de rodillo
Superficie del rodillo
Temperatura de rodillos
Espacio entre rodillos
Velocidad dosificación
Peso columna material en carga
Vacío en extracción
Luz de malla tamiz salida

Tabla 2: Parámetros de proceso (PP) granulación vía seca

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se adjunta como ejemplo una tabla que resume la estrategia simplificada de control de un proceso de compresión para conseguir un determinado perfil de disolución y la definición de un espacio de diseño “QbD” aguas arriba del proceso (tabla 3)

CMA Granulado	CPP Máquina de comprimir	CQA Comprimido	QTPP Quality Target Product Profile) Objetivo proceso compresión
Perfil granulométrico	Fuerza precompresión	Dureza	Perfil de disolución
D50 = 750 micras	20 - 35 KN	Media: 70-80 N	≥ 75% a los 15 minutos
Densidad compactada (g/ml)	Fuerza de compresión		Permite el cumplimiento de especificaciones asociadas al tipo de forma farmacéutica
0,70 a 0,80	60 – 80 KN		
Humedad (HR%)	Velocidad compresión		
1,5 a 2,3	60 – 85 rpm		
Ángulo de reposo	Velocidad alimentador forzado		
26,5 a 28,0	25-35 rpm		

Tabla 3: Ejemplo de espacio de diseño para un proceso de compresión

3.3.- Problemas de calidad del comprimido

Existe extensa bibliografía que recoge y describe los problemas de calidad más comunes que pueden suceder en los procesos de compresión.

Por ello a continuación se recogen sólo a modo de resumen los principales problemas de calidad de comprimidos, identificando para cada uno de ellos las posibles causas y sus soluciones.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

CAPPING - EXFOLIACIÓN

Término usado cuando la parte inferior o superior del comprimido se separan como una capa horizontalmente, ya sea parcial o totalmente.

La separación puede producirse durante la fase de eyección, o posteriormente.

La causa principal es habitualmente la existencia de aire atrapado y comprimido con el material.

El aire es un material fácilmente comprimible pero de características elásticas, es decir, posterior a su compresión se produce su expansión en el interior de la masa comprimida.

En este caso, una de las soluciones más habituales es la de revisar el proceso de pre compresión para mejorar la retirada del aire previa su compresión.

Otras posibles causas del "Capping" con sus posibles soluciones: ver tabla 4

Posible causa	Posible/s solución/es
Demasiados finos en el granulado	Verificación de perfil granulométrico
Granulado frágil y poroso	Verificación de perfil granulométrico. Verificación del aglutinante. Verificación del proceso
Humedad del granulado demasiado baja	Verificar proceso de secado y humedad residual. Añadir sustancias higroscópicas
Baja proporción de aglutinante o mala solubilidad de las materias primas en el aglutinante	Incrementar la cantidad de aglutinante Verificar solubilidades
Lubricante insuficiente o inadecuado	Incrementar la cantidad de lubricante. Cambio de lubricante
Mala calidad de punzones	Pulido de punzones. Cambio de materiales. Cambio de proveedor
Geometría de punzones inadecuada	Verificar diseño de comprimido.
Mal ajuste del desplazamiento del punzón inferior durante la eyección	Ajustar "set up" de la máquina
Punzones mal lubricados Matrices mal pulidas	Revisión estado punzonería y matrices

Tabla 4. "Capping": Posibles causas y soluciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

CRACKING – FRACTURAS / GRIETAS

Se detectan en el comprimido pequeñas roturas en la superficie central superior e inferior, o a veces en los laterales.

Fundamentalmente es debida a la rápida expansión del comprimido, especialmente cuando se utilizan diseños de punzonería de alta concavidad.

Posibles causas del “Cracking” con sus posibles soluciones: ver tabla 5

Posible causa	Posible/s solución/es
Proporción baja de finos en el granulado	Verificar perfil granulométrico. Añadir finos
Granulado excesivamente seco	Aumentar la humedad del granulado. Añadir aglutinante o reducir el secado
Diseños de punzonería de alta concavidad	Verificar diseño comprimido. Utilización de “scrapers” especiales

Tabla 5. “Cracking”: Posibles causas y soluciones

STICKING – ADHESIÓN / PEGADO

El fenómeno de “Sticking” o de adhesión, hace referencia a todos los procesos de adhesión de material en la pared de los punzones o de las matrices

La causa habitual es el exceso de humedad del granulado, la viscosidad del aglutinante o la incorrecta lubricación del granulado.

Posibles causas del “Sticking” con sus posibles soluciones: ver tabla 6

Posible causa	Posible/s solución/es
Granulado demasiado húmedo	Optimización del proceso de secado
Granulado incorrectamente lubricado	Incrementar o cambiar el lubricante
Demasiado aglutinante	Reducir la cantidad de aglutinante. Utilizar otro aglutinante con menor viscosidad
Material higroscópico	Verificar fórmula. Verificar condiciones de fabricación y almacenaje. Añadir un absorbente
Demasiada concavidad de la punzonería	Verificar diseño
Baja fuerza de compresión	Aumentar la presión de compresión Bajar velocidad máquina

Tabla 6. “Sticking”: Posibles causas y soluciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

PICKING - PICADO

Término usado cuando pequeñas cantidades de material de un comprimido se adhieren a la superficie del punzón y son retiradas de la propia superficie del comprimido.

Este problema se produce más habitualmente en los punzones superiores y empeora con el proceso debido a la adhesión de más material sobre el material previamente adherido.

Posibles causas del “Picking” con sus posibles soluciones: ver tabla 7

Posible causa	Posible/s solución/es
Granulado demasiado húmedo	Optimización del proceso de secado
Granulado incorrectamente lubricado	Incrementar o cambiar el lubricante
Bajo punto de fusión de materias primas	Utilizar materias primas que aumenten el punto de fusión. Utilizar lubricantes con alto punto de fusión
Alta proporción de aglutinante o aglutinante demasiado viscoso	Verificar fórmula. Verificar condiciones de fabricación y almacenaje. Añadir un absorbente
Granulado demasiado caliente para compresión	Refrigerar el granulado y la máquina de compresión
Mal estado de la cabeza de los punzones	Verificar estado. Pulido de punzones. Soluciones de recubrimiento de la superficie de los punzones
Mal estado del gravado en los punzones	Verificar estado. Evitar gravados o hacerlos lo más grande posible
Baja fuerza de compresión	Aumentar fuerza

Tabla 7. “Picking”: Posibles causas y soluciones

BINDING

Fenómeno que se produce en la matriz. Se produce cuando los comprimidos se adhieren o se rompen en la matriz. Se forma una película en la matriz que obstaculiza la eyección del comprimido.

Con un excesivo “binding”, los laterales del comprimido se rompen.

La causa más común suele ser el exceso de humedad del granulado, la baja lubricación en la fase externa y/o el uso de matrices desgastadas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Posibles causas del "Biding" con sus posibles soluciones: ver tabla 8

Posible causa	Posible/s solución/es
Granulado demasiado húmedo	Optimización del proceso de secado
Granulado incorrectamente lubricado	Incrementar o cambiar el lubricante
Granulado demasiado grueso	Reducir el tamaño del granulado, añadiendo más finos.
Granulado demasiado abrasivo	Verificar estado de matrices y punzonería. Pulido de punzones. Soluciones de recubrimiento de la superficie de los punzones y matrices
Mal estado de las matrices	Verificar estado. Pulido de matrices Verificar otros materiales o soluciones de recubrimiento de la superficie de las matrices
Elevada fuerza de compresión	Disminuir fuerza

Tabla 8. "Biding": Posibles causas y soluciones

VARIACIONES EN EL PESO DEL COMPRIMIDO

Puede deberse a diferentes causas. Las principales se relacionan a continuación.

Variaciones en el producto

Este tipo de variación puede deberse a variaciones en la densidad y en la distribución del tamaño de partícula del material a ser comprimido.

La densidad puede variar en la máquina, habitualmente debido al sobrellenado de la matriz y posterior re-circulación del material en la máquina de comprimir, mientras que el tamaño de partícula puede variar cuando el producto se segrega durante la transferencia o debido a la electricidad estática.

Es habitual que algunos productos no pueden soportar el estrés mecánico de todos aquellos procesos de manipulación y transferencia necesarios antes de su compresión.

Equipamiento y set up de la máquina de comprimir

Existen múltiples factores que pueden afectar al peso. Especialmente todos aquellos componentes que participan activamente en el proceso de ajuste del peso, tendrán una especial relevancia.

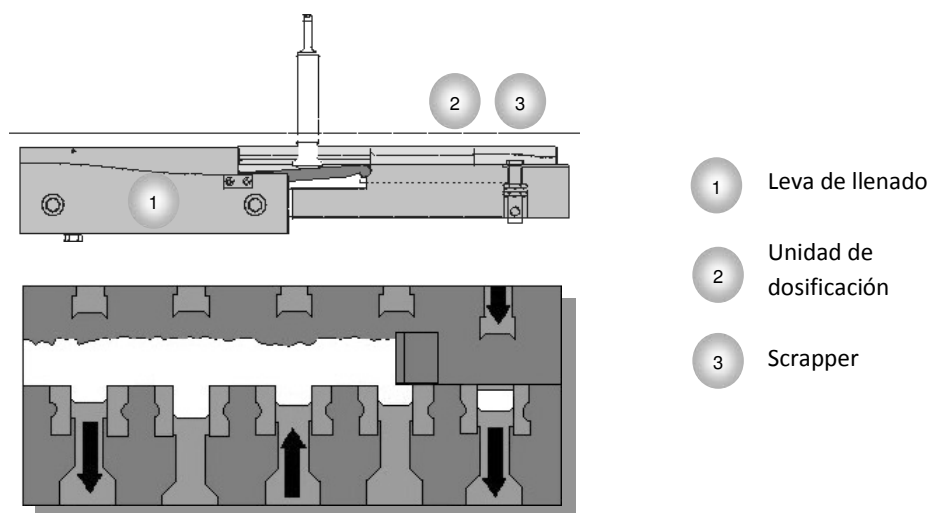


Fig. 8.- Ajuste de peso de comprimido
"Concepts of Tablet compression" KORSCH AG

Es por ello por lo que el estado de la leva de llenado, la calibración de los servos de ajuste / desplazamiento se hacen esenciales para garantizar el control del peso durante el proceso de compresión.

La correcta selección de la leva de llenado "filling cam", es crítica para poder establecer y dosificar el peso objetivo. Para ello es importante:

- Conocer los valores de densidad del material a ser comprimido en gr/cm^3
- Para calcular el volumen de llenado que se traduzca en el peso objetivo del comprimido, debe conocerse la propia geometría del comprimido y la densidad del material de partida.
- Para un funcionamiento adecuado, la leva de llenado necesita ser llenada de material entre el 60 y el 80 por ciento

Estado de los punzones y matrices:

El estado de los punzones y fundamentalmente la longitud de trabajo “working length” de los punzones es un factor importante a tomar en consideración. Variaciones en la longitud de los punzones puede tener un impacto en el control del peso, de la dureza y del grosor de los comprimidos fabricados.

En general los fabricantes garantizan en los punzones nuevos una tolerancia de 0,02. Durante el ciclo de vida del punzón, ésta es una medida crítica a controlar. Trabajar con tolerancias de 0,05 puede considerarse inaceptable.

1

Longitud de trabajo: Alta precisión de esta longitud de los punzones asegura el mismo volumen de los comprimidos fabricados en cada estación y permite un buen control de las fuerzas del proceso.

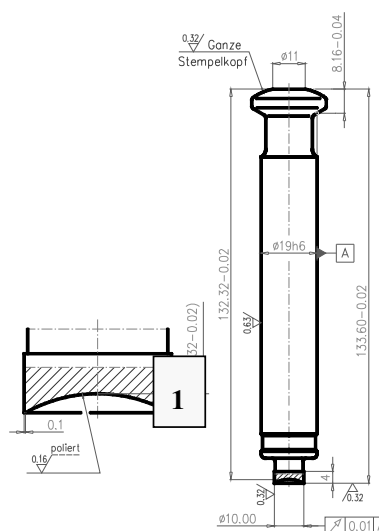


Fig 9.- “working length
Compression tooling – technical aspects
ADAMUS HT

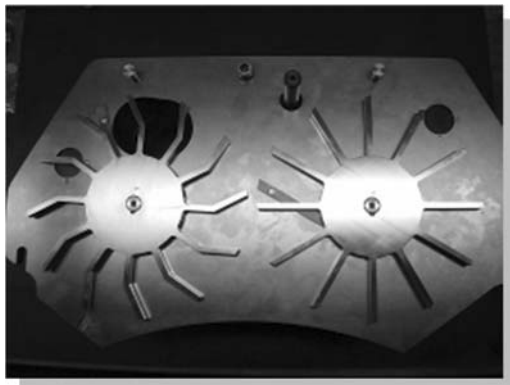
Características reológicas del producto a comprimir

Tanto el exceso como el defecto de la alimentación de producto pueden generar problemas relacionados con el control de peso de los comprimidos.

En función de las características de flujo de los materiales, durante la propia descarga del material sobre la máquina de comprimir pueden producirse fenómenos de segregación y/o de formación cavernas provocando que la alimentación de material no sea constante.

En estos supuestos cobra vital importancia la verificación de los ángulos de caída de las tolvas, la evaluación de añadir vibración (si la segregación no es un problema). Otro factor relevante en la alimentación del producto y en el control del peso del comprimido es la selección del tipo de alimentador a utilizar (ver comparativa en tabla 9).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



Adicionalmente al alimentador por gravedad, existe la posibilidad de sustituirlo por un alimentador forzado con diferentes geometrías de palas, velocidades y sentido de rotación.

Sin embargo ambos tipos de alimentadores tienen ventajas e inconvenientes que deben de conocerse con objeto de realizar la decisión acertada para cada producto.

Fig. 10.- Alimentador forzado
Compression process – technical aspects
KORSCH AG

Alimentador forzado	
Ventajas	Desventajas
Buen llenado de producto	Segregación potencial del producto
Velocidad ajustable de palas	Compactación potencial del producto
Ajuste de sentido de rotación	Peso del alimentador
Gran variedad de diseño de palas	Requiere un mínimo volumen de material para trabajar eficientemente
	Mayor desperdicio de material
	Más piezas = Más limpieza
Alimentador por gravedad	
Ventajas	Desventajas
Simple	El flujo depende del producto
Menos piezas = Menos limpieza	
Requiere menos cantidad de producto para trabajar eficientemente	

Tabla 9. Ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de alimentadores

3.4.- Fallos debidos al formato (punzones y matrices)

La punzonaría y la matricería son herramientas de alta precisión responsables directas de la conformación del comprimido

Por ello es importante tener en cuenta aquellos factores que pueden afectar a la vida útil de los formatos:

- Corrosión por producto
- Excesiva fuerza de compresión
- Desgaste de levas
- Daños debidos a incorrecta manipulación
- Defectos internos propios de los punzones
- Rodillos de compresión re calentados
- Levas re calentadas
- Falta de lubricación de los rodillos de compresión
- Mala lubricación del granulado a comprimir
- Mala lubricación de los punzones en funcionamiento.

Los factores críticos de los formatos son:

- El material
- El recubrimiento
- El mantenimiento

A continuación se relacionan lo problemas más habituales que pueden encontrarse en los punzones. Para una buena comprensión del funcionamiento y conformación del comprimido, se hace indispensable disponer del conocimiento de las calidades de los diferentes materiales, su estado de pulido así como de las diferentes posibilidades de recubrimiento.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



Fig 11.- Problemas en punzones
Compression tooling – technical
aspects
ADAMUS HT
Tomasz Fabisiewicz

Las propiedades del inoxidable de la punzonería que son importantes para una Buena Resistencia al desgaste por abrasión son:

- Alta dureza
- Elevado volumen de carburos
- Elevada dureza de los carburos
- Tamaño grande de los carburos

El astillado o “Chipping” sucede habitualmente cuando el punzón ha estado en producción poco tiempo. El mecanismo de este fallo es de bajo ciclo de fatiga. Aparecen micro roturas en la superficie activa del punzón, que se propagan y finalmente tiene como resultado trozos que se separan de los bordes y esquinas.

Para mejorar la resistencia al chipping es trabajar con inoxidables de alta ductilidad.

La deformación plástica sucede cuando el límite elástico de la herramienta ha sido excedido.

La deformación plástica causa daños o cambios en la forma de la superficie de trabajo de la herramienta.

La propiedad del inoxidable que confiere una Buena Resistencia a la deformación plástica es la dureza.

Las propiedades del inoxidable que confieren una buena resistencia a la rotura “cracking” son:

- Baja dureza
- Alta tenacidad
- Dureza microestructural

Las propiedades del inoxidable que son críticas para una buena resistencia a la adhesión y a la excoiación “galling” son:

- Alta dureza de las herramientas
- Bajo coeficiente de fricción
- Alta ductilidad de las herramientas
- Uso de tratamiento superficial o de recubrimientos

Recubrimiento de punzones y matrices

Los principales tipos de recubrimiento para mejorar problemas de abrasión y/o pegado son:

- Hard chrome plating – galvanic process

Recubrimiento más habitual para proteger la superficie. El recubrimiento es aplicado mediante método electrolítico en un baño de sulfato. Se consiguen capas de recubrimiento de aproximadamente 5 micras.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El recubrimiento mediante proceso PVD, resto de los recubrimientos que se detallan a continuación, es un proceso consistente en el depósito del vapor de metal. Comparado con el proceso galvánico, presenta los siguientes beneficios:

- Mejor estabilidad en los cantos del formato
- Preservación de los contornos
- Mejor protección al desgaste

- CrN coating (nitruro de Cromo) – PVD process

La superficie obtenida es mucho mayor que la obtenida mediante el proceso de galvanizado "Hard chrome plating"

- La dureza de la superficie es de 3 a 4 veces superior
- Mejor rendimiento frente a problemas de adhesión
- Protección superior frente a desgaste
- Mejor ratio calidad / precio

- TiN (nitruro de Titanio) coating – PVD process

TiAlN (nitruro de Aluminio – Titanio) coating – PVD process

Comparable al recubrimiento con CrN en rendimiento frente a problemas de adhesión. Otros beneficios son:

- Dureza de la superficie resultante es superior a 4 veces la conseguida con el proceso de galvanizado
- Mayor protección frente a desgaste que el recubrimiento con CrN
- Capas muy finas con muy baja rugosidad

- DLC (Diamond Like Carbon) coating – PVD process

Como el propio nombre indica, DLC provee de alguna de las propiedades del diamante al acabo superficial de los metales.

- Alta resistencia a procesos abrasivos
- Propiedades anti adherencia de alta duración
- Especialmente indicado para comprimidos efervescentes
- Dureza de la superficie resultante es superior a 6 veces la conseguida con el proceso de galvanizado

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Pulido de punzones y matrices

Adicionalmente al recubrimiento como estrategia para minimizar o solventar problemas de adhesión y/o abrasión, el pulido de los formatos puede evitar de por sí, un gran número de problemas de adhesión sin tener que recurrir a soluciones más costosas como el recubrimiento

Características que confiere el pulido de los formatos

- Permite mantener la calidad de las superficies de compresión (tips).
- Permite mejorar la rugosidad superficial de las superficies de compresión, y por ello, minimiza y/o elimina la tendencia del material a adherirse.
- Cuando el punzón rota durante el proceso, la superficie más lisa en la zona de compresión reduce la fricción durante la compresión,
- Las superficies más lisas en los ejes de los punzones pueden reducir la fricción mecánica durante el proceso y mejorar el ciclo de vida de la máquina de compresión.
- La limpieza de los formatos es más fácil y efectiva.

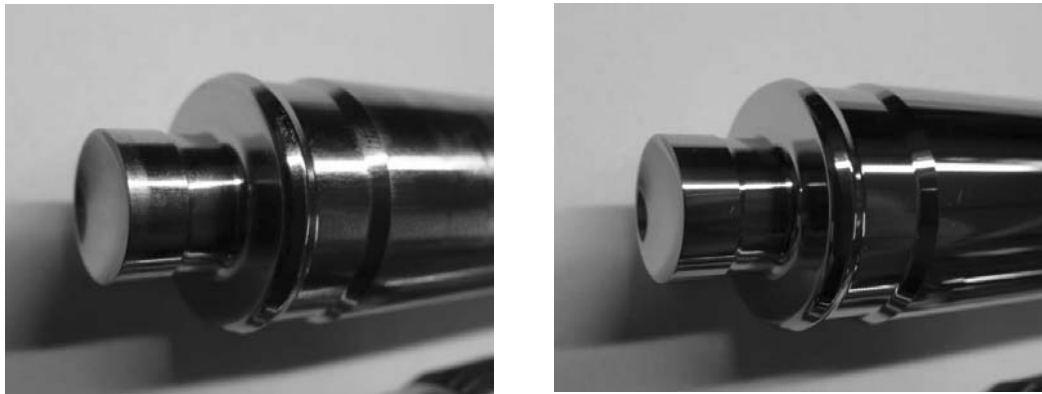


Fig 12.- Efecto del Pulido en las zonas de compresión “tip”
Compression tooling – technical aspects
ADAMUS HT

En la Industria Farmacéutica se siguen diferentes estrategias de control del estado de los punzones y matrices.

Existe una filosofía por la cual, una vez realizado el primer control dimensional a la recepción de los punzones del proveedor, no se realizan más controles sobre los punzones, procediendo a su sustitución, a partir de unos determinados valores de calidad del comprimido entendiendo éste como producto final.

No obstante cada día, el estado del arte conjuntamente con el concepto de Calidad Total o “prospectiva”, está imponiendo el concepto de control en proceso de los propios punzones, permitiendo la sustitución o actualización de los mismos antes de que se produzca una pérdida de calidad del producto final.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Existen en el mercado diferentes soluciones para el control dimensional de los formatos, más o menos manuales, más o menos automáticos.

Desde realizar el control dimensional con personal especializado mediante mediciones manuales con pie de rey y registro de datos manual, hasta dispositivos de control automático que realizan la medida mediante lectura láser y compran los datos obtenidos en proceso con una librería previamente establecida.

Los equipos automáticos incorporan también cámara de video con una elevada capacidad de zoom que permite realizar capturas fotográficas del estado microscópico del punzón llegando a realizar medidas de los grabados y demás detalles de los formatos.



Fig.13.- Máquina control automático de punzones. Modelo Pi-1. ADAMUS HT

Las características principales de un dispositivo de medición láser son:

- Sistema de medición sin contacto
- Presentación gráfica de los resultados
- Video cámara para control y medición de anagramas y marcajes (en longitud y profundidad).
- Librería con estándares de herramientas
- Creación automática de informes
- Diagnóstico automático y dispositivo de auto calibración.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Por lo que respecta al software, dispone de una librería de archivos CAD contra los cuales realiza la comparativa de las dimensiones tomadas a tiempo real.

Permite controlar a tiempo real todas las dimensiones críticas y el estado de las herramientas de compresión a tiempo real.

En el caso de que la medición salga fuera de límites de seguridad avisa de forma inmediata al usuario.



Fig.14.- Software control punzones Pi-1. ADAMUS HT

4.- Nuevas tendencias: Comprimidos multicapa y comprimido en comprimido

Los comprimidos multicapa permiten mediante una única administración la dosificación de un multi producto en combinaciones apropiadas (con o sin una capa inerte de separación) o bien de un único producto pero con diferentes perfiles de disolución.

También permiten la administración de un monoproducto con la superficie modificada para alcanzar cinéticas controladas (comprimidos matriciales).

Cabe resaltar que actualmente también puede servir como barrera tecnológica a la copia del medicamento debido a que se trata de una tecnología más o menos incipiente tanto en desarrollo como en industrialización farmacéutica y por lo tanto, más complicada de copiar que si se tratase de un comprimido monocapa fabricado mediante tecnología convencional.

La compresión multi-capa necesita de maquinaria de compresión especial. Las principales marcas fabricantes ya ofrecen en el mercado diferentes soluciones.



Fig 15.- XL400 MFP
Máquina mono/bi/tri capa/tiT
KORSCH AG

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Las principales ventajas de la tecnología multicapa:

Desde el punto de vista de la formulación

Separación de principios activos incompatibles.

Combinación de diferentes perfiles de liberación

Desde el punto de vista del paciente

Reducción del número de tomas o del número de comprimidos por toma

Desde el punto de vista del marketing

Producto elegante

Reconocimiento de marca

Desde el punto de vista de registro

Barrera tecnológica

En general la compresión multi capa (habitualmente bi o tri capa) y a diferencia de lo que pudiera parecer no consiste en una doble o triple compresión.

Como tecnología diferente a la tecnología de compresión mono capa convencional, aporta nuevos parámetros de proceso así como nuevas consideraciones de proceso a tener en consideración.

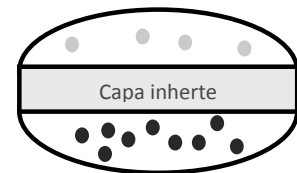


Fig.16.- Ejemplo de comprimido tri capa - multiproducto

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

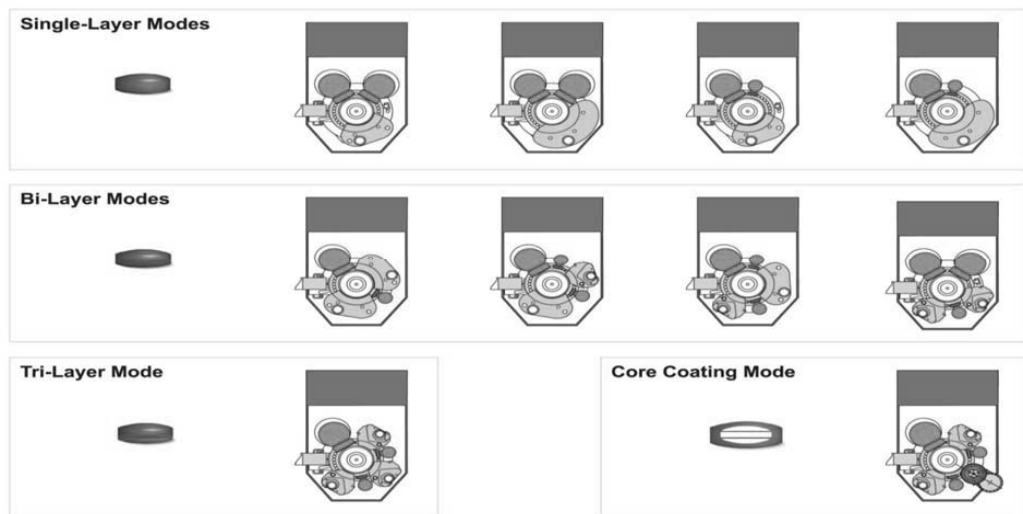


Fig. 17.- Diseño multi plataforma modelo XL400 MFP
KORSCH AG

A modo de resumen los puntos críticos de esta tecnología son:

Debe disponerse de una o más mezclas a ser comprimidas

- Se produce más de un ciclo de compresión
- Debe seleccionarse la posición de las diferentes capas en función de sus interacciones potenciales.
- Debe evitarse la re-circulación de los productos
- Debe establecerse el control de peso por capa (no sólo por comprimido)
- Muestreo de capas no comprimidas

Nuevos problemas en el proceso de compresión a tener en cuenta:

- Problemas de laminación entre capas. Las fuerzas de "tamping" (100 a 1000 N) responsables del asentamiento de la capa así como la rugosidad superficial de las capas juegan un importante papel para evitar problemas potenciales de laminación entre las diferentes capas.
- Problemas de contaminación cruzada entre capas
Para evitar este problema potencial los equipos incluyen un diseño de alimentadores, juntas y rascadores "scrappers" flexibles especialmente diseñados para evitar la mezcla de productos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

También incluyen equipos de vacío que facilitan la eliminación de restos de productos en la mesa de matrices entre capa y capa.

Se debe prestar especial atención a los problemas de adhesión del material en los punzones, pues pueden ser origen de contaminación cruzada.

5.- Ejemplos prácticos

Se presentan a continuación dos casos reales que muestran el proceso desde la detección del problema, su estudio, la evaluación de las causas potenciales hasta las conclusiones y soluciones adoptadas.

En el día a día de la fabricación de comprimidos no es inusual encontrarse con problemas dónde antes no los había.

A pesar de las diferentes casuísticas publicadas en diferentes publicaciones y resumidas en apartado precedente, que indudablemente sirven de pautas a la hora de afrontar un problema en producción; en realidad cuando éste sucede, muchas veces debe “tirarse” de la experiencia personal y sobre todo, aplicar sentido común.

Se presenta a continuación un par de casos reales, sucedidos en Plantas de Fabricación Farmacéutica españolas de primer nivel.

En ambos casos se sigue la misma metodología, mostrándose el tipo de análisis planteado y la secuencia lógica aplicada para detectar la causa origen de la incidencia y las estrategias de resolución del problema detectado.

CASO 1: Moteado en comprimidos

Problema detectado:

Durante el proceso de compresión de un producto de color blanco se detectan comprimidos con un moteado de color negro.

Análisis de las posibles causas.

Con objeto de conocer el origen de las motas de color negro detectadas en los comprimidos, se procede a revisar aguas arriba el proceso de fabricación: La mezcla, los puntos de engrase, el montaje de los distintos elementos que se utilizan en la compresión y los distintos equipos periféricos

Clasificación de las posibles causas

- Revisión de la mezcla para comprobar si presenta o no motas
- Revisión de los puntos de engrase

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Revisión del sistema de alimentación, comprobar el ajuste entre el mismo y el plato de matrices
- Revisión del rasurador y desviador de comprimidos
- Revisión de la rampa de salida
- Revisión de los equipos periféricos que complementan la compresión (detector de metales, desempolvador, analizador de comprimidos)

Evaluación de las posibles causas

- Se revisa la mezcla. Ésta presenta un aspecto uniforme, de color según indicado en la guía de fabricación (color blanco), por lo que se elimina la mezcla como posible causa del defecto.
- Se revisan los puntos de engrase de la máquina. Éstos están engrasados correctamente. Se verifica que el aceite vehiculado en los puntos de engrase, no cae sobre la mezcla a comprimir dentro del plato de matrices por lo que se elimina esta posible causa.
- Se revisa el sistema de alimentación. Se comprueba que el ajuste del distribuidor y de la placa porta matrices es correcto. No hay fricción entre ambos y el producto circula correctamente: Se determina que el moteado no tiene origen en el sistema de alimentación.
- Se revisa el rasurador, el desviador de comprimidos y la rampa de salida. Se comprueba el perfecto ajuste de cada uno de estos elementos con el plato porta matrices (rotor). Se verifica que no hay fricción entre ellos, por lo que se determina que este no es el origen de las motas.
- Se revisa el desempolvador de comprimidos. Se comprueba que los comprimidos que entran en la maquina no presentan motas y que éstas aparecen una vez los comprimidos han circulado por este equipo.

Causa Real

Una vez desmontado el desempolvador, se observa que éste no está bien montado, produciéndose un rozamiento entre dos partes del mismo.

Los comprimidos al pasar a través del desempolvador sufren de cierta adherencia al equipo, que provoca las manchas observadas.

Solución Adoptada

Se desmonta y limpia completamente el desempolvador. Se monta adecuadamente y se verifica que no se produce ningún rozamiento entre las partes del mismo. Los comprimidos salen correctamente sin manchas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

CASO 2: Exfoliación de comprimidos

Problema detectado:

Durante el proceso de compresión de un producto se observan comprimidos exfoliados al realizar la prueba de friabilidad, cuyo resultado es "No conforme"

Análisis de las posibles causas.

Se revisa el proceso de compresión para que al compactar el producto este se realice incorrectamente produciendo exfoliación en los comprimidos

Clasificación de las posibles causas

- La presión principal ejercida en la prensa
- La precompresión
- La velocidad de compresión
- El estado del formato
- El proceso de mezcla: cantidad de lubricante y tiempo de mezcla

Evaluación de las posibles causas

- Se verifica el tiempo de la prueba de friabilidad.
- Se comprueba que la presión principal que se está ejerciendo en el lote es la habitual del producto, dentro de los límites establecidos en el protocolo
- Se comprueba la fuerza de precompresión, con objeto de asegurar que se produce la correcta evacuación del aire antes de comprimir.
- Se verifica que la velocidad de compresión es correcta.
- Se verifica el estado del formato: punzones y matrices.
- Se verifica que en el proceso de mezcla se utiliza la cantidad de lubricante según Guía de Fabricación y el tiempo de mezcla.

Causa Real

Se detecta un exceso del tiempo de mezcla del lubricante, en lugar de mezclarlo durante 5 minutos, se ha mezclado durante 15 minutos. Este nivel de mezcla interparticular genera dificultad de cohesión entre las partículas, por lo que al aplicar una mayor presión para conseguir la dureza objetivo, los comprimidos se exfolian

Solución Adoptada

Se modifica el tiempo de mezcla del lubricante, se reduce la fuerza principal de compresión.

6.- Bibliografía

- Hans Hess & Co. Formas Farmacéuticas y su Aplicación. Ed. Ciba-Geigy 1984.
- Fauli i Trillo C. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzán 5; 1993.
- Le Hir A. Farmacia galénica. Barcelona: Masson; 1995.
- Berg T, Humphreys P, Scherz B. Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture. Document PH 1/96. Convention for Mutual Recognition of Inspections in respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products. January 1996.
- European Pharmacopoeia. EDQM. 4ª Ed. 2001
- Salazar, R. & Co. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de Medicamentos. 2001
- Normas de Correcta Fabricación. Oficina de publicaciones oficiales de las Comunidades Europeas, 2002
- Chuan-Yu Wu, Serena M. Best, A. Craig Bentham, Bruno C. Hancock, William Bonfield. A simple predictive model for the tensile strength of binary tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences 25 (2005) 331–336
- ICH Q9 “Quality Risk Management”. Step 5, November 2005.
- Johnny Edward Aguilar-Díaz, Encarnación García-Montoya, Pilar Pérez-Lozano, José María Suñe-Negre, Montserrat Miñarro, José Ramón Ticó. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents–disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73 (2009) 414–423
- Armin H. Gerhardt. Fundamentals of Tablet Compression. Journal of GXP Compliance. Volume 14 Number 1. (2010) 70-79.
- Abhinav Singh Rana*, S.L. Hari Kumar. MANUFACTURING DEFECTS OF TABLETS - A REVIEW. Journal of Drug Delivery & Therapeutics; (2013), 3(6). 200-206
- KORSCH AG. Concepts of tablet compression. Company presentation. Version 2015
- ADAMUS HT. Compression tooling. How to prevent Sticky and abrasive situation. Company presentation version 2015,

Tema 5.- Problemas tecnológicos en la fabricación y dosificación de cápsulas duras

Suñé Pou, Marc & Suñé Negre, Josep Maria

1.- Introducción.....	137
2.- Definiciones y conceptos.....	138
3.- Ventajas e inconvenientes de las cápsulas duras de gelatina.....	139
3.1.- ventajas.....	139
3.2.- Inconvenientes.....	140
4.- Fabricación y conservación de cápsulas duras de gelatina	141
4.1.- Fabricación.....	141
4.2.- Conservación.....	141
5.- Dosificación industrial de cápsulas duras de gelatina.....	141
5.1.- Dosificación industrial con máquinas de cuatro tiempos	142
5.2.- Dosificación industrial con máquinas continuas	144
6.- Problemas tecnológicos en la fabricación de cápsulas duras de gelatina.....	145
7.- Problemas tecnológicos en la dosificación de cápsulas duras de gelatina.....	146
8.- Bibliografía	148

1.- Introducción

La cápsula es una forma farmacéutica cuya denominación, *cápsula*, proviene del latín y equivale a decir caja pequeña o cajita, pues, en realidad, no es otra cosa que una pequeña cajita constituida fundamentalmente de gelatina destinada a contener alguna sustancia medicamentosa.

Existen diversos tipos de cápsulas medicamentosas, si bien la cápsula dura de gelatina es la más extensamente utilizada en la actualidad. En efecto, en los últimos tiempos han surgido otros tipos de cápsulas duras que no se encuentran constituidas por gelatina como elemento fundamental. Así, existen las cápsulas duras cuya composición se fundamenta en derivados de celulosa (normalmente hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC) que se encuentran descritos en farmacopea y cuyo uso como excipientes farmacéuticos se encuentra perfectamente regulado y aceptado; son ideales para contener sustancias higroscópicas y sensibles a la humedad (estas cápsulas suelen tener un contenido en humedad del 5%), siendo denominadas también cápsulas vegetales duras. Más recientemente, han surgido las cápsulas elaboradas a base de un polisacárido natural soluble en agua (almidón o derivados de almidón), muy flexibles y adecuadas para contener sustancias insolubles o parcialmente solubles en agua.

Históricamente, se atribuye a *LEHUBY* el invento de las cápsulas duras de gelatina hacia el año 1846, formadas por dos valvas cilíndricas terminadas en semiesfera encajables una dentro de la otra. La causa fundamental que originó la aparición de la cápsula (tanto blanda como dura), fue el empeño del farmacéutico por evitar los olores y sabores nauseabundos que tenían ciertas sustancias medicamentosas de empleo muy frecuente por aquel entonces, y que suponían serios trastornos para el paciente cuando debía tomarlas.

2.- Definiciones y conceptos.

Puede definirse la *cápsula dura* como una forma farmacéutica constituida por dos valvas cilíndricas terminadas en semiesfera que encajan perfectamente una en el interior de la otra, actuando la de menor diámetro y mayor longitud como receptáculo, caja o cuerpo en donde se dosificará el producto medicamentoso y la de mayor diámetro y menor longitud como tapadera, tapa o cabeza; se adquiere ya preparada, con lo que tan sólo resta dosificarla (Figura 1). Actualmente, ambas partes de la cápsula presentan una invaginación con el fin de asegurar el cierre correcto de la cápsula una vez dosificada, de manera que su posterior apertura sea difícil, haciéndolas en cierta manera inviolables.

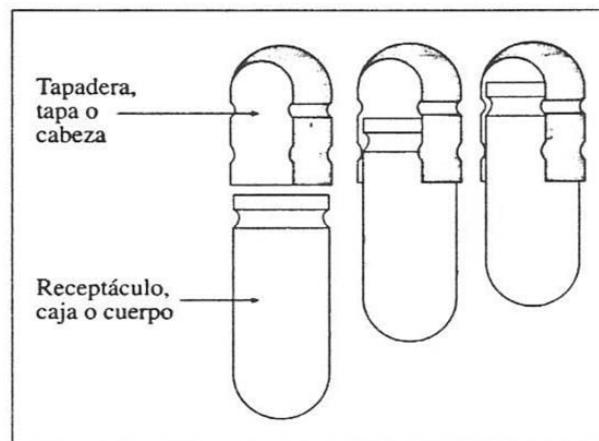


Figura 1. Cápsula dura

Según la Real Farmacopea Española 3ª edición y la Farmacopea Europea 8.0, se define la forma farmacéutica cápsula (en general), como “preparaciones sólidas, con una cubierta que puede ser dura o blanda y tener forma y capacidad variables, y que generalmente contienen una única dosis de un principio activo o varios principios activos. Están destinadas a la administración oral.” Ahora bien, previamente, indica que existen cápsulas destinadas a la administración rectal y vaginal, que son tratadas en los correspondientes capítulos. Según las mismas farmacopeas, las cápsulas pueden ser de gelatina u otras sustancias (ya se ha indicado previamente que actualmente existen cápsulas de HPMC y cápsulas de almidón), cuya consistencia es ajustada por la adición de otras sustancias como glicerol o sorbitol. Excipientes tales como tensioactivos, agentes opacificantes, conservantes, edulcorantes o colorantes autorizados también son añadidas para obtener la cápsula deseada, que puede llevar inscripciones en su superficie. Indican que existen varios tipos de cápsulas (cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas gastroresistentes, cápsulas de liberación modificada y sellos -que son las antiguas cápsulas amiláceas-). En cuanto a las cápsulas duras, exponen ambas farmacopeas que tienen cubiertas formadas por dos partes cilíndricas prefabricadas, en las cuales uno de los extremos es redondeado y

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

está cerrado y el otro está abierto. El principio o principios activos, generalmente de forma sólida (polvos o granulados) se introducen en una de las partes de la cubierta (receptáculo, caja o cuerpo), que se cierra por deslizamiento sobre ella de la otra parte (tapadera, tapa o cabeza).

Normalmente, las cápsulas duras se emplean para la dosificación de sustancias sólidas, como pueden ser polvos simples o compuestos, granulados, minigránulos o "pellets" e incluso mini-comprimidos (comprimidos de diámetro muy pequeño, inferior al diámetro del cuerpo de la cápsula). Los líquidos no pueden dosificarse en este tipo de cápsulas, si bien existe un tipo de cápsula dura apta para conservar en su interior sustancias líquidas y semisólidas (es la denominada Licaps® diseñada por la empresa Capsugel y que requiere de una máquina de dosificación especial).

3.- Ventajas e inconvenientes de las cápsulas duras de gelatina

3.1.- Ventajas

Desde el punto de vista galénico, presenta una serie de características (la mayoría comunes a las cápsulas de gelatina blandas) que la hacen una buena forma farmacéutica para las formulaciones sólidas que deben administrarse por vía oral:

- **Composición sencilla de la formulación que guarda.** Requiere poco o nulo excipiente, favoreciendo el uso de formulaciones sencillas con un número muy limitado de coadyuvantes, lo que permite controlar bien las posibles incompatibilidades que pudieran presentarse.
- **Fácil elaboración.** No obliga a compactar la masa pulverulenta como en el caso de los comprimidos (salvo excepciones: cuando se quiere hacer disminuir el volumen aparente de la masa).
- **Protección del fármaco.** Proporciona una protección total al fármaco que guarda. En efecto, la cápsula es la única forma farmacéutica en que se ingiere el fármaco junto con su recipiente. De esta forma, lo protege de principio a fin de casi todos los agentes externos (oxidación, polvos...), aunque no de la humedad. Pueden incluso hacer su cierre hermético para evitar sustituciones, adulteraciones o, simplemente, posibles pérdidas. Además, su integridad física puede mejorarse si va acondicionada en blíster.
- **Buenos caracteres organolépticos.** Su aspecto es agradable, pueden seleccionarse colores, no tienen sabor alguno y, si conviene, puede aromatizarse. Además, es fácil de ingerir, ya que, en contacto con la saliva, se hace resbaladiza y de fácil deglución.
- **Identificación fácil.** Puede correlacionarse color con fármaco que guarda, lo que adquiere cierta importancia, ya que posibilita que el paciente reconozca la medicación. También hace posible que el laboratorio farmacéutico evite confusiones en el caso de distintas dosificaciones de una misma formulación.
- **Versatilidad.** Permite seleccionar composiciones y dosis adecuadas.
- **Buena tolerancia.** Incluso algunos fármacos son mejor tolerados por la mucosa gástrica cuando se administran en forma de cápsula que cuando integran comprimidos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **Buena biodisponibilidad.** Liberan muy rápidamente su contenido en el medio gástrico, debido a que, por su composición, se disgrega a gran velocidad en medio ácido (cuanto más ácido es el medio, más rápido se disuelve la gelatina constitutiva de la cápsula gelatinosa dura). Además, si el contenido está formulado como polvo simple o polvo compuesto, no compactado, rápidamente presenta una gran superficie de contacto con el líquido orgánico, posibilitando su rápida disolución y, en consecuencia y en ausencia de otros factores, rápida absorción, lo que dará lugar a una también rápida acción terapéutica.
- **Gran exactitud en la dosificación.** La variación porcentual en la dosificación de cápsulas ha sido calculada por el profesor y farmacéutico portugués Nogueira en un $\pm 1\%$.
- **Volumen pequeño.** El volumen de la cápsula suele ser pequeño, lo que favorece su fácil almacenamiento y transporte.
- **Enmascara malos sabores y olores.** Precisamente fue ésta una de las razones principales que motivaron su aparición.
- **Importante en desarrollo de fármacos y ensayos clínicos.** Permite fácilmente realizar estudios con ciego simple y doble ciego, ya que se puede modificar el contenido de la cápsula (cambiar la dosis, el fármaco, poner placebo, etc.) sin variar el aspecto externo.

3.2.- Inconvenientes

La cápsula también presenta una serie de inconvenientes que conviene conocer:

- **Mayor coste de producción.** Sólo a nivel industrial, ya que a nivel de formulación magistral, es decir, en Oficina de Farmacia y en Farmacia de Hospital, este problema es inexistente. Incluso a nivel industrial se ha mejorado el rendimiento en la elaboración de cápsulas de gelatina duras, gracias a la aparición de nueva y mejor maquinaria. Aun así, la fabricación de cápsulas duras en la industria farmacéutica sigue siendo menos rentable que la fabricación de comprimidos.
- **Reposición a cuidar.** La cápsula de gelatina dura es sensible a cambios térmicos y variaciones en la humedad del ambiente. Conviene tenerlas siempre a una temperatura inferior a 30 °C, protegidas de la radiación solar directa y en ambiente relativamente seco (entre 45-65% HR).
- **Limitación de aplicación.** No todas las personas pueden tragarlas, porcentaje que es alto en uso pediátrico, geriátrico y psiquiátrico.
- **Imposibilidad de fraccionamiento.** A diferencia de los comprimidos, las cápsulas duras no pueden ser fraccionadas para administrar una dosis menor exactamente conocida al paciente.
- **Limitación de contenido.** Todas aquellas sustancias que reaccionen con la gelatina, la disuelvan, permeabilicen o difundan, no pueden dosificarse en este tipo de cápsulas. Las sustancias delicuescentes tampoco pueden dosificarse en cápsulas de gelatina duras.
- **Adherencia esofágica.** Al igual que los comprimidos, las cápsulas pueden quedar adheridas a la pared del esófago al ser deglutidas, lo que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- provocaría altas concentraciones del fármaco en esa zona que en algunos casos podría causar daños locales.

4.- Fabricación y conservación de cápsulas duras de gelatina

4.1.- Fabricación

Esta fabricación, efectuada por empresas especializadas, presupone la utilización de una serie de sustancias que forman parte de la constitución de la cápsula y, por tanto, se ponen en contacto con la sustancia medicamentosa y son ingeridas por el paciente. La preparación o fabricación de la cápsula de gelatina dura se basa en la inmersión de unos punzones cilíndricos y redondeados en sus extremos en disoluciones acuosas de gelatina a 57 °C. Estos punzones quedan impregnados de disolución, que se seca por corriente de aire a 22-28 °C, quedando entonces el involucro de la cápsula perfectamente formado, pudiéndose retirar fácilmente. Los punzones son generalmente de bronce o de acero inoxidable y parece ser importante la existencia de pequeñas cantidades de manganeso en su composición. Su diámetro condiciona la capacidad de la cápsula obtenida. Después de la extracción, se procede al corte de los involucros a tamaño adecuado para cada tipo de cápsula (todas iguales), a la unión de cabeza y cuerpo y al serigrafiado si así se encuentra especificado.

Con el avance de la tecnología de fabricación de cápsulas, se han incorporado a la disolución acuosa de gelatina gran cantidad de sustancias. Normalmente, la constitución básica de la formulación constitutiva de las cápsulas gelatinosas duras se basa en el empleo de una mezcla de gelatinas, unas de naturaleza ósea (masas rígidas, resistentes, que tienden a opacificarse) y otras de naturaleza cutánea (transparentes, más flexibles): la mezcla equilibrada de ambos tipos dará lugar a la especial consistencia rígido-flexible de la cápsula. A esta mezcla acuosa se pueden añadir plastificantes (normalmente polioles), colorantes hidrosolubles autorizados, opacificantes (suele ser el dióxido de titanio, que fija el colorante), conservantes (se permite hasta un 0,15% de bisulfito sódico o hasta un 0,15% de SO₂ para prevenir la descomposición de la cápsula, aunque también se utilizan parahidroxibenzoatos) y agentes de saborización (esencias reforzadas o no con etilvainillina)

4.2.- Conservación

La cápsula dura de gelatina contiene además un 12-16% de agua, hecho que condicionará su almacenamiento. En efecto, debido a ello, la cápsula resulta ser higroscópica, por lo que debe conservarse en recipientes (a nivel magistral mejor si son de vidrio, pues la mayoría de los plásticos son permeables al vapor de agua de la atmósfera) con cierre hermético y situados en ambiente relativamente seco (entre 45-65% HR); la humedad deforma la cápsula dificultando su cierre y variando sus dimensiones y flexibilidad. Por otra parte, conviene tenerlas a una temperatura inferior a 30 °C y protegidas de la radiación solar, para evitar que se vuelvan quebradizas al perder la poca agua que llevan.

5.- Dosificación industrial de cápsulas duras de gelatina

Existen varios tipos de máquinas para efectuar el llenado y cerrado de cápsulas duras gelatinosas a nivel industrial, siendo las de uso más extendido las máquinas que desarrollan el proceso en cuatro tiempos o fases y las que lo desarrollan de forma continua.

5.1.- Dosificación industrial con máquinas de cuatro tiempos

Las máquinas de cuatro tiempos o fases constan de dos discos metálicos situados uno encima de otro, provistos de movimiento rotatorio: en el disco inferior se alojan los cuerpos capsulares, en los orificios que a tal fin tiene dispuestos, y en el disco superior, de menor tamaño, se disponen unas plaquetas (dónde irán las cabezas de las cápsulas) que están unidas a un eje central mediante travesaño retráctil. Las cuatro fases de funcionamiento de la máquina se detallan a continuación

1ª fase. Las cápsulas, provenientes de una tolva de carga, se sitúan pre-cerradas en los orificios correspondientes del disco superior, de tal manera que el cuerpo siempre queda en la parte inferior y la cabeza en la superior, descansando esta última sobre unos resaltes que tiene la placa superior; esta ordenación se consigue mediante unos canales de alimentación provistos de palancas que sitúan correctamente la cápsula (Figura 2).

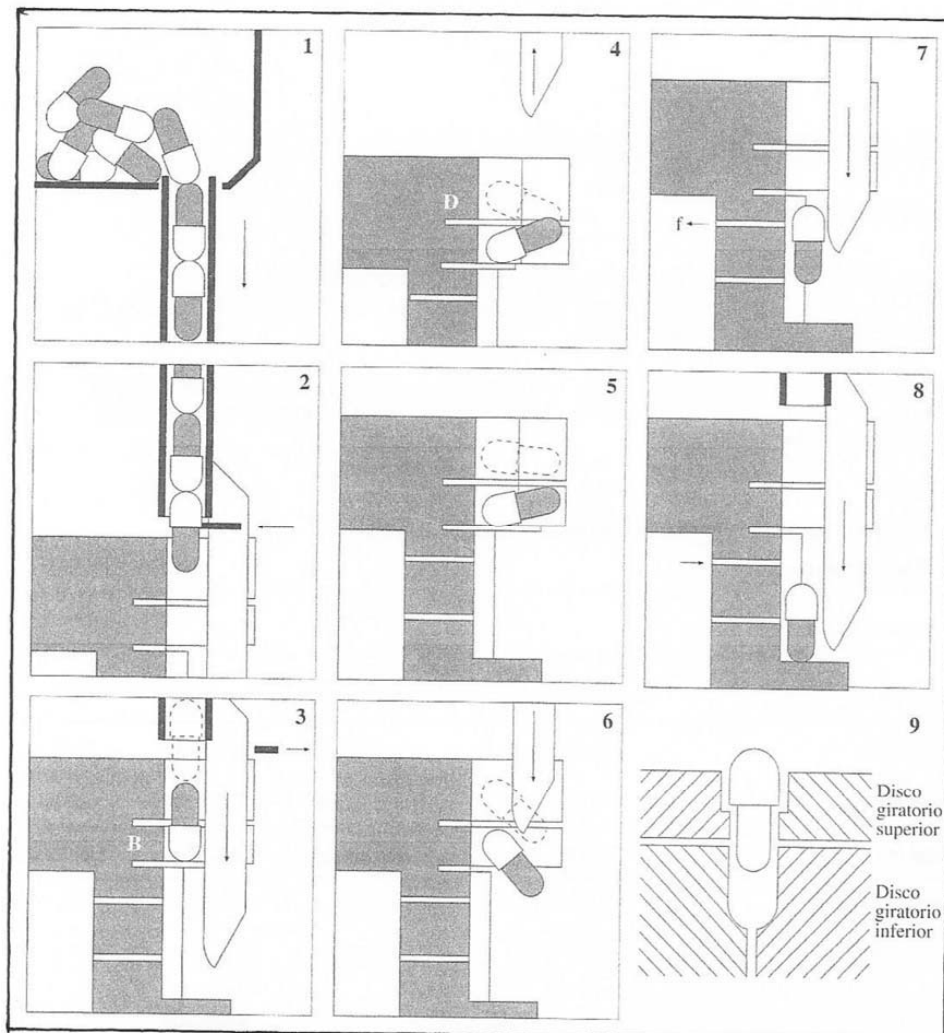


Figura 2. Proceso de colocación de la cápsula dura en la máquina de dosificación

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

2ª fase. Se efectúa la separación del cuerpo y cabeza de la cápsula, quedando la cabeza retenida en la plaqueta del disco superior, que se retira hacia el eje central del aparato dejando a la vista el cuerpo de la cápsula en el disco inferior. Esta separación se consigue gracias a un vacío que se realiza por el conducto situado en la parte inferior del orificio en donde se inserta el cuerpo de la cápsula (Figura 3).

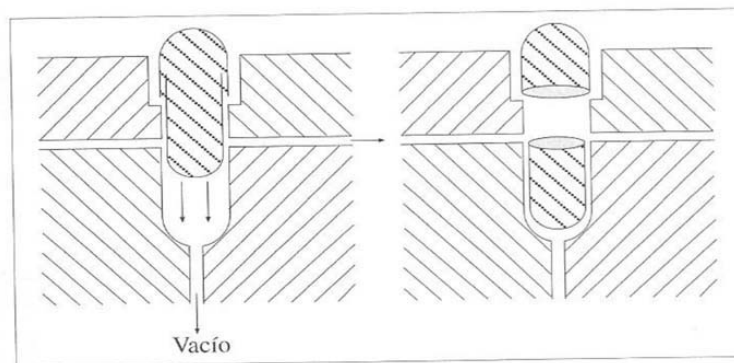


Figura 3. Separación del cuerpo y cabeza de la cápsula

3ª fase. En esta fase se desarrolla el llenado de la cápsula según diversos sistemas. Las técnicas clásicas de dosificación por *enrase* o por *tornillo sinfín* han sido sustituidas por sistemas más sofisticados de dosificación volumétrica mediante compresor dosificador. Se trata de unos tubitos de sección inferior a la cápsula que se pretende llenar (cada máquina dispondrá de varios juegos de tubitos de diámetros distintos) y recorrido interiormente por un pistón o émbolo. La posición del pistón puede regularse según la cantidad del polvo o granulado que se desee recoger de la tolva y que quedará introducido entre el final del tubo y la posición del pistón en su interior, según el espacio libre que se haya dejado. Una vez regulado el espacio libre (subiendo o bajando el pistón), el tubito se introduce en la tolva o depósito que contiene el producto hasta casi contactar con el fondo de la misma, llenándose de polvo que queda apelmazado en su interior. Este apelmazamiento viene reforzado gracias a una ligera presión del pistón, que lo aprieta contra el fondo de la tolva, compactándolo. Seguidamente, el tubito es retirado de la tolva y situado sobre el cuerpo de la cápsula: en ese momento el pistón desciende empujando el producto hacia el cuerpo de la cápsula. El sistema dosificador por tubos puede ser continuo o discontinuo, en cuyo caso los tubos efectúan un giro de 180° cada vez que deben efectuar una operación.

4ª fase. Llenos los cuerpos de las cápsulas, la plaqueta superior se sitúa sobre los mismos, de manera que enfrenta cabezas con cuerpos correspondientes. Por el conducto situado en la parte inferior del alvéolo de los cuerpos suben unos punzones que empujan el cuerpo de la cápsula hacia arriba contra la cabeza correspondiente, que no puede moverse debido a que sobre ella tiene una placa metálica que obtura el orificio en donde se encuentra, posibilitando que cabeza y cuerpo encajen y quede la

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

cápsula ensamblada y bien cerrada. Al ir girando el disco, se sobrepasa dicha placa metálica, el punzón sigue ejerciendo presión hacia arriba, expulsando la cápsula ya dosificada y cerrada (Figura 4).

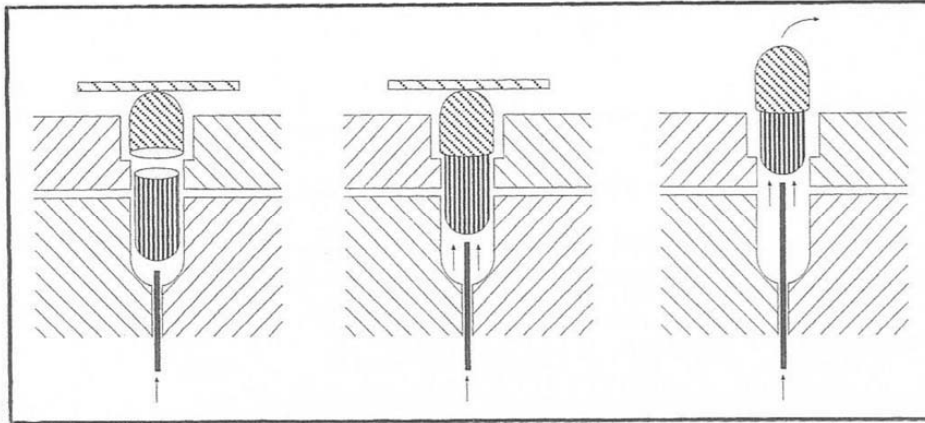


Figura 4. Cerrado y expulsión de la cápsula

5.2.- Dosificación industrial con máquinas en continuo

Las máquinas de movimiento continuo constan de tres torres o grupos operativos cilíndricos dónde se efectúan las operaciones de forma continua. En el primer grupo operativo se realiza la alimentación y orientación de la cápsula; en el segundo grupo, la transferencia de la cápsula hacia el tercer grupo y, en este último, la apertura, separación, dosificación, recomposición, cierre y expulsión de la cápsula (Figura 5).

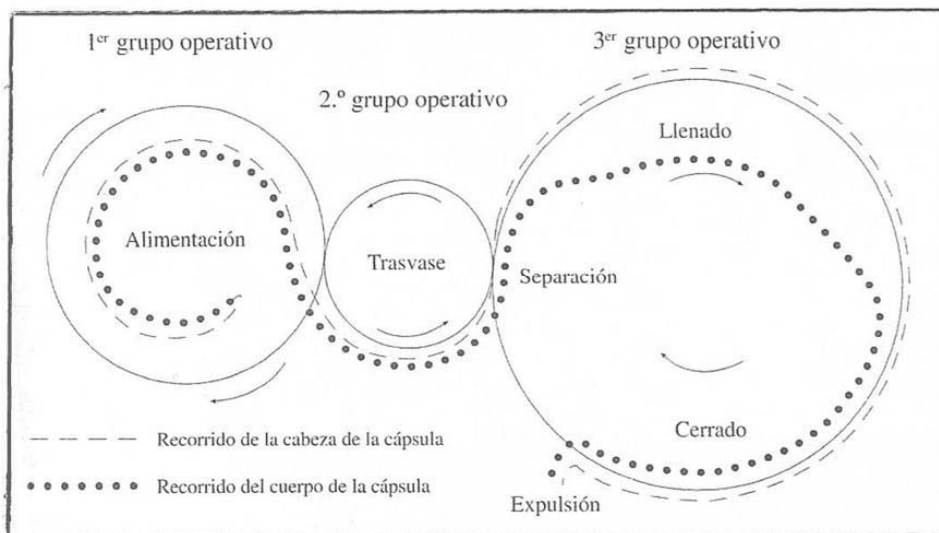


Figura 5. Máquina industrial de movimiento continuo de dosificación de cápsulas duras

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Los tres grupos de la máquina giran en fase y todos sus elementos operativos están en funcionamiento simultáneamente. Su rotación es continua, sin ninguna interrupción o intervalo entre las diversas operaciones. La cápsula se mueve en función de recorridos rotatorios continuos mientras que elementos mecánicos ejecutan todas las operaciones, desde la orientación a la expulsión, asistidos por aire a presión o por vacío.

6.- Problemas tecnológicos en la fabricación de cápsulas duras de gelatina

Normalmente las cápsulas vacías son fabricadas por empresas externas. Por eso, al recibirlas el laboratorio debe comprobar el estado físico de dichas cápsulas, en busca de posibles defectos fruto de su proceso de fabricación. Estos defectos pueden afectar al rendimiento de una cápsula o pueden contribuir a un problema en la fase de llenado de las mismas y, en la mayoría de los casos, provocará la devolución del lote a su fabricante. Algunos de estos defectos son enumerados a continuación:

- **Cuerpo corto.** La existencia de un cuerpo que se ha recortado demasiado y resulta más corto de lo previsto para el número de cápsula establecido provocará que no pueda dosificar la cantidad de producto prevista.
- **Cabeza corta.** La existencia de una cabeza que se ha recortado demasiado y resulta más corta de lo previsto para el número de cápsula establecido provocará que no pueda cerrarse correctamente la cápsula dosificada, pudiendo perderse parte del producto medicamentoso e incluso la propia cabeza de la cápsula.
- **Cuerpo largo.** Si el cuerpo es más largo de lo establecido en las especificaciones para el número de cápsula determinado, la cápsula no podrá cerrarse correctamente al no alcanzar la cabeza la invaginación correspondiente existente en el cuerpo de la cápsula. Sin embargo, una cabeza más larga de lo previsto no suele presentar este problema.
- **Grietas o roturas en la cabeza o en el cuerpo.** Defecto que afecta a la integridad de la cápsula y, en consecuencia, afectará a la integridad del producto que contiene, afectando a su esperada estabilidad. Una grieta en cualquiera de las partes de la cápsula puede provocar tanto la pérdida de parte del producto que contiene (con la consecuente pérdida de fármaco y afectación en la eficacia y seguridad del medicamento), como la entrada de elementos contaminantes del exterior que pueden afectar a la estabilidad física, química y microbiológica de la formulación medicamentosa.
- **Corte irregular de la cabeza o cuerpo.** Puede suceder que algunas cápsulas no se hayan cortado correctamente y presenten una línea de corte irregular. Ello hace que la cápsula no cierre correctamente y se tenga una menor resistencia a la separación una vez dosificada y cerrada. Este hecho afecta a la seguridad del producto, ya que como bien establece farmacopea, la seguridad del cierre de las cápsulas duras debe ser garantizada por los medios adecuados (invaginación en cabeza y cuerpo de la cápsula).
- **Cápsulas con poros.** Este problema es muy importante, ya que unas cápsulas con poros no garantizan la estabilidad del contenido de la cápsula, ya que es una entrada de contaminantes y agentes externos. La causa es la presencia de aire en el líquido gelatinoso a moldear mientras se prepara la mezcla en el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

reactor, después de lo cual la masa se sitúa en los correspondientes depósitos en los cuales se introducen los punzones cilíndricos que moldearán la cápsula. Si la masa líquida, que tiene una cierta viscosidad, tiene burbujas de aire, al secarse la cápsula moldeada quedará en esa zona un poro o pequeño agujero. La solución a este problema está en hacer el vacío en el reactor en donde se prepara la masa, evitando así la presencia de aire y, en consecuencia, la existencia de burbujas de aire en la masa.

Por otro lado, existen unos problemas tecnológicos que pueden generarse en el almacén del propio laboratorio farmacéutico en donde se encuentran las cápsulas vacías antes de ser dosificadas. Estas cápsulas deben estar en recipientes herméticos, bien cerrados, en las condiciones anteriormente indicadas de humedad y temperatura controlada. Si estas condiciones no se mantienen durante todo el tiempo de almacenamiento o si se deja el recipiente en donde se encuentran mal cerrado, puede darse alguno de los siguientes casos:

- **Cápsulas frágiles.** Puede suceder que cuando se recepciona en fabricación el lote de cápsulas duras de gelatina para iniciar el proceso de dosificación de las mismas, éstas sean frágiles y se rompan con gran facilidad, lo cual sucede ya al manipularlas o en la primera fase del proceso (separación cuerpo-cabeza) con el consiguiente paro de máquina. En realidad es un problema que puede ser debido a un mal almacenamiento de las cápsulas y que se ha generado en el almacenamiento de ese lote en el propio laboratorio farmacéutico. Ocurre cuando hay una pérdida de la humedad de la cápsula. La solución es, como se ha explicado en el anterior punto de conservación de las cápsulas, su correcto almacenamiento en salas con la humedad y temperatura controladas (45-65% HR y <30 °C).
- **Apertura difícil del cuerpo y de la cabeza de la cápsula.** Este problema se detecta normalmente en la fase de apertura de las cápsulas. Puede ser debido a una soldadura de cabeza y cuerpo por exceso de humedad en la cápsula o por un vacío insuficiente en dicha fase del proceso de dosificación realizado por la máquina industrial. La primera causa ocurre cuando se almacenan las cápsulas en condiciones de humedad relativa elevada (superior a 65%), dando lugar a un ablandamiento de la glicerina y gelatina, que adquieren una consistencia pegajosa, con la consecuente soldadura de cabeza y cuerpo. La solución es, como en el punto anterior, un correcto almacenamiento en condiciones de temperatura y humedad controladas. Para la segunda causa, la solución se encuentra en la correcta regulación del vacío en la máquina de dosificación, vacío que debe ser lógicamente aumentado.

7.- Problemas tecnológicos en la dosificación de cápsulas duras de gelatina

También pueden surgir diversos problemas durante la dosificación de las cápsulas duras. Estos problemas son fruto del proceso, sin tener nada que ver con la fabricación de la cápsula vacía. Los más importantes se describen a continuación.

- **Peso variable del contenido de la cápsula.** Al efectuar el control en proceso de uniformidad de masa, resulta que no se cumplen los límites establecidos (tanto por arriba como por abajo) debido a una dosificación no regular. Este problema

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

tendrá como consecuencia un no cumplimiento en el control de calidad de uniformidad de masa, con la consecuente no liberación del lote fabricado, ya que podría tener significación clínica en el paciente.

- Este problema puede tener tres posibles causas, que se enumeran junto con las posibles soluciones a aplicar:
 - **Un exceso de velocidad de la máquina**, con lo que las cápsulas no se llenan de forma uniforme. La solución es disminuir la velocidad de la máquina automática.
 - **Poca cohesión interparticular de la formulación desarrollada**, lo que provocará que en la fase de compactación que se realiza antes de la dosificación, esta compactación sea deficiente y durante el recorrido de los elementos dosificadores para situarse sobre los cuerpos de las cápsulas se pierda producto al no estar compactado. Pueden aplicarse entonces dos posibles soluciones. La primera es regular la máquina para que presione más el polvo dosificado, es decir, proporcionar al pistón interno del tubo dosificador de mayor recorrido para apelmazar con más fuerza el polvo a dosificar. La segunda solución implica una variación de la formulación desarrollada, con las dificultades y contratiempos que conlleva; en este caso, una de las acciones a realizar sería añadir un aglutinante en seco a la formulación (por ejemplo, PVP –polivinilpirrolidona-).
 - **Pérdidas durante el cierre de las cápsulas**. Si la cantidad de producto que el elemento dosificador toma, según la dosis que debe colocarse en el interior de la cápsula, presenta una longitud superior a la que tiene el cuerpo de la cápsula, cuando se dosifica el polvo sobresale por la parte superior de éste. A la hora del cierre, si cabeza y cápsula están bien alineados no hay pérdidas, pero si hay un mal alineamiento, al cerrar la cápsula se puede perder una parte de producto. Para este problema también hay dos soluciones. La primera a aplicar, es regular la máquina para corregir el mal alineamiento de la cabeza con respecto al cuerpo de la cápsula. La segunda es plantearse solicitar al fabricante de las cápsulas que provea del tipo “largo” de ese mismo número de cápsula que se utiliza (algunos números de cápsula dura tienen dos versiones de formato: la normal y el tipo denominado largo, que presenta una ligera mayor longitud del cuerpo de la cápsula, a veces suficiente para solucionar algún problema tecnológico).
- **Abolladura en la cabeza y/o cuerpo de la cápsula**. Este defecto suele presentarse en el extremo redondeado tanto del cuerpo como de la cabeza de la cápsula. Puede surgir cuando la forma compactada del polvo supera en exceso el cuerpo de la cápsula. Este problema, si la cápsula no se rompe, no tiene significación clínica, solo estética, pero también podría producirse la rotura de la cápsula, con la consecuente significación clínica para el paciente. En este caso también hay dos posibles soluciones: reducir la longitud de la masa compactada o bien cambiar el número de cápsula por uno superior, o el mismo número pero del modelo largo. Además, este problema también puede ser causado por una presión de cierre de la cápsula excesivamente elevada, debido a un recorrido excesivamente largo del percutor de cierre. Este hecho

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

desemboca en la abolladura de una parte de la cápsula, incluso en su rotura. La solución en este caso sería regular la máquina para reducir el recorrido de penetración del cuerpo en la cabeza de la cápsula.

- **Cápsulas telescópicas.** El cuerpo de la cápsula debe quedar siempre introducido en el interior de la cabeza cuando se efectúa el cierre de la cápsula. Pero puede suceder que el encaje entre cuerpo y cabeza no sea uniforme ni lineal y se produzca el rasgado de la cabeza, dando lugar a que parte de la misma quede introducida en el interior del cuerpo: es a lo que se denomina cápsula telescópica. Es decir, una parte de la cabeza de la cápsula queda inserida en el interior del cuerpo de la cápsula. Ello sucede si hay un mal alineamiento entre las cabezas y los cuerpos, lo que implica un mal cierre de la cápsula, con la consecuente falta de seguridad y, por otro lado, implica la posibilidad de pérdida de producto y/o entrada de contaminantes y agentes externos hacia el interior. La solución, por lo tanto, es una regulación de la máquina para corregir el mal alineamiento de las cápsulas.
- **Dificultad en el cierre de las cápsulas o cierre insuficiente.** En este caso también hay dos posibles causas. La primera sería una masa de carga demasiado elevada, que impide estéricamente el correcto cierre de la cápsula. La solución, por lo tanto, sería cambiar el número de la cápsula empleado por uno de tamaño superior o utilizar el mismo número pero del modelo más largo. La segunda posible causa sería un ajuste incompleto de la cabeza y cuerpo debido a que el punzón durante el cierre tiene un recorrido demasiado corto no llegando a inserir completamente el cuerpo en el interior de la cabeza. Consecuentemente, la solución al problema pasaría por regular y ajustar correctamente los punzones de cierre, haciendo que tengan un recorrido más largo, suficiente para el correcto cierre de la cápsula.

8.- Bibliografía.

- Ridgway K. **Hard Capsules Development & Technology.** The Pharmaceutical Press. London, 1987.
- Suñé Negre JM. Preparación de cápsulas gelatinosas de uso farmacéutico en Oficina de Farmacia. **OFFARM**, 1988; 7: 35-47.
- Suñé Negre JM, García Celma MJ. Cápsulas de gelatina duras: Concepto, fabricación, tipos y dosificación. **El Farmacéutico Hospitales**, 1990; 16: 65-68.
- Capsugel. Multistate File, 2nd edition. Capsugel Library. Colmar (France), 1993.
- Suñé Negre JM. Cápsulas de gelatina duras. En Faulí trillo C. **Tratado de Farmacia Galénica.** Luzán 5 de ediciones SA. Madrid, 1993: 565-585.
- Le Hir A. Farmacia galénica. **MASSON SA.** Barcelona, 1995: 265-270.
- García Sánchez MJ, Santos Buelga D. Formas sólidas orales. En Vila Jato JL. **Tecnología Farmacéutica. Formas farmacéuticas.** Editorial Síntesis SA. Madrid, 1997: 55-156.
- Rivero Monsó X. Formulación de formas de dosificación sólidas de administración oral: cápsulas de gelatina duras. En Salazar Macián R. **Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos.** Romargraf SA. Barcelona, 2001; 1: 225-248.
- Halbaut Bellowa L. Encapsulación: Concepto y estudio de los principales métodos de fabricación. En Salazar Macián R. **Tecnología Farmacéutica**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos de administración por vía oral. Romagraf SA. Barcelona, 2003; 1: 803-841.

- **Alavedra M, Arsic M. Consideraciones prácticas enb la fabricación y control de cápsulas de gelatina duras. En Salazar Macián R. Tecnología Farmacéutica Industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos de administración por vía oral. Romagraf SA. Barcelona, 2003; 1: 843-853.**
- **Jones B. Cápsulas de gelatina duras. En Aulton ME. Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Elsevier España SA. Madrid, 2004: 449-460.**
- **Real Farmacopea Española, 3ª edición. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2005: 0016.**
- **Lozano Estevan MC, Martínez Roldán C. Cápsulas gelatinosas rígidas. En Lozano MC, Córdoba D, Córdoba M. Manual de tecnología farmacéutica. Elsevier España SL. Barcelona, 2012: 343-353.**
- **European Pharmacopoeia, 8th edition (8.0). Council of Europe. Strasbourg (France), 2015: 0016.**

Tema 6 .- Problemas en la Fabricación de micro gránulos de liberación sostenida en colon. Ejemplo de Mesalazina

Salazar Macian, Ramon

1.- Introducción.....	152
2.- Características de los microgránulos (pellets).....	153
3.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y farmacocinética de Mesalazina /Mesalamina	154
4.- Procedimiento de análisis del principio activo.(Ph.Eur.) Mesalazina.....	156
4.1.- Características físicas y químicas. 3.2.- Métodos de identificación y análisis del principio activo e impurezas.....	156
5.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar. Pellets de Mesalazina obtenidos por nebulización sobre núcleos inertes.....	159
5.1.- Estudios de Preformulación. Formas farmacéuticas sólidas de liberación sostenida/ continuada	159
5.2.- Dominio de la técnica.....	160
5.2.1.- Descripción de un proceso filmógeno en lecho fluido	161
(con aparato Wurster bottom spray)	
5.2.2.- Defectos que pueden aparecer durante el proceso de recubrimiento. Como evitarlo	162
5.2.3.- Principales consideraciones en la utilización de Eudragit polímeros y de etilcelulosa.....	163
5.2.4.- Estudios de estabilidad en formas de dosificación recubiertas. Aplicación de la validación a cada fase.....	164
5.2.5.- Porque el perfil de disolución en pellets de mesalazina puede ser igual antes y después del curado?.	165
5.3. - Problemas de estabilidad en formas farmacéuticas recubiertas: Resumen de los estudios. Puntos críticos del diseño y del proceso.....	165
6.- Estudios de la formulación elegida: Formulación definitiva.....	167
7.- Método de fabricación. Ejemplo práctico	167
7.1.- Consideraciones generales.....	167
7.2.- Operaciones previas y precauciones que se han de tomar durante el proceso de elaboración. Puntos críticos	169
7.3.- Fundamentos y factores principales que se han de tener en cuenta en el desarrollo y fabricación de pellets de mesalazina (Extens Release) por nebulización	172
7.4.- Protocolo de elaboración. Descripción y estudio.....	175
7.4.1. Formula centesimal en peso por pellet. Patente Eudracol.....	175
7.4.2. Características de la sala y condiciones ambientales	177
7.4.3. Método de fabricación y control de proceso	177
7.4.4. Controles a realizar en cada fase del proceso	178
7.4.5. Limpieza de la maquinaria	183
7.4.6. Rendimiento del proceso: Peso.....	183
7.4.7. Cambio de escala (Scale-up)	184
7.4.8. Principales problemas en el cambio de escala (Scale-UP) y como se pueden solucionar	186
7.5.- Almacenamiento.....	190
7.6.- Envasado- acondicionado. Muestreo durante el llenado y acondicionamiento de pellets.....	190
7.7.- Análisis del producto acabado (USP)	193
7.7.1. Métodos de identificación. Disolución y análisis del producto acabado (USP)	193
7.8.- Estudios de estabilidad del producto terminado.....	195
7.9.- Resumen y Consideraciones finales.....	196
8.- Anexos	198
Anexo 1.- Formulación de Eudragit RL 30D/RS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión.....	198

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Anexo 2.- Formulación de Eudragit FS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión.....	199
Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik	
Figura 1.- Pellet con doble capa según patente de Eudracol	
Figura 2.- Tracto gastrointestinal con valores típicos de pH	
Figura 3.- Tipos de Eudragit. Aplicaciones funcionales	
Figura 4.- Aplicación del tipo de Eudragit a nivel del pH	
Figura 5.- Estudio del perfil de disolución a distintos pH de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de EvoniK. PH 6.8	
Figura 6.- Estudio del perfil de disolución a distintos pH de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de EvoniK. PH 7.2	
Figura 7.- Efecto de Eudragit FS. Perfil de disolución 2h 0.1 N HCl seguido de fosfato buffer pH 7.5. La proporción de FS no afecta al perfil de disolución	
9.- Bibliografía	206

1.-Introducción

Se ha de recordar que como mínimo hace más de 40 años que es conocida y publicada en revistas los métodos/ preparación de obtención de pellets (microgranulos), de liberación modificada/sostenida. Se podrían citar una larga lista bibliográfica de estos procedimientos Como ejemplo, citaremos los trabajos del libro **Pharmaceutical Technology. Controlled Drug Release volume 2. Editors: James Wells and Michael H. Rubinstein 1967** y el de **.Badawi,A.A.,et al.,”Drug release from matrices made of polimers with reacting sites”, International journal of Pharmaceutics, 6,55-62,(1980)**

Dos de los productos más conocidos de microgránulos de liberación sostenida en colon es la mesalazina y el metilfenidato (ver descripción en el libro de “Formas Farmacéuticas Recubiertas” de esta misma colección editada por Ramos Salazar Macian) . Existen bastantes patentes mundiales de Mesalazina, en microgranuos recubiertos con diversos polímeros de liberación sostenida y liberación en colon. Entre las más conocidas son:

Mezavant 1200 mg, gastro-resistant, prolonged release tablets
Shire Pharmaceutical Contracts Ltd., Hampshire, United Kingdom
Mesalazine EU-procedure number: NL/H/0732/001/DC
Registration number in the Netherlands: RVG 33600
10 April 2008

Eudracol™ Patents (1) (de Evonik)

• EP 0 704 208 B1, US 5,644,011

Titles:

EP: Coating and binder compositions for pharmaceutical forms and pharmaceutical forms prepared therewith

US: Coating and binder for pharmaceutical agents

other countries: JP, CZ, MX, SK, HU, JP, IN

iry 2015

.EP 1 178 781 B1; US 6,632,454

Title:

Multilayer pharmaceutical product for release in the colon

other countries: JP, CZ, MX, SK, HU, JP, IN

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

expiry 2021

.EP 1 117 387 B1; US 6,878,387

Title:

Coated medicament forms with controlled active substance release

other countries: JP, CZ, MX, SK, HU, JP, IN

expiry 2019

Patente Europea: EP 1 470 819 A1 date of publication 27.10.2004

Aplicant: Ferring Pharmaceutical AS

Los principales productos del mercado son:

Pentasa: Pellets, prolonged release, 1g y 2g envasado en sobres. 50% se absorbe en colon. Indicado para inicio de remisión y mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa.

Salofalk: Pellets, delayed release, 500 mg y 1g envasado en sobres. 80% se absorbe en colon. Indicado para inicio de remisión y mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa.

Asacol: Comprimido lacado, 400 y 800 mg. Delayed release. Seguramente 80% se absorbe en colon.

MezavantT: Comprimido gastroresistente 1.2 g.. Delayed release + prolonged release. Liberación en colon. Aprobado en 2002.

El trabajo se fundamenta en el estudio y conocimiento de estas patentes y de los trabajos publicados por Evonik, los cuales han sido gentilmente facilitados, así como en la experiencia del autor en estos temas.

.

Se ha de tener en cuenta, que para solucionar los problemas que aparecen o pueden aparecer en determinada forma de dosificación, se ha de conocer las características de la sustancia activa y las fases de desarrollo de la forma de dosificación.

Por ello, creemos en primer lugar, oportuno, recordar las propiedades físicas de los pellets de una manera resumida. Posteriormente cuando apliquemos nuestros conocimientos a un producto determinado también tendremos de tener en cuenta las propiedades físicas y químicas de la sustancia activa o API (Active Pharmaceutical Ingredient), y de los polímeros que vamos a utilizar

2.- Características de los Pellets (microgranulos)

Los pellets son gránulos entre 0,5-2 mm de diámetro de forma esférica o semiesférica que pueden ser recubiertos o no, y se pueden dosificar en cápsulas y sobres monodosis o incluso pueden comprimirse.

Han tenido y tienen un gran éxito como formas de liberación modificada, ya que al tener la sustancia activa incorporada en multiparticulas (pellets), tienen la ventaja de aumentar la biodisponibilidad del principio activo, aumentando la superficie específica frente a comprimidos, y a que su dispersión en el tracto gastrointestinal y absorción puede ser más homogénea. Además las capas poliméricas que condicionan las

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

formas de dosificación denominadas “delayed release” y “sustained ó extense release”, tienen una mayor seguridad en conservar su impermeabilidad hasta el lugar prefijado para la liberación del principio activo.

Precisamente los Pellets en donde el principio se ha de liberar en el colon, (por ejemplo las patentes de mesalazina y metilfenidato) Se presentan en el mercado en forma de pellets con doble cubierta polimérica (una primera fase de liberación inmediata del principio activo y una segunda posterior que libera la sustancia activa a determinado nivel del colon). Los pellets se envasan dentro de cápsulas duras de glicerogelatina o en sobres de complejo de aluminio- aluminio. En el caso de mesalazina la dosis más común es la de 1000 mg por capsula Existen diversas técnicas de obtención de pellets. Las más utilizadas son: por nebulización en lecho fluido del principio activo sobre un núcleo inerte y por extrusión y posterior esferonización. En el caso de Mesalazina pellets se describe la elaboración mediante nebulización de los pellets en un aparato Wurster (a nivel de desarrollo e industrial)

3.- Actividad terapéutica. Farmacodinamia y Farmacocinética de Mesalazina/ Mesalamina

3.1 Actividad terapéutica y acción farmacológica

3.1.1. Uso y aplicaciones

Mesalamine/Mesalazina o 5-aminosalicilico (5-ASAs) ha sido utilizado durante años en el tratamiento de la inflamación del intestino IBD (inflammatory bowel disease).y aún es un producto de selección para esta enfermedad

La enfermedad de Crohn's y la colitis ulcerosa son disfunciones idiopáticas inflamatorias que afectan el tracto gastrointestinal y son conocidas con las siglas IBD. Estos dos desordenes/disfunciones están estrechamente relacionados, pero separados por distintos rasgos patológicos, incluyendo diferentes localizaciones afectadas, dentro del tracto gastrointestinal, histología de la zona inflamada distinta y varias complicaciones específicas de la enfermedad

La administración oral de **mesalamine** (como comprimidos retard o pellets de acción sostenida), es utilizada para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada. Además utilizada en forma de comprimidos de acción retardada se utilizan para mantener la remisión, mientras que las cápsulas (pellets) de acción sostenida se utilizan para **conseguir la remisión clínica** de la enfermedad en colitis ulcerosa activa moderada.

Su eficacia ha sido establecida en diversos estudios de los cuales escogemos dos estudios clínicos controlados frente a placebo (AHFS Drug Information 2006. Biblioteca Facultad de farmacia UB), utilizando la **forma de dosificación comprimidos de liberación /acción retardada**

El segundo estudio citado, fue randomizado, doble ciego, y duró 6 semanas. Los pacientes recibieron 4.8 g diarios ó placebo respectivamente. La reducción de la enfermedad fue del 74% frente al 26% en los que tomaron placebo. La mayor parte de los pacientes recibiendo mesalamine mostraron mayor/mejor mejoría que los que tomaron placebo en todos los síntomas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se ha de indicar que en los dos estudios, la remisión de la enfermedad se midió, por el aspecto "sigmoidoscópico" (índice de reducción sigmoideo)

La tendencia actual en el tratamiento de esta enfermedad es utilizar inmunosupresores, los cuales demuestran clínicamente que son más eficaces que los tratamientos que se utilizan y se han utilizado hasta la fecha. Sin embargo son productos potencialmente más tóxicos. Algunos de los productos comercializados son: Azanin de Tanabe Seiyaku, 6-mercaptopurina de Glaxo-SmithKline/teva's (Purinetol), Neoral, Sandimmune (cyclosporin -Novartis) y metotrexato. La mayoría son productos genéricos

Acción farmacológica

Efectos antiinflamatorios.

Mesalamine tiene una acción antiinflamatoria en el tracto gastrointestinal. Debido en parte a la complejidad de la respuesta antiinflamatoria los mecanismos de la respuesta exacta no han sido completamente elucidados, pero parece que varias acciones pueden contribuir a la actividad de esta sustancia en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y que la respuesta es mejor por acción local que por vía sistémica. A diferencia de los salicilatos, mesalamine no es metabolizada a salicílico por actividad farmacológica.

La acción farmacológica de inhibir la prostaglandinas y leukotrienos, de aquí su acción antiinflamatoria en el tracto gastrointestinal, no ha sido completamente elucidada.

Mesalamine puede inhibir la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasa (enzima que cataliza la formación de los endoperóxidos, precursores de la prostaglandina a partir del ácido araquidónico).

Se ha sugerido que bajas concentraciones de mesalamine pueden incrementar la formación de prostaglandinas a prostaglandinas, que tienen un efecto protector sobre la mucosa gastrointestinal. Se ha de tener en cuenta que los estudios no demuestran fehacientemente estos hechos.

Farmacocinética

Absorción. La sustancia activa es absorbida extensamente desde la parte proximal del tracto gastrointestinal. La administración oral de una dosis de 2.4 g de una forma de dosificación de liberación/acción retardada produce un pico medio de concentración de mesalamine de 1.27 mg /ml y al cabo de 6 horas se obtiene una concentración de 2.3 mg /ml para N-acetil-5-amino salicílico (producto de degradación de mesalamine)

La absorción de mesalamine por vía rectal es muy pobre, tanto en forma de enema o en supositorios. La absorción del enema depende , del tiempo de retención del fluido, del pH, del volumen del enema y del estado de enfermedad del paciente. La administración rectal de una dosis simple de 4 g de suspensión de mesalamine , en enema produce un pico de concentración de sustancia activa de 3-4 mg entre 3-6 horas. En forma de supositorios con una dosis de 500 mg muestra un valor medio de un 24% absorbido.

La velocidad de absorción por vía oral viene disminuida en presencia de alimentos.

Distribución. La administración rectal de mesalamine en adultos, en suspensión, se distribuye del recto al colon alcanzando el flexo esplénico, y posiblemente ascienda por el colon. El volumen aparente de distribución de mesalmina ha sido descrito de 0.2 L/Kg.

Asimismo se ha demostrado in Vitro que mesalamine se halla ligada a proteínas plasmáticas en un 44-55% y en un 80% el N-acetil-5 aminosalicílico.

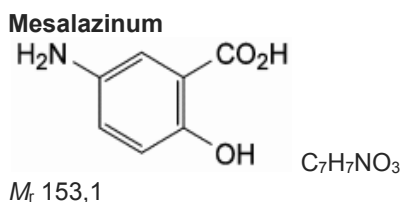
Eliminación. La mesalamine absorbida es rápidamente acetilada en el hígado y en la pared del colon. La sustancia en primer lugar es acetilada a N-acetil-5aminosalicílico Después de la administración oral de 500 mg (tres veces al día).la semivida de eliminación de mesalamine fue de 1.4 horas en humanos. No obstante a menores dosis

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

se encontró una disminución de la semivida, por lo que se cree que existe dosis-dependencia. Después de la administración rectal se recupera en orina un 13-16%, en forma de acetil- metabolito, en su mayor parte

4.- Procedimientos de análisis del principio activo. Mesalazina (Eur.Ph.)

Se ha de advertir al lector que es una copia-resumen de la Farmacopea Europa en español. Asimismo, vale la pena recordar que los métodos descritos en farmacopeas, se consideran validados y solo es necesario realizar una verificación (comprobación). También es de gran interés recordar, que la calidad del principio activo y de las materias primas (excipientes), condiciona la calidad del producto acabado



DEFINICIÓN

Ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico.

Contenido: del 98,5 por ciento al 101,0 por ciento (sustancia desecada).

CARACTERÍSTICAS

Aspecto: polvo, o cristales, casi blanco o gris claro o rosa claro.

Solubilidad: muy poco soluble en agua, prácticamente insoluble en etanol al 96 por ciento. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos y en ácido clorhídrico diluido.

IDENTIFICACIÓN

Primera identificación: B.

Segunda identificación: A, C.

- A. Disolver 50,0 mg de la sustancia a examinar en 10 ml de una disolución de 10,3 g/l de ácido clorhídrico R y diluir hasta 100,0 ml con el mismo ácido. Diluir 5,0 ml de esta disolución hasta 200,0 ml con una disolución de 10,3 g/l de ácido clorhídrico R. Examinada entre 210 nm y 250 nm (2.2.25), la disolución presenta un máximo de absorción a aproximadamente 230 nm. La absorbancia específica en el máximo es de 430 a 450.
- B. Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (2.2.24).
Preparación: pastillas.
Comparación: mesalazina SQR.
- C. Cromatografía en capa fina (2.2.27).
Disolución problema. Disolver 50 mg de la sustancia a examinar en 10 ml de una mezcla de volúmenes iguales de ácido acético glacial R y agua R y diluir hasta 20,0 ml con metanol R.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Disolución de referencia. Disolver 50 mg de mesalazina SQR en 10 ml de una mezcla de volúmenes iguales de ácido acético glacial R y agua R y diluir hasta 20,0 ml con metanol R.

Placa: un gel de sílice adecuado como sustancia de recubrimiento.

Fase móvil: ácido acético glacial R, metanol R, isobutil metil cetona R (10:40:50 V/V/V).

Aplicación: 5 µl.

Desarrollo: hasta una distancia de 10 cm.

Secado: al aire.

Detección: examinar con luz ultravioleta a 365 nm.

Resultados: la mancha principal del cromatograma obtenido con la disolución problema es similar en posición, color y tamaño a la mancha principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia.

ENSAYOS

Aspecto de la disolución. *Mantener las disoluciones a 40 °C durante la preparación y las medidas.* Disolver 0,5 g de la sustancia a examinar en ácido clorhídrico 1 M y diluir hasta 20 ml con el mismo ácido. La disolución es límpida (2.2.1). Medir inmediatamente la absorbancia (2.2.25) de la disolución a 440 nm y 650 nm. La absorbancia no es mayor que 0,15 a 440 nm ni que 0,10 a 650 nm.

Sustancias reductoras. Disolver 0,10 g de la sustancia a examinar en ácido clorhídrico diluido R y diluir hasta 25 ml con el mismo ácido. Añadir 0,2 ml de disolución de almidón R y 0,25 ml de iodo 0,01 M. Dejar en reposo durante 2 min. La disolución es azul o pardo-violeta.

Sustancias relacionadas. Cromatografía de líquidos (2.2.29). *Utilizar disoluciones y fases móviles recién preparadas.*

Disolución problema. Disolver 50,0 mg de la sustancia a examinar en la fase móvil A y diluir hasta 50,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de referencia (a). Diluir 1,0 ml de la disolución problema hasta 100,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de referencia (b). Disolver 5,0 mg de ácido 3-aminobenzoico R en la fase móvil A y diluir hasta 100,0 ml con la fase móvil A. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 25,0 ml con la disolución problema.

Disolución de referencia (c). Disolver 5,0 mg de ácido 3-aminobenzoico R en la fase móvil A y diluir hasta 100,0 ml con la fase móvil A. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 50,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de referencia (d). Disolver 10,0 mg de 3-aminofenol R en la fase móvil A y diluir hasta 100,0 ml con la fase móvil A. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 50,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de referencia (e). Disolver 5,0 mg de ácido 2,5-dihidroxibenzoico R en la fase móvil A y diluir hasta 100,0 ml con la fase móvil A. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 50,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de referencia (f). Disolver 15,0 mg de ácido salicílico R en la fase móvil A y diluir hasta 100,0 ml con la fase móvil A. Diluir 1,0 ml de esta disolución hasta 50,0 ml con la fase móvil A.

Disolución de un blanco. Fase móvil A.

Columna:

- tamaño: $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4,6$ mm,
 - fase estacionaria: gel de sílice octilsililada para cromatografía, desactivada para separación de compuestos básicos R esférico (5 µm).
- Fase móvil:*
- fase móvil A: disolver 2,2 g de ácido perclórico R y 1,0 g de ácido fosfórico R en agua R y diluir hasta 1000,0 ml con el mismo disolvente,
 - fase móvil B: disolver 1,7 g de ácido perclórico R y 1,0 g de ácido fosfórico R en acetónitrilo R y diluir hasta 1000,0 ml con el mismo disolvente,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Tiempo (min)	Fase móvil A (tanto por ciento V/V)	Fase móvil B (tanto por ciento V/V)
0 - 7	100	0
7 - 25	100 → 40	0 → 60
25 - 30	40 → 100	60 → 0
30 - 40	100	0

Caudal: 1,25 ml/min.

Detección: espectrofotómetro a 220 nm.

Inyección: 10 µl.

Retención relativa con referencia a la mesalazina (tiempo de retención = aproximadamente 5 min): impureza B = aproximadamente 0,8; impureza D = aproximadamente 1,2; impureza G = aproximadamente 3,1; impureza H = aproximadamente 3,9.

Idoneidad del sistema: disolución de referencia (b):

- *relación pico a valle:* como mínimo 1,5, donde H_p = altura por encima de la línea base del pico correspondiente a la impureza D y H_v = altura por encima de la línea base del punto más bajo de la curva que separa este pico del pico correspondiente a la mesalazina.

Límites:

- *impureza B:* como máximo el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (d) (0,2 por ciento),
- *impureza D:* como máximo el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (c) (0,1 por ciento),
- *impureza G:* como máximo el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (e) (0,1 por ciento),
- *impureza H:* como máximo el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (f) (0,3 por ciento),
- *cualquier otra impureza:* como máximo 0,1 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,1 por ciento),
- *totales:* como máximo el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (1,0 por ciento),
- *límite de exclusión:* 0,05 veces el área del pico principal del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (a) (0,05 por ciento). Ignorar los picos obtenidos con la disolución del blanco.

Caudal: 1,0 ml/min.

Detección: espectrofotómetro a 220 nm.

Inyección: 20 µl; inyectar la disolución problema y las disoluciones de referencia (b) y (c).

Retención relativa con referencia a la mesalazina (tiempo de retención = aproximadamente 9 min): impureza A = aproximadamente 0,5; impureza C = aproximadamente 0,9.

Idoneidad del sistema: disolución de referencia (c):

- *resolución:* como mínimo 3 entre los picos correspondientes a la impureza C y a la mesalazina.

Límites:

- *impureza A:* como máximo el área del pico correspondiente del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) (200 ppm),
- *impureza C:* como máximo 4 veces el área del pico correspondiente del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (b) (200 ppm).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Impureza K. Cromatografía de líquidos (2.2.29).

Disolución problema. Disolver 40,0 mg de la sustancia a examinar en la fase móvil y diluir hasta 20,0 ml con la fase móvil.

Disolución de referencia. Disolver 27,8 mg de *hidrocloruro de anilina R* en la fase móvil y diluir hasta 100,0 ml con la fase móvil. Diluir 0,20 ml de esta disolución hasta 20,0 ml con la fase móvil. Diluir 0,20 ml de esta disolución hasta 20,0 ml con la fase móvil.

Columna:

- *tamaño:* $l = 0,25$ m, $\varnothing = 4$ mm,
- *fase estacionaria:* *gel de sílice octadecilsililada para cromatografía R* esférico (5 μ m),
- *temperatura:* 40 °C.

Fase móvil: mezclar 15 volúmenes de *metanol R* y 85 volúmenes de una disolución que contenga 1,41 g/l de *dihidrogenofosfato de potasio R* y 0,47 g/l de *hidrogenofosfato de disodio dihidrato R* previamente ajustada a pH 8,0 con una disolución de 42 g/l de *hidróxido de sodio R*.

Caudal: 1,0 ml/min.

Detección: espectrofotómetro a 205 nm.

Inyección: 50 μ l.

Tiempo de retención: impureza K = aproximadamente 15 min.

Idoneidad del sistema: disolución de referencia:

- *relación señal-ruido:* como mínimo 10 para el pico principal.

Límite:

- *impureza K:* como máximo el área del pico correspondiente del cromatograma obtenido con la disolución de referencia (10 ppm).

VALORACIÓN

Disolver 50,0 mg de la sustancia a examinar en 100 ml de *agua R* hirviendo. Enfriar rápidamente hasta la temperatura ambiente y valorar con *hidróxido de sodio 0,1 M*, determinando el punto final potenciométricamente (2.2.20).

1 ml de *hidróxido de sodio 0,1 M* equivale a 15,31 mg de $C_7H_7NO_3$.

CONSERVACIÓN

En envase hermético, protegido de la luz.

5.- Estudio tecnológico de la formulación a estudiar. Pellets de Mesalazina obtenidos por nebulización sobre núcleos inertes

5.1.- -Estudios de Preformulación. Formas farmacéuticas sólidas de liberación sostenida/ continuada

Antes de empezar el estudio de la fabricación de pellets de formas de liberación sostenida se ha realizado un **estudio tecnológico previo del estado de conocimiento del tema**. En nuestro caso, revisamos los estudios de preformulación y trabajos editados en los libros de Formas Farmacéuticas Recubiertas y de "Tecnología Farmacéutica" editados por Ramon Salazar Macian, de esta misma colección

Se ha de recordar que en los estudios de preformulación se han de conocer las características físicas y químicas del principio activo, así como se han de realizar los estudios de compatibilidad entre los excipientes que normalmente se utilizaran en la formulación y el API (sustancia activa)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Según las características físicas y químicas del polímero/s utilizado/s el principio activo se liberará a un pH determinado del tracto gastrointestinal. Los parámetros más significativos de estos pellets de liberación sostenida de acuerdo con Farmacopea de Estados Unidos USA son:

Características fármaco técnicas.

Aspecto, color, olor. Tiempo de disgregación. Humedad, tamaño y uniformidad de masa

Características fisicoquímicas

-pH, contenido en principio activo y productos de degradación., uniformidad de contenido **y perfil de disolución**

En nuestro trabajo, paralelamente se estudiaron las principales patentes de mesalazina pellets, en donde pudimos conocer las formulaciones previas y excipientes que en ellas se utilizaban. Finalmente se escogió la patente de Evonik (Eudracor), como ejemplo a seguir

5.2.- Dominio de la técnica

Esta fase consiste en realizar una serie de pruebas con la maquinaria y los excipientes elegidos con el objetivo de estar familiarizado con el proceso de recubrimiento en las diferentes capas.

Los aparatos de elaboración de pellets por nebulización en lecho fluido que se utilizan más, son los de la firma Glatt GPCG y los de Huttlin, tipo Wurster.

Los ensayos que se realizaron experimentalmente en este trabajo según la patente se realizaron con un nebulizador Wurster, bottom spray

En este primer paso que se realiza a nivel de laboratorio, es aconsejable no utilizar principio activo, ya que a menudo tiene precios muy altos. Para poder realizar un seguimiento de las pruebas, y comprobar la efectividad de las diferentes capas, se coloca un colorante soluble a la solución o suspensión a nebulizar en lugar del API. Es una forma barata y sencilla para conocer el proceso y la comprobación de las capas poliméricas que se han colocado, mediante el análisis del colorante que se ha de liberar o no, en los ensayos de disolución de acuerdo con la USP. También es de interés para la adaptación de la formulación al equipo utilizar solamente la suspensión placebo, es decir sin principio activo y sin indicador (colorante). De esta manera se puede estudiar el rendimiento con el menor coste

El tipo de núcleo inerte que aconsejamos son **pellets de celulosa microcristalina, CELLETS 500. La experiencia demostró que utilizando núcleos de sacarosa eran muy frágiles y en el proceso de nebulización producían mucho polvo, sobre todo en las primeras capas, lo que obteníamos un rendimiento muy bajo en el proceso de nebulización**

Los pellets o núcleos inertes de celulosa, de este tipo, el 85% de ellos presentan una granulometría inferior a 600 micrómetros.:

La friabilidad de estos pellets es menor que los utilizados de sacarosa (inicialmente se utilizaba sacarosa en la patente de Evonik) con lo que provocan menos polvo durante los procesos de recubrimiento. Tienen el inconveniente que este núcleo no es

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

soluble en agua o en general en disoluciones acuosas lo que puede dificultar un poco al realizar los ensayos de perfil de disolución automáticos, al obturarse ocasionalmente los filtros

-Teniendo en cuenta el tamaño de pellet y la dosis a contener, **se ha de calcular en que cápsulas cabrán los pellets terminados**. Por otra parte también se estudian los pellets del mercado.(competidores o productos análogos), que nos darán idea del número de capsula (tamaño) utilizar según la dosis

Sin embargo hoy día hay la tendencia de utilizar sobres de aluminio / aluminio para el acondicionamiento primario de pellets, pues se asegura una mejor estabilidad del principio activo

5.2.1.- Descripción de un proceso filmógeno en lecho fluido. (Wurster bottom Spray)

Las actividades/ pasos a seguir son:

- 2.1. Comprobar que el equipo esté vacío y limpio
- 2.2. Comprobar que el sistema de pulverización está limpio y colocado correctamente en su lugar.
- 2.3. Precalear el equipo y comprobar el clima exterior (HR% a T°C) así como la humedad relativa del aire de entrada y salida del equipo
- 2.4. Cargar los núcleos en el contenedor
- 2.5. Cerrar el equipo. Se realiza hidráulicamente (a nivel industrial)
- 2.6. Poner en marcha el ventilador de extracción y regular todos los parámetros según guía de fabricación
- 2.7. Calentar los núcleos a la temperatura indicada en la guía (usualmente la temperatura del producto no pasa de 40°C y regular el caudal del aire
- 2.8. Pulverizar la solución o suspensión filmogena sobre los núcleos
 - Regular el caudal de la dispersión (velocidad de la bomba)
 - Regular la presión de pulverización
 - Controlar el ángulo de pulverización
- 2.9. Realizar control de los parámetros del proceso. Anotarlos cada quince minutos
 - La temperatura del aire del producto (sonda colocada en contacto con el producto), debe permanecer constante durante el proceso de sprayado, si todos los parámetros operatorios están bien regulados
 - Seguir el movimiento regular de los núcleos. Sacar muestras de proceso para observar la formación de la película y controlar la humedad de los núcleos in situ, mediante una balanza termo gravimétrica
- 2.10. Secado final al terminar la etapa de pulverización
- 2.11. Eventualmente enfriar, por debajo de 35°C, con aire seco para no humedecer los núcleos
- 2.12. Descargar el producto en contenedores de acero inoxidable tarados, de cierre hermético y etiquetados adecuadamente. La temperatura de la sala ha de estar climatizada inferior al 30%HR y a la temperatura de 22° C ± 2° C

**5.2.2.- Defectos que pueden aparecer en el proceso de recubrimiento.
Como evitarlo.**

1. Humedad de los núcleos
2. Rugosidad en la superficie de los núcleos (comprimidos, pellets)
3. Piel de naranja
4. Variaciones de color
5. Cracking o grieta de la película/film

6. Friabilidad de los núcleos

1.- Humedad de los núcleos

De estos defectos mencionados, el más importante es que los núcleos no se sequen adecuadamente durante el ciclo de pulverización y secado, ya que puede afectar muchísimo, pues si suben sobre mojados puede aparecer un apelmazamiento entre ellos y no se puede continuar, perdiéndose en la mayoría de estos casos el producto.

La solución es disminuir el nivel de pulverización y regulando el caudal de aire y/o aumentando la temperatura. También se puede aumentar el tiempo de secado.

2.-Rugosidad en la superficie de los núcleos (comprimidos, pellets)

El fenómeno denominado de spray-drying, es debido a un proceso de secado muy rápido, de manera que las gotículas no se adhieren correctamente sobre los núcleos, depositándose partículas de polímero seco sobre la superficie de estos, apareciendo un aspecto rugoso de los comprimidos y pellets.

Se puede remediar este defecto, aumentando el nivel de pulverización y disminuyendo la temperatura del aire de entrada. También se puede solucionar acercando las boquillas pulverizadoras a la superficie del lecho de los núcleos

3.- Piel de naranja

Aparece este fenómeno, cuando no se produce la coalescencia entre las gotículas depositadas sobre los núcleos, por lo que aparece en la superficie de los núcleos la característica piel de naranja.

El fenómeno se puede eliminar, con un nivel menor de secado, un acercamiento de las boquillas a la superficie. También una disminución de la viscosidad de la dispersión, puede mejorar el problema.

4.- Variaciones de color

La mayoría de las veces los colorantes o pigmentos están en suspensión en el líquido pelicular/filmógeno. Si el líquido no está en agitación continua, las fases insolubles pueden precipitar e incluso sedimentar, lo que provoca una variación de color de un lote a otro.

Por otro lado, si se exponen los núcleos durante el proceso a elevadas temperaturas, puede suceder una difusión del colorante y un mal reparto de este en la superficie del comprimido o pellet.

Puede aliviarse este defecto poniendo un difusor tal como la polivinilpirrolidona en una baja proporción que reparte homogéneamente el

color. Otras veces reduciendo la cantidad de plastificante se puede disminuir este defecto

5.- Cracking o grieta de la película/film

Es un defecto que aparece a menudo después de unas horas de haber terminado el proceso. Es un defecto de formulación.

Se acostumbra a solucionar añadiendo a la formulación un polímero de alto peso molecular o aumentando la cantidad de plastificante

6 Friabilidad de los núcleos

Análogamente a las formas convencionales, si los núcleos, no tienen suficiente dureza, en el proceso del recubrimiento, se erosionan durante el rodamiento, desprendiéndose polvo, lo que puede representar un bajo rendimiento de la operación.

En estos casos, es aconsejable, poner unas primeras capas, sobre los núcleos inertes de una dispersión gomosa de polvos, alrededor del 2% del peso de los núcleos. Pueden también utilizarse preparados comerciales, tales como un 2% -3% de Opadry y después continuar normalmente según la hoja de elaboración.

En Ph. Eur. se describe un aparato especial, para determinar la friabilidad de los gránulos y pellets, aunque indica que puede también utilizarse el método clásico del bombo rotatorio o "noria"

5.2.3. -Principales consideraciones en la utilización de Eudragit polímeros

Aconsejamos al lector leer también los temas 13 A (estudios de estabilidad de formas recubiertas) y 13 B (estudio de polímeros de Eudragit y su aplicación a la Industria farmacéutica) del libro editado por Ramon Salazar M. , "Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas"

Las membranas poliméricas más conocidas son las de Eudragit., derivadas del ácido acrílico y metacrílico Según el tipo de membrana puede ser pH independiente o no, de manera que el tecnólogo puede escoger el pH en donde se disuelva el polímero y se libere el principio activo, para obtener una máxima eficacia terapéutica. Existen diversos tipos de Eudragit – Evonik, que son recomendados por Evonik, según el perfil deseado de disolución. Como ejemplo podemos citar Eudragit RS y Eudragit RL y Eudragit NE30D

Otros polímeros, de gran seguridad y estabilidad, son los derivados de celulosos (etilcelulosa, acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa etc.)

+Hoy día se utilizan en su mayor parte derivados poliméricos hidrosolubles, conocidos por sus marcas comerciales con objeto de trabajar en las mejores condiciones climáticas para los operarios/as y expulsar menor contaminación orgánica a la atmósfera

En la aplicación de los polímeros de Eudragit, la nebulización de la membrana sobre los núcleos, se ha de hacer a temperaturas bajas, Según la casa Evonik, aconsejan que en el esprayado de la membrana, el producto no ha de alcanzar la temperatura de 29º, ya que en caso contrario, no se produce una coalescencia adecuada.

La capa de etilcelulosa, plastificada que se utiliza también en productos de ER (Extens Release), puede formar **una película flexible** y cubrir más homogéneamente

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

la superficie de la capa subyacente sobre la que se aplica, que si utilizamos solo etilcelulosa

La capa de etilcelulosa plastificada se puede obtener mediante la aplicación de una dispersión de etilcelulosa a la que se añade un plastificante, o bien se puede emplear una dispersión de etilcelulosa plastificada comercial, que ya contiene el plastificante. En el caso de emplear una dispersión de etilcelulosa ya plastificada, se puede utilizar el producto denominado SURELEASE de la compañía COLORCON, que consiste en una dispersión acuosa amoniacal, a pH alcalino, de etilcelulosa plastificada con triglicéridos de ácidos grasos de -cadena media y ácido oleico. Dicho producto se puede emplear -directamente o diluido con agua para la deposición de la capa de etilcelulosa sobre la capa protectora. Intermedia que protege el núcleo

La ventaja que tiene la etilcelulosa y derivados, sobre los Eudagit, es que no es necesario trabajar a temperaturas bajas durante la fase de esprayado. Por otra parte la membrana de etilcelulosa es pH independiente, lo que administrado el comprimido o los pellets, el principio activo se puede empezar liberar a partir del jugo gástrico de forma constante a través de la membrana durante el tracto gastrointestinal. Sin embargo en nuestro caso no es aconsejable utilizar etilcelulosa, ya que conviene abrir la ventana de la membrana interna a nivel del colon y a un pH 7.0-7.5

Siempre, durante el desarrollo, hemos de asegurar que haya un espesor mínimo de estas membranas sobre el núcleo y que durante la fase de curado a nivel industrial se mantenga la membrana entera. Por ello se ha de hacer una validación del proceso a nivel de planta piloto y a continuación un scale up a nivel industrial, para asegurar el proceso, en relación a sus parámetros críticos como son la dispersión (homogeneidad y espesor) de la membrana, así como el procedimiento del curado (envejecimiento de la membrana), que tiene por objeto asegurar que el perfil de disolución, sea constante, igual o bioequivalente, en cada uno de los lotes industriales que se fabriquen

5.2.4.- Estudios de estabilidad en formas de dosificación recubiertas.

Aplicación de la validación en cada fase

Se propone al estudiar el diseño, desarrollo y fabricación de una forma de dosificación recubierta, considerar en el proceso de validación, cada fase del proceso (producto intermedio), introducir el estudio de estabilidad acelerada del producto intermedio, de acuerdo con los resultados analíticos correspondientes de la fase.

De manera que se introduce en el estudio de la validación, la estabilidad de cada fase como una fase más dentro del desarrollo del proceso y por tanto se han de analizar cada una de las fases del diagrama funcional, poniendo el producto intermedio a los ensayos de estabilidad de acuerdo con las ICH.

Es decir, en el proceso validación de las formas sólidas, es conveniente realizar estos estudios paralelos para asegurar que el proceso sea estable en cada una de sus fases.

Lo que estamos aconsejando, es que se ha de utilizar el proceso de validación, como una actividad básica en el estudio de estabilidad de las formas de dosificación sólidas orales en general ya que podremos detectar más fácilmente los puntos críticos del proceso

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Si se trata de formas farmacéuticas recubiertas gastroresistentes y/o de Extens-Release es conveniente en el proceso de validación asegurar y normalizar el proceso de curado ya que es fundamental, para la estabilidad de la membrana/as ya que asegura que el perfil de disolución no varíe con el tiempo.-

5.2.5.- Porque el perfil de disolución del Principio Activo /API's en pellets recubiertos por membranas poliméricas de Eudragit puede ser igual antes y después del curado?

En primer lugar se ha de definir el proceso de curado y para que sirve?

Esta fase del proceso de recubrimiento, sirve para envejecer artificialmente la membrana, calentándola y secándola, con objeto de estabilizarla, lo que modifica el perfil de disolución inicial y queda estable durante el periodo de validez propuesto.

Por lo tanto la respuesta lógica correcta probablemente es la siguiente:

1.- Fundamentalmente porqué la membrana es incorrecta, lo cual puede ser debido:

a.) Tiene poco espesor.

El espesor según datos experimentales de diversos autores (R.Salazar entre ellos), ha de tener un mínimo de 10 micrómetros. Si es inferior puede suceder que el perfil sea de liberación rápida y no se vean las diferencias entre antes y después del "curing"

b) Presente poros.

En este caso a través de los microporos, se pierde el efecto del curado igualándose los perfiles de disolución de antes y después del curado.

Este caso, acostumbra a suceder cuando:

b.1.- la membrana es delgada, y debido a la erosión se producen grietas

b.2.- Durante el proceso, se enganchan entre si, los pellets y por tanto la membrana presentará poros e incluso grietas

c) El curado haya sido insuficiente.

Desde mi punto de vista para asegurar que el curado es correcto, al final de éste proceso, el aire de salida del aparato, ha de ser inferior al 10% HR . Esto no se podrá conseguir si el aire de entrada no es muy seco, también de este orden.

De esta manera, se consigue que los pellets, en esta fase tengan un contenido en agua muy bajo (preferiblemente por debajo del 1% y como máximo del 1,5%) y la membrana quede estabilizada, ya que los enlaces entre la membrana polimérica y las moléculas de agua son muy pequeños.

Dominado el proceso de producción, y conocidos los puntos críticos de cada fase, es cuando se pueden encontrar diferencias en el proceso de curado de las membranas. Los estudios de estabilidad, confirmarán la estabilidad de la membrana a través de la constancia en el perfil de disolución de los lotes

5.3. - Problemas de estabilidad en formas farmacéuticas recubiertas: Resumen de los estudios. Puntos críticos del diseño y del proceso

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En el desarrollo farmacéutico, se ha comentado que en cada una de las actividades y fases que realizamos ha de ir acompañada de los respectivos estudios de estabilidad, lo que nos asegura que aquel producto cuando salga al mercado farmacéutico, cumplirá con los atributos de Calidad, seguridad y eficacia

También el especialista ha de hacer un estudio del diseño de la forma de dosificación que va a emprender y estudiar el análisis de riesgos, en relación a cada uno de los componentes y a las distintas metodías que se intentan aplicar y en especial conocer a priori, los puntos críticos del proceso, en cada una de las fases.

Por tanto, es aconsejable siempre realizar un estudio bibliográfico de las características del API, y de la forma de dosificación que vamos a desarrollar. No hemos de olvidar en el estudio bibliográfico, conocer bien los productos paralelos que existen en el mercado y asimismo conocer las exigencias/normativas de las autoridades españolas y europeas, incluso de la FDA, en relación a la nueva forma de dosificación

Una de **las formas de dosificación más difíciles que tenemos para conservar la estabilidad, son aquellas, en la que intervienen polímeros**, en especial los parches transdérmicos y los polímeros que colocamos en los pellets y comprimidos para obtener productos de liberación modificada o de Extens release.

Por ello, y como decíamos en el párrafo anterior, se ha de validar el proceso y obtener en la fase correspondiente un producto intermedio que sea estable.

Se ha de recordar, que si no se normaliza adecuadamente el curado de la membrana, sea en un parche transdermico, comprimido o pellet recubierto de liberación modificada, nos encontraremos al cabo de poco tiempo, que el perfil de liberación del principio activo, habrá disminuido cuantitativamente y por tanto disminuirá la eficacia terapéutica del medicamento.

No se ha de olvidar, la inestabilidad, que puede provocar la temperatura durante la fase de nebulización, de un pellet, sobre el principio activo, (riqueza y productos de degradación) así como la humedad del producto terminado. En general, el control de humedad es básico seguirlo durante el control de proceso Se realiza, en una balanza temogravimétrica en donde se pueden aplicar distintos programas de tiempo y de temperatura. Normalmente se realiza un estudio paralelo, entre el método de control de humedad en el proceso y en el producto terminado. Los valores de humedad que se pueden aceptar para estas formas de dosificación son:

Control de proceso: < 1.5%

Producto terminado < 2%

Sin embargo, se recomienda, que el contenido de humedad, sea lo mas bajo posible.

En el control de humedad, se ha de tener la precaución, que se pulverice, el producto, en un mortero, pasar por un tamiz fino 0,1 mm y pesar el polvo en la misma balanza y esperar el tiempo previsto, a una temperatura determinada y a peso constante.

Es esencial tener validados todos los métodos analíticos que se utilicen en el control de proceso y producto terminado y sobre todo es esencial validar el personal.

La experiencia indica que más del 80% de los errores que se detectan en la industria farmacéutica son debidos a errores humanos

En el tema 20 del libro de Formas Farmacéuticas recubiertas pagina 681, Maria Angeles Muñoz detalla las normativas a seguir en el Desarrollo y estudios de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

estabilidad de las formas farmacéuticas recubiertas de liberación retardada y de liberación prolongada

6.- Estudios de la formulación elegida: Formulación definitiva

Una vez, realizadas las formulaciones previas, y obtenida la mejor formulación, en relación a la facilidad y rendimiento de la fabricación de los pellets y a la constancia de las especificaciones en los ensayos realizados (siguiendo normas ICH): contenido de principio activo, productos de degradación, humedad, pH, perfil de disolución y características físicas y organolépticas, abordamos los estudios de formulación definitiva. En primer lugar se llevan a cabo, a escala de laboratorio (1-5 kg) y posteriormente escala piloto e industrial. (mínimo 100 Kg)

Se ha de tener en cuenta, que estos estudios son fundamentales y que “no hay margen para el error” ya que han de confirmar la bondad de la formulación, en relación, a la estabilidad y biodisponibilidad, pues a partir de aquí se pueden empezar los ensayos clínicos necesarios para el registro a Sanidad de la especialidad en estudio y preparar los lotes de registro

7.- Método de fabricación. Ejemplo práctico

Se ha de advertir al lector que para detalles generales de funcionamiento de los equipos de pelletización, lea los capítulos 8 y 9 del libro de fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas, editado por Ramon Salazar Macian de esta misma colección “Apuntes sobre tecnología farmacéutica”

La secuencia de las actividades que estudiaremos será en principio la misma que ha de componer la documentación de un lote industrial de Mesalazina cápsulas.

7.1.- Consideraciones generales

Seguir las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de la Unión Europea (GMP's).

- Protección del personal en contacto directo con el producto: El personal utilizará gafas, guantes y mascarillas protectoras y llevará la cabeza cubierta. Asimismo se cambiará en el vestuario de bata y de zapatos, utilizando ropa especial para las zonas de elaboración y acondicionamiento primario.
- En el desarrollo farmacéutico una vez estudiado el dominio de la técnica, se han de elaborar los lotes de formulaciones previas con objeto de conseguir la mejor formulación que cumpla los objetivos del proyecto.
- **En la elaboración de los lotes tanto de formulaciones previas como de formulación final, se ha de tener en cuenta, sobre todo en un método de obtención de pellets multicapa, elaborar fase por fase, con el objetivo, de**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

conocer los parámetros de control de cada una de ellas y el rendimiento. Es decir en realidad, se ha de realizar unos ensayos de prevalidación de cada fase

Por lo tanto, al terminar cada fase, se hará el control de proceso pertinente Si el rendimiento de cada fase es inferior al 98% del teórico, se calculará el peso que falta para alcanzar el 100%. Se volverá a cargar la cesta del aparato y se continuará nebulizando.. Por ello **se ha de preparar la solución o suspensión a nebulizar en cada una de las fases con un exceso del 10%.para cubrir las pérdidas de producto durante la nebulización**

- Se ha de advertir que está metódica también la haremos en los lotes de scale-up de industrialización, hasta conocer perfectamente las pérdidas del proceso, en cuyo caso, en la guía de fabricación industrial, pondremos el exceso previsto por pérdidas en cada una de las fases
- Se ha de tener en cuenta, que generalmente el espesor de las capas poliméricas de Eudragit ha de ser superiores a 10 micrómetros (de 10-15 micrómetros) y en relación al aumento de peso en relación al núcleo inicial será del orden del 10% como mínimo
- **Se ha de poner a la entrada del equipo un desecador con objeto que el aire que entra en el, siempre tenga un contenido de humedad bajo del orden de 4-6 g por kg de aire**, ya que en la elaboración de estos pellets se ha de conseguir una humedad muy baja del orden inferior al 1,5% durante el proceso y inferior al 2% en el producto terminado
- Se ha de tener en cuenta **en el equipo secador nebulizador bottom spray el tamiz de acero inoxidable del fondo sea del orden de 0..25 mm, así como los poros de los filtros superiores** que conviene que sean también de mismo orden o inferior, con objeto que pase el aire fácilmente , pero no las partículas mayores ya que interesa que se escape poco polvo y que pueda reciclarse durante el ciclo de pulverización
- Antes de empezar se hará un control del clima exterior, de la sala de elaboración y del aire que entra y sale en el equipo en el equipo, por lo que se anotará en el protocolo de elaboración
- También es crítico el % de la dispersión de recubrimiento, la presión de atomización que se utilice, y el tiempo de pulverización y secado para que sea el adecuado y se sequen los pellets desde las capas inferiores y no se degrade al principio activo. Además existe el peligro que los pellets humedecidos se apelmacen y tengamos que retirar el lote
- **En la fase de desarrollo (nivel de escala de laboratorio) es conveniente conocer el rendimiento de cada paso/step, con objeto de ajustar los parámetros del proceso y poder conseguir un máximo rendimiento del producto y al mismo tiempo conocer el porcentaje de exceso que hemos de añadir, en especial del principio activo Este conocimiento es básico antes de realizar un**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

mínimo de tres lotes de validación para asegurar que los datos de los tres lotes son estadísticamente significativos.

- **Es lógico pensar que al realizar el Scale-up el escalado industrial se ha de realizar una prevalidación, en donde se ha de empezar por un control de chequeo: calibración de los aparatos de medida, cualificación de la maquinaria y validación del proceso, sin olvidar la validación de los proveedores de materias primas y de la formación de las personas que intervienen en el procesos y finalmente la prevalidación y validación del procedimiento de fabricación**

7.2.- Operaciones previas y precauciones que se han de tomar durante el proceso de elaboración. Puntos críticos

7.2.1.-Operaciones previas

7.2.1.1.- Preparación de la suspensión a pulverizar

Como regla general, los excipientes se prepararan, separadamente de la solución o dispersión del polímero y se vierten en la solución /dispersión del polímero paso a paso.

La **preparación de suspensiones** orgánicas o acuosas, para sprayar se preparan de la misma manera:

1°.- **Excipiente suspensión:** Verter el diluyente (en nuestro caso agua destilada) en un contenedor de acero inoxidable (en vaso de vidrio si es ensayo de laboratorio) y añadir los otros excipientes, incluyendo los plastificantes,(ejemplo talco, trietilcitrate) a medida que se homogeneiza mediante un Ultra Turrax durante 10 minutos

2°.-**Pesar el Eudragit liquido en otro contenedor** y añadir cualquier estabilizador que se requiera (solo en dispersiones acuosas)

3°.- **Spray suspensión:** Finalmente verter el excipiente suspensión en el Eudragit mientras se agita suavemente, con un agitador de hélice constantemente

4°.- **Filtrar el spray suspensión** a través de un filtro de acero inoxidable de 0.5 mm de luz

.- Contenido de sólidos

En general las formulaciones hidrodispersables deben tener un contenido en sólidos entre 15-25%, mientras que las formulaciones Eudragit E PO, se ajustan entre un 15-20%.

Mayor contenido en sólidos requiere un buen control del proceso del coating (recubrimiento), con el fin de garantizar una buena formación del film.

Las formulaciones orgánicas basadas en acetona, 2-propanol y etanol deben diluirse en un contenido en sólidos del 6-10%. Concentraciones mayores aumentan la viscosidad lo cual afectaría al proceso de coating (de formación de la membrana).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

7.2.1.2.- Aparatos de agitación y homogenización

Para la preparación de suspensiones a pulverizar, es recomendable, homogeneizar los excipientes con un sistema rotor/ stator por ejemplo, Ultra Turrax, Silverson y molinos coloidales) con el fin de desaglomerar y suspender los excipientes sólidos. Agitadores de hélice o parecidos, no dispersan suficiente las partículas, con lo que pueden aparecer superficies rugosas durante el proceso de recubrimiento (formación de una membrana) y en caso de llevar pigmentos sólidos, aparecen coloraciones heterogéneas en la superficie del producto.

Para prevenir la sedimentación en suspensiones a nebulizar, se debe agitar continuamente durante el proceso de coating (recubrimiento), con agitadores convencionales (hélice por ejemplo), evitando otros de mayor fuerza. **Se ha de procurar agitar suavemente para evitar la formación de espuma que dificulta en cualquier caso una buena dosificación al- pulverizar la suspensión y asimismo evita el coagulo de las dispersiones acuosas muy sensibles a las fuerzas de cizallamiento**

7.2.2.- Precauciones que se han de tomar durante el proceso

Son las siguientes:

- 1.- Estabilidad de la suspensión a pulverizar
- 2.- Temperatura del producto como parámetro principal en lecho fluido
- 3.- Velocidad de-pulverizado-
- 4.- Curado (curing). Tratamiento después del recubrimiento de la membrana (Post coating treatment))
- 5.- Medidas antitacking (antiaglomerantes)

1.- Estabilidad de la suspensión.

Preparada la suspensión a pulverizar, debe utilizarse dentro de las 24 horas, después de su preparación, especialmente en las suspensiones acuosas, donde existe el riesgo de una contaminación microbológica. No obstante, puede evaluarse más tiempo de almacenaje, en cada caso individual. Un riesgo adicional, en los sistemas acuosos poliméricos, al almacenarlos más tiempo, es que puede producirse una inestabilidad física, que produzca cambios en las propiedades físicas del coating –de la membrana de recubrimiento- y /o problemas de obstrucción en la pistola de pulverización durante el esprayado.

Asimismo, se ha de tener en cuenta la viscosidad y el pH, que pueden variar en parte debido a la posible degradación del principio activo, que muchas veces se coloca en la dispersión. Por lo tanto se aconseja estudiar la estabilidad física de la suspensión a pulverizar, con el fin de asegurar la estabilidad del recubrimiento. Otra posible solución, si se prepara el día anterior a su utilización, es aconsejable dejarla en la nevera.

2.- Temperatura del producto como parámetro principal en lecho fluido

La temperatura del producto recomendada en procesos acuosos de coating de polímeros de Eudragit es de 25-35^a y para procesos orgánicos entre 20-30^o C. Temperaturas más altas, especialmente en combinación de turbulencias, pueden aparecer defectos de pulverizado, debido a que las partículas incorporadas en el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

coating provocan aparición de microcanales y aumenta la permeabilidad de la membrana. Las formulaciones orgánicas en particular son más sensibles y no es aconsejable aumentar estas temperaturas.

No se ha de olvidar que la membrana ha de estar correctamente colocada, sin fisuras y que un defecto en la membrana provocara un perfil de disolución distinto y por tanto una disminución o anulación del efecto terapéutico deseado.

3.- Velocidad de-pulverizado

Se recomienda empezar el pulverizado a una velocidad más baja que durante el proceso, que puede durar hasta 60 minutos. Después de 60 minutos, y comprobados los controles, la velocidad de pulverizado puede incrementarse a la velocidad usual del proceso

Para muchos sustratos es útil, empezar a una velocidad del 75% de la velocidad de pulverizado usual, independientemente si el proceso responde a una formulación orgánica o acuosa.

Es de gran importancia que los núcleos no superen en este proceso inicial el 2%, del peso final y posteriormente terminada la fase de pulverizado y secado, el contenido en agua de los núcleos esté alrededor del 1,5%..

Demasiada velocidad de-pulverizado puede causar humedecimiento (overwetting), con tendencia a apelmazarse los núcleos, debido a que la membrana se vuelve gomosa.

Si realizamos un aumento de espesor de la capa (Thicker coating), por ejemplo una capa entérica, protegerá la humedad del núcleo, y en particular evitará que el solvente (agua) pueda salir fácilmente, por lo que el producto final será más estable.

Cuidado: cuando la temperatura del secado, sobrepasa la temperatura de transición pueden aparecer cambios perjudiciales en la membrana

4.- Curado (curing). Tratamiento después del recubrimiento de la membrana (Post coating treatment)

Significa la progresiva formación del flm (membrana), en dispersiones acuosas, después del recubrimiento (coating), debido a la coalescencia de las micelas poliméricas

Su duración está influenciada por el contenido de plastificante, temperatura y humedad relativa del entorno

Además. **Durante el proceso de coating es inadecuado trabajar con una presión de aire de atomización demasiado alta o a altas temperaturas (superior a 30° C), ya que pueden causar incompleta formación del film.**

Formulaciones entéricas de Eudragit, normalmente no muestran efectos de curado, así como las formulaciones de Eudragit E. **No es necesario realizarlo en dispersiones orgánicas**

Efectos típicos de curado aparecen en las formulaciones basadas en Eudragit RL/RS 30 D y Eudragit NE 30 D que se utilizan en formulaciones de liberación sostenida.

Para el curado de estas formulaciones deben aplicarse los siguientes métodos.

a) Secado convencional en bandejas

A 40° durante 24 horas para los tipos Eudragit RL / RS 30 D y 4 horas a 40° C para los tipos Eudragit NE 30 D. El tiempo de curado puede variar, según la fórmula utilizada

b) Secado en el proceso de curing en el equipo de coating

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La humedad relativa del proceso, temperatura y tiempo del proceso, tienen que ser evaluados y optimizados considerando el producto específico, el equipo utilizado y las condiciones ambientales.

Es un proceso delicado, encontrar las condiciones específicas de cada formulación, por lo que es aconsejable si hay dudas ponerse en contacto con personal técnico de Evonik Pharma polímeros.

Para el curado, después del coating (recubrimiento), de núcleos en sistemas de lecho fluido, se ha de realizar un tratamiento a 50° C durante 30 minutos y 10- 15% de la humedad relativa de salida (exhaust air). El control de la humedad del aire de entrada y salida del aparato se realiza mediante unas sondas de temperatura y humedad. Con este método se obtienen los mismos resultados que el método, de secado en bandejas

Con el fin de crear y mantener HR de 10-15% durante el secado, se ha de pulverizar agua sobre los núcleos. Para cada producto se ha de validar el proceso, con objeto de normalizar los tiempos con el perfil de disolución deseado

Cabe recordar que para los productos entéricos de Liberación Sostenida, la farmacopea americana da normas de liberación del principio activo

5.- Medidas antitacking (antiaglomerantes)

Es aconsejable, en la mayoría de las formulaciones, obtener un producto terminado lo más seco posible < 2% y proteger la membrana externa, con una fina capa protectora final de hidroxipropilmetilcelulosa, Aerosil, talco, etc.

Alternativamente, coatings finos acuosos, basados en la introducción de monoestearato de glicerilo, pueden producir similares efectos

7.3.- Fundamento y factores principales que hemos de tener en cuenta en el desarrollo y fabricación de pellets de Exten Release (liberación sostenida) por nebulización en lecho fluido

El pellet multicapa de liberación controlada/ sostenida de liberación en colon se caracteriza, porque comprende:

- **0.- un núcleo inerte de celulosa**
- **1º Capa: una primera capa activa que comprende entre el 65% y el 75% en peso del principio activo total de mesalazina, una sustancia filmógena-plastificante polivinilpirrolidona K 30 y polvos inertes (talco, o aerosil),**
2º Capa: Recubrimiento del núcleo-API, con un 5%-10% w/w EUDRAGIT® RS 30D and EUDRAGIT® RL 30D mezclados en la proporción(4:6)
- **3º Capa: una capa protectora, de la membrana, de opadry White o opadry clear y óxido de hierro que se utiliza como colorante**
- **4º Capa: una segunda capa activa de mesalazina que comprende entre el 25% y el 35% en peso del total. En el caso de la patente de Eudracol, en esta segunda capa de principio activo se nebuliza una suspensión entre un 10-20% p/p de Eudragit FS 300c mezclado con un 15-20% de HPMC (hidroxipropil metilcelulosa)**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

5ºCapa: Cubierta externa inerte

A elección se puede añadir una cubierta externa, protectora de la membrana con Opadry White, Instacoat (HPMC) u otros productos similares.

6º.- Estabilización de la membrana. “Curing”

0.- Núcleo inerte.

Por núcleo inerte se entiende un núcleo química y farmacéuticamente inerte que no interaccione con la mesalazina y no afecte a su estabilidad en la formulación.

El núcleo inerte puede estar constituido por cualquiera de los materiales que conoce el experto en la materia, como son por ejemplo: la sacarosa, el almidón, la celulosa microcristalina, o mezclas de ellos. Preferiblemente se emplea la celulosa microcristalina.

De forma preferida, los núcleos inertes que se pueden emplear para realizar la invención tienen un diámetro comprendido entre 700 y 1000 micras.

La celulosa microcristalina se encuentra disponible en el mercado en forma de distintas fracciones según la granulometría de las partículas, por ejemplo, bajo la denominación CELLETS, comercializada por la empresa PHARMATRANS SANAQ.

Un ejemplo de la misma es el producto CELLETS 700 cuyas partículas de celulosa microcristalina tienen un diámetro entre 700 y 1000 micras, con la particularidad de que como mínimo el 96% de las partículas cumplen la especificación.

Se ha de comprobar la disminución del peso por erosión a causa del calentamiento de los núcleos, inertes, **durante 10 minutos, antes de añadir la suspensión de mesalazina** y por pérdida de humedad, ya que puede disminuir el peso en un 2% y la cantidad de pellets a recubrir sería de 980 g . Por ello es aconsejable poner el exceso en peso de pellets inertes que sabemos que se pierde en la operación de secado de estos pellets.

Otra opción es, no secar los núcleos, cuando se domina bien el proceso o los núcleos tienen una humedad alrededor del 2% (2% +_ 0,1) -

1ª Capa activa.

Sobre el núcleo inerte se deposita una primera capa activa que comprende una parte de mesalazina,, una sustancia filmógena plastificante y polvos

El **principio activo** presente en la primera capa está comprendido entre el 65% y el 75% en peso del total de mesalazina presente en el pellet, preferiblemente alrededor del 70% en peso.

En la patente de Eudracol, la sustancia plastificante empleada es la

polivinilpirrolidona K 30.y polvos de aerosil 200 o talco para ir engrosando el pellet

La **cantidad de sustancia filmógena** presente en esta capa es el requerido para obtener un recubrimiento completo del núcleo inerte. Por lo general, **resulta suficiente emplear entre 5 y 7 g de sustancia filmógena por cada 100 g de núcleos inertes**

2ºCapa: Recubrimiento del núcleo-API, con Eudragit RS 30D y Eudragit RL30D

La sustancia filmógena empleada es **de un 5%-10% w/w EUDRAGIT® RS 30D and EUDRAGIT® RL 30D mezclados en la proporción(4:6) en el caso de la patente de Eudracol**

..

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El contenido de plastificante puede estar comprendido entre el 3% y el 30% en peso, y más típicamente entre el 10% y el 25 % en peso sobre el peso de sustancia filmógena.

La capa de Eudragit RS 30D- Eusagit RL 30D plastificada cumple la función de regular la liberación de la **mesalazina** permitiendo que la mayor parte del principio activo se libere de forma sostenida a lo largo de 12 horas.

La capa d Eudragit RS/RL30D- está plastificada para que pueda formar una película flexible y cubrir más homogéneamente la superficie de la capa subyacente sobre la que se aplica.

Esta capa plastificada se puede obtener mediante la aplicación de una dispersión de los Eudragit RS/RL30D a la que se añade un plastificante.(trietilcitrate) y talco

3ª-Capa protectora inerte

La capa protectora ejerce puramente la protectora de la membrana a la erosión.

Asegura que la membrana no se deteriore durante el proceso posterior. Comprende una sustancia filmógena y un plastificante.

La cantidad de sustancia filmógena y plastificante presentes en esta capa protectora es la necesaria para recubrir completamente la primera capa activa. **Por lo general, se pueden aplicar entre 2 y 3 g de capa protectora por cada 100 g de núcleos inertes.**

Preferiblemente la sustancia filmógena es hidroxipropilmetilcelulosa, y el plastificante es una mezcla de polietilenglicol 400 y polietilenglicol 6000.

Como fuente de sustancia filmógena y plastificantes se puede emplear también el producto comercial formulado denominado OPADRY CLEAR, ya mencionado anteriormente.

4º Capa: Sobre la capa protectora se aplica una **segunda capa de mesalazina** que contiene una proporción menor de principio activo para ser liberado de forma inmediata, es decir, antes de la primera hora después de la administración.

La segunda capa de mesalazina comprende: **la mesalazina**, una sustancia filmógena y un plastificante. Aquí se utiliza como sustancia filmogena Eudragit FS 30 D y plastificante gliceril monoestearato (GMS). A menudo se pone talco en la suspensión que actua como antichoque entre las particulas (pellets)

El contenido de **mesalazina** presente en esta segunda capa activa está comprendido entre el 25 y el 35% en peso respecto del peso total de mesalazina presente en el pellet, preferiblemente alrededor del 30% en peso.

5º Capa: Cubierta externa

El pellet multicapas terminado, es aconsejable que este provisto de una cubierta externa que lo proteja de las erosiones durante los procesos de producción y dosificación. Dicha cubierta externa comprende una sustancia filmógena, pigmentos y, un plastificante.

El dióxido de titanio es el pigmento preferido, y se adhiere sobre la segunda capa de mesalazina mediante el empleo de una sustancia filmógena combinada con plastificantes, resultando preferido el empleo del producto OPADRY WHITE, comercializado por la empresa COLORCON, que consiste en una formulación de hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 400, polietilenglicol 6000 y dióxido de titanio.

6º.- Estabilización de la membrana “Curing”

Una vez finalizada la aplicación de todas las capas, los pellets se mantienen en una bandeja en una estufa de aire seco, al menos 24 horas a una temperatura de 40°C,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

con el fin de favorecer la coalescencia de la capa de Eudragit y la consolidación de las distintas capas del pellet. De este modo se obtienen pellets con la membrana estabilizada, con lo que en el tiempo y en condiciones normales de almacenamiento no varía el Perfil de Disolución., y por consiguiente es constante la biodisponibilidad y consiguiente eficacia terapéutica-
Otras veces el "curing" se realiza en el mismo aparato nebulizador con aire seco, con la presión suficiente para elevar los pellets durante 30 minutos a 50°C

7°.- Almacenamiento

.Los pellets una vez terminados, se toman muestras según tablas Militar estándar y se almacenan en contenedores de polietileno de alta densidad, poniendo en su interior bolsitas de 100 g de silicagel recién regenerado. Normalmente se colocan 2 bolsas por cada 5 kg de peso aproximadamente.

Se pueden almacenar en una sala a la temperatura inferior o igual a 25° C. Si son pellets de fases intermedias es mejor almacenarlos en cámara climática a 4° C. Se ha de tener la precaución antes de abrir el contenedor fuera de la nevera, que adquiera la temperatura ambiente de la sala, ya que puede existir el peligro de que cojan humedad.

7.4. Protocolo de elaboración. Descripción y estudio

En la guía de fabricación, se resumen en forma secuencial todas las actividades a desarrollar. A medida que se van efectuando cada una de las actividades y/o operaciones, ha de haber la firma de dos personas, que aseguran que la operación efectuada es correcta y que se ha comprobado. Si el método de fabricación está informatizado, las comprobaciones de todos los pasos estarán en el programa del ordenador

En cada una de las actividades que se desarrollan en un proceso, sea a escala de laboratorio como a escala industrial ha de existir un Procedimiento Normalizado de trabajo, en donde de una manera secuencial se detallan todos los movimientos a realizar y controlar por los operarios responsables del proceso.

En síntesis, el método de fabricación es el siguiente:

Se ha de advertir, que se escriben las formulas de cada fase para cien gramos en peso de pellets, de la fase anterior. De esta manera se ha de proceder en las fases de prevalidación y validación a nivel de laboratorio e industrial para asegurar que el proceso sea correcto. Posteriormente transcribir a nivel de laboratorio y industrial los kg que deseemos fabricar. Se intenta que la metódica descrita sirva al lector para ensayar pocos kilogramos a nivel de laboratorio (1 a 5 Kg) y posteriormente elaborar a nivel industrial (100-200 kg), teniendo en cuenta las proporciones con las medidas del aparato que utilizemos en el cambio de Escala

Protocolo de elaboración

7.4.1. Formula centesimal % en peso por pellet. Patente Eudracol

Primera capa

NPS (355-500 µ)	24.85
Mesalamine	48.22 (se coloca el 75% en la primera capa= 36.165 g)
PVP K-30	0.99

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Aerosil	0.50	
Binder (PVP)	1.09	
Agua purificada c.s.p.		
Peso primera capa activa		75.65 g

Segunda capa

Eudragit RS 30D (4)	1.51 (calculado en producto seco)	
Eudragit RL 30D (6)	2.27 (calculado en producto seco)	
Talc (50%)	1.89	
Triethyl citrato (20%)	0.76	
Agua purificada c.s.p.		
Peso segunda capa		
Capa recubrimiento del núcleo API con Eudragit RS/RL		80,62 g

Nota: Según el efecto Extens Release deseado se puede modificar la proporción entre Eudragit RS/RL, ya que entonces varía el tiempo de liberación en colon. Asimismo pueden variar las proporciones de talco que actúa como anti-choque y el TEC (triethylcitrato) como plastificante. En parte se deberá al grosor de la membrana y al tamaño del lote

Ver en anexo 1 una formulación de Eudragit RL 30D/RS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión

Tercera capa

Instacoat Aqua (HPMC)	8.21	
yellow iron oxide 0.5%	0.04	
Agua purificada c.s.p.		
Peso con la capa protectora inerte de la membrana de Eudragit		90.33

Cuarta capa (En esta capa se coloca el 25% del total de mesalazina)

Eudragit FS 30D	9.03 (Calculado en producto seco)	
GMS (5%)	0.45	
Tween 80 (2%)	0.18	
Agua purificada c.s.p.		
Peso teórico total con la capa de Eudragit FS 30D		100,0 g

Otras formulaciones, en lugar del GMS (glicerilmonoesterato) y Tween 80, se pone, triethylcitrato y talco. Las dos formulaciones se contemplan en las patentes de Eudracol. Asimismo pueden cambiar las proporciones de polímero y de los otros componentes. Dependerá del espesor que demos a la membrana y también de los kg de pellets que hemos de trabajar. En definitiva del tamaño del lote

Ver en anexo 2 una formulación de Eudragit FS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión

Nota. En esta formulación centesimal se detallan los componentes del pellet terminado. En la práctica se ha de tener en cuenta, que en la capa de Eudragit FS 30 D se coloca el 25% de mesalazina, que será de liberación inmediata, y el 75% se coloca en la primera capa activa que será la de liberación sostenida.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

De tal manera que cada 2,074 g de microgranulos (pellets) han de contener 1.0 g de mesalazina (dosis terapéutica usualmente utilizada)

7.4.2. Características de la sala y condiciones ambientales

1. **Antes de empezar se ha de calcular la humedad ambiental de la sala, que ha de ser del orden del 30%HR.**
2. **Asimismo controlar la humedad del aire seco que entra en el secador pulverizador Wurster o Huttlin. El aire exterior ha de pasar por el Wurter ha de tener un sistema secador-deshumidificador eficiente que regule la humedad del aire exterior y siempre se trabaje con una HR controlada. Ha de ser del orden 4-6 g/kg de aire**
3. **Dentro del aparato nebulizador ha de haber una sonda de humedad para saber la humedad de los pellets durante el proceso y otra sonda de humedad a la salida del nebulizador**

Controlada las humedades, se anotan en la hoja de fabricación.

4. **Check list de la puesta en marcha**

Antes de empezar el proceso/método de elaboración, se ha de realizar un chequeo para asegurar la fiabilidad del proceso

- 4.1. Comprobar que las materias primas/producto intermedio y la documentación que llegan a la zona/sala de elaboración son las correctas. Hoy día se comprueban las etiquetas de código de barras con un lápiz lector.
- 4.2. Limpieza de la maquinaria principal y auxiliar:
 - 4.3 *Comprobar que existen las etiquetas verdes que están adheridas a la maquinaria limpia e inspeccionar el estado de limpieza interior y exterior.*
Arrancar las etiquetas y guardarlas junto con la documentación del lote. En estas etiquetas ha **de constar el producto elaborado anteriormente con el número de lote y la fecha de caducidad de la limpieza.**
- 4.4. Comprobar la limpieza de la sala y que no existe ninguna materia prima, caja, etc., ajena al lote del producto a elaborar.
- 4.5. Funcionamiento y regulación de la maquinaria principal y auxiliar:
Comprobar, a través del PLC, que funciona correctamente toda la maquinaria, principal y auxiliar del proceso.

Firma y nombre del responsable	Firma y nombre del operario
Fecha:	Fecha:

7.4.3. Método de fabricación y control de proceso

El proceso está controlado por un PLC (Program Logic Control), que de manera automática da las órdenes de trabajo a los diferentes elementos reguladores (presión, temperatura, tiempo, etc.)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se ha de advertir, que la formula centesimal en peso que anotamos, es la teórica, aunque la descripción del método de fabricación, puede servir para nivel industrial y de laboratorio. Sin embargo siempre tendremos que realizar unos ensayos previos para normalizar las cantidades a utilizar en cada fase y los parámetros de control durante el proceso

Nota importante:

Durante todo el proceso industrial de nebulización se ha de programar agitar los filtros cada 6 segundos, seguido de una pausa de 120 segundos. Es decir durante la pausa humedecemos los núcleos mediante pulverización y en el periodo de agitación de los filtros, se para la nebulización. De esta manera , el polvo que se forma y está en suspensión en la parte superior de los filtros cae y se puede adherir a las capas de cebolla que se van formando sobre los núcleos y se favorece la formación homogénea de ellos, así como un mejor rendimiento del proceso

Fase inicial. Cargar automáticamente los núcleos inertes en el secador Wurster o Huttlin botoom spray (Nivel industrial)

Calentar los núcleos inertes a 50° C y secar durante 10 minutos, con objeto de alcanzar una humedad mínima inferior al 2%. Tomar muestras y comprobar la humedad con balanza IR o halógena.. Esta operación puede eliminarse si la humedad de los núcleos es inferior al 2%

Fase 1. Recubrir los núcleos inertes con una primera capa activa

Formula centesimal	100 g	Para 100 Kg
NPS (355-500 µ)	24.85	
Mesalamine	36,17	
PVP K-30	0.99	
Aerosil	0.50	
Binder (PVP)	1,09	
Agua purificada csp.		

- Pulverizar la dispersión acuosa con el principio activo sobre los gránulos inertes (pellets)

Pulverizar la dispersión acuosa interna con el principio activo sobre los gránulos inertes (T^a entrada aire 60-65°C y T^a de salida 40°C). La temperatura del producto no ha de superar los 40° C,.

La dispersión /suspensión acuosa preparada anteriormente, contiene un 25-30% en sólidos, que incorporan entre el 65% y el 75% en peso de la mesalazina total, la Polivinil pirrolidona K30 y los polvos de aerosil 200

Secar con aire caliente a 50° C. hasta que la humedad de los pellets sea inferior o igual al 1.5% La temperatura del producto no ha de pasar de 40°C

Tomar muestras para realizar el control de proceso (ver control de proceso 7.4.4). Esta operación se realiza, sin parar el funcionamiento, mediante una sonda que se introduce desde el exterior. Las muestras se colocan en frasquitos de vidrio secos y bien cerrados y se determina la humedad "on line" en pocos minutos

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Fase.1.1.- Descargar y tamizar los pellets, para eliminar el polvo y los pellets irregulares.-

Descargar automáticamente los pellets del secador-nebulizador .Tamizar los pellets, para eliminar el polvo y los pellets irregulares por tamiz de 1mm y 0,6 mm de luz quedando retenidos los pellets correctos entre estos dos tamices que equivalen a 850 um y 600 um Pesar los pellets buenos y anotar el rendimiento

Rendimiento.: A partir del peso del rendimiento se calcularán los pesos reales de los componentes que hemos de añadir para formar las otras capas

Fase.1.2.- Limpiar boquillas y circuito de pulverización

Es conveniente limpiar las boquillas al terminar cada paso, para evitar que se obturen en el paso posterior

Fase 2. Aplicar capa de recubrimiento núcleo-API con Eudragit RS/RL

Se prepara una dispersión al 5%-10% w/w EUDRAGIT® RS 30D and EUDRAGIT® RL30D en la proporción 4:6 y se nebuliza a baja temperatura (10-20°C) sobre los pellets que han de estar inferior a 30°C, con objeto que haya una perfecta coalescencia de las gotículas y se forma bien la membrana. Secar al final durante 15 minutos a 50°C, que sirve también como un envejecimiento preliminar de la membrana (Curing)

Cuando en la fase de desarrollo e industrial se ha validado el proceso, no es necesario, vaciar los pellets para comprobar el rendimiento y el perfil de disolución .Sin embargo en cada fase del proceso se han de realizar controles que se detallan en el apartado 7.4.4

La formula centesimal para cada 100 g de pellets de la fase anterior es:

Eudragit RS 30D (4)	2.0 g (Contenido en sólido)
Eudragit RL 30D (6)	6.0 g (contenido en sólido)
Talc	2.5 g
Trietil Citrato	1.0 g
Agua purificada csp.	

Se prepara una suspensión al 20%

Como ejemplo citamos los **parámetros** del proceso

Diámetros de las boquilla /s	1.2 mm
Tubo de silicona diámetro interno	.2.0 mm
Temperatura del aire seco de entrada	42°C (35-50°C)
Temperatura del producto (pellets)	26°C (25-30°C)
Temperatura de salía del aire	25-30°C
Presión del aire atomizado	1.5 bar inicial – 2.0 final.
Velocidad de nebulización	8-12 g/min/kg
Agitación de los filtros	5 segundos
Pausa de los filtros	45 segundos

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Nota: Se ha de observar que son datos aproximados. Siempre a nivel de laboratorio y en la fase de Start-Up se tendrá que hacer uno o varios ensayo/s placebo con colorante en lugar de API. para asegurar los parámetros del proceso

Fase 3 . Depositar una capa inerte de protección sobre la membrana de Eudragit RS/RL

Para proteger la membrana de Eudragit RS/RL, que es esencial en la liberación sostenida, se propone una capa formada de HPMC (Instacoat Aqua), de manera que el aumento de peso entre la capa anterior protectora y la cantidad depositada (peso seco), sea del orden aproximado entre el 12-14% de aumento También se puede utilizar Opadry White como formador de la capa protectora. En la patente también añaden óxido de hierro como colorante. Tomar muestras para control de proceso

Formula centesimal para 100 g de peso de la fase anterior

Instacoat Aqua (HPMC)	8.21
yellow iron oxide 0.5%	0.04
Agua purificada c.s.p.	

Fase 4. Aplicar una segunda capa activa que comprende entre el 25% y el 35% en peso del mesalazina total, polímero de Eudragit FS 30 D. una sustancia filmógena y un plastificante

Antes de aplicar esta capa , secar a 40° C durante 15 minutos, controlando la humedad de los pellets

La formula centesimal para cada 100 g de pellets de la fase anterior es:

Mesalazina	12.055 g
Eudragit FS 30D	10.0 g (contenido seco)
GMS 5% (Gliceril monoesterato)	0.50 g
Tween 80	0.20 g
HPMC	15.00
Agua purificada csp.	

Se prepara una suspensión conteniendo 15% en peso HPMC y se añaden los otros ingredientes de la formula. Esta suspensión se homogeneiza y se pulveriza sobre los núcleos de la fase anterior. y se nebuliza a baja temperatura (10-20°C) sobre los pellets que han de estar inferior a 30°C, con objeto que haya una perfecta coalescencia de las gotículas y se forme bien la membrana. Secar al final durante 15 minutos a 50°C, que sirve también como un envejecimiento preliminar de la membrana (Curing).

El procedimiento, es análogo al que se realiza en la fase 2, en donde se hace el recubrimiento con Eudragit RS/RL en donde se toman las mismas precauciones

Como ejemplo citamos los **parámetros** del proceso

Diámetros de las boquilla /s	1.2 mm
Tubo de silicona diámetro interno	2.0 mm
Temperatura del aire seco de entrada	42°C (35-50°C)
Temperatura del producto (pellets)	26°C (25-30°C)
Temperatura de salida del aire	25-30°C
Presión del aire atomizado	1.8 bar inicial – 2.0 final.
Velocidad de nebulización	10- 15 g/min/kg
Agitación de los filtros	5 segundos

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Pausa de los filtros 30 segundos

Nota: Se ha de observar que son datos aproximados Siempre a nivel de laboratorio y en la fase de Start –Up se tendrá que hacer uno o varios ensayos placebo con colorante en lugar de API

Antes de pasar a la fase siguiente tomar muestra para control de proceso

La formula final Centesimal teórica por pellet es la siguiente.

NPS (365- 500 um)	23.89
Mesalazina	48.22
PVP K-30	0.96
Aerosil	0.47
Binder 6% (PVP)	1.27
Eudragit RS 300 (4)	1.45
Eudragit RL 300 (6)	2.17
Talco (50%)	1.81
TEC (20%)	0.72
Instacoat Aqua	11.78
Yellow iron oxide	0.06
Eudragit FS 30 D	9.03
GMS (5%)	0.45
Tween 80 (2%)	0.18
Peso total.....	100.00

Fase 5.- Recubrir los pellets con una cubierta externa inerte (La colocación de esta capa es eventual)

Se recubre el pellet formado en las etapas anteriores con una cubierta externa .de opadry White. Normalmente representa un aumento del 2-3% respecto al peso de capa anterior. Secar durante 30 minutos a 40° C, comprobándola humedad del aire de entrada al aparato y salida así como la humedad final de los pellets .Tomar muestras para control de proceso

Fase 6.- Estabilización de la membrana “Curing”

A nivel industrial el curing se realiza en el mismo aparato nebulizador con aire a 60-65°C, y poca presión pero suficiente para que floten los pellets hasta alcanzar la temperatura de 50°C y a partir de aquí calentar los pellets durante 30 minutos a 50°C . *Se ha de resaltar, que el proceso de “curing” (estabilización o envejecimiento de la membrana) es un proceso básico en la validación del proceso de fabricación de pellets de liberación controlada o modificada y se ha de considerar como un punto o fase crítica del proceso.*

Ejemplo del proceso de curing (curado)

Temperatura del aire de entrada	inicial 20° C – 50°C-55°C
Volumen de aire seco	1.2-1.7 m3/min/kg
Temperatura del aire de salida	30-50°C
Temperatura del producto	45-50°C
Humedad del aire de salida	10-15% HR
Velocidad de agua de nebulización	240 ml/kg

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Tiempo de nebulización 30 min (a 50°C)

Nota: Nota: Se ha de observar que son datos aproximados para 1-2 kg de pellets iniciales Siempre y en la fase de Start –Up se tendrá que hacer un ensayo placebo con colorante en lugar de API, para asegurar los parámetros del proceso

Al final de cada fase durante la prevalidación y validación a escala de laboratorio, e industrial comprobaremos los kilogramos que hemos añadido y los que tenemos con objeto de saber lo que hemos perdido por erosión y por evaporación de la humedad..Por consiguiente se parará el equipo al terminar cada una de las fases y se recogerán los pellets, pasándolos por un tamiz manual o industrial de 1 mm y 0.6 mm para eliminar el polvo

Posteriormente, después que el proceso está validado, solamente se sacaran los pellets en el caso

que se ponga una capa para endurecer los pellets, con objeto de disminuir la erosión y comprobar

el peso, antes de iniciar el proceso de recubrimiento.

Sin embargo, algunos autores recomiendan, siempre, parar el funcionamiento en la fase 1ª y sacar

el polvo. Después de tamizar y pesar los pellets, se vuelven a la maquina Wurster bottom spray y

se continua hasta terminar todo el proceso

Controles a realizar en cada una de las fases

Fase1.- controles de proceso

1 a- controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebuliza

Validación: pH, densidad, viscosidad, flujo, tamaño partículas

Rutinario: PH

1b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa

Validación: Humedad, pH, contenido API, aspecto, granulometría, productos de degradación

Rutinario: humedad

Fase 2.- Controles de roceso

2.a.-Validación: pH, densidad y viscosidad, flujo, tamaño partículas

Rutinario: pH

2.b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa

Validación: Perfil de disolución, pH, humedad, contenido API, granulometría, aspecto, productos degradación

Rutinario: humedad, aspecto, microscopio para observar la membrana si la membrana es homogénea o presenta poros

Fase 3 . Controles de proceso

3a.- controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar

Validación: pH, densidad y viscosidad, flujo, tamaño partículas

Rutinario: pH:

3b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Validación: pH, humedad, contenido API, aspecto, granulometría, productos degradación

Rutinario: Humedad, aspecto

Fase 4.- Controles de proceso

4a- controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar

Validación: pH, densidad, viscosidad, flujo, tamaño partículas

Rutinario: PH

4b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa

Validación: Perfil de disolución, pH, humedad, contenido API,, granulometría, aspecto, productos de degradación

Rutinario: Humedad, aspecto.

Fase 5.- Controles de proceso

5a .- controles a realizar de la suspensión/dispersión a nebulizar

Validación: pH, densidad y viscosidad, flujo, tamaño de partículas

Rutinario: pH

5b.- Controles a realizar en los pellets de esta capa

Validación: Perfil de disolución, pH, humedad, contenido API,, granulometría, aspecto, productos de degradación

Rutinario: Humedad, aspecto.

7.4.5. Limpieza de la maquinaria

Al empezar el proceso

Comprobar que es correcta la documentación recibida y proceder a la revisión de la limpieza de la maquinaria. Arrancar las etiquetas verdes que estarán adheridas al equipo. Guardar éstas etiquetas junto con la documentación del lote.

Comprobar la ausencia de materiales en la sala ajenos al proceso.así como de cualquier indicio de suciedad (grasa, herramientas, etc.)

Anotar el último producto en contacto, lote y fecha a partir de las etiquetas que se han arrancado de la maquinaria

Al final del proceso

Terminado el proceso de elaboración, se limpiará la maquinaria según el PNT respectivo y colocar en el equipo principal y auxiliar etiquetas verdes con la fecha de la limpieza También es exigible que se ponga una fecha de vencimiento en las etiquetas de la limpieza

7.4.6. Rendimiento del proceso

Durante la validación, sea a nivel de laboratorio como a escala industrial en todas las fases se comprobará el rendimiento y se tomaran muestras para control de proceso.

Si el rendimiento es inferior al 98 % , volver a cargar los pellets y continuar nebulizando hasta el peso real del 100% . **Comprobar aspecto, peso de los pellets y peso del rendimiento de la fase, riqueza y pH**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Sin embargo, es conveniente siempre, mirar el Rendimiento de la primera fase, por lo cual se sacarán los pellets del secador –nebulizador, se tamizaran y se pesaran, comprobando el rendimiento y se continuará a la segunda fase y a partir de esta fase ya no se comprobará el rendimiento hasta el final del proceso. De esta manera aseguramos que las fases siguientes sean más homogéneas, y con el menos polvo posible

Finalmente terminado el proceso, realizar un Balance (recuento) de las primeras materias recibidas para elaborar un lote y el peso total de los pellets acabado.

El rendimiento real ha de ser igual o superior al 98%.

7.4.7. Cambio de escala (Scale Up).

El cambio de escala de cualquier forma de dosificación, es complicado y en el caso de la fabricación de pellets por nebulización, tal vez es más difícil que otros productos. Sin embargo en todos los casos se han de seguir los mismos procedimientos generales:

1.- Ha de haber un equipo de personas coordinadas por el responsable de desarrollo a saber:

Jefe de desarrollo, jefe de fabricación, responsable de la sección de pellets, técnico de desarrollo y técnico de la fabricación de pellets y el responsable de control de calidad

2.- Escribir la metódica de fabricación, PNT, de acuerdo con los ensayos de prevalidación y validación que se han realizado a nivel de laboratorio (desarrollo)

3.- Decidir qué cantidad de microgranulos fabricaremos con la capacidad de la maquina a utilizar

4.- Estudiar y conocer perfectamente el secador – nebulizador, es decir conocer los controles y automatismos de la maquina

6.- De acuerdo con los lotes que hayamos hecho la validación a escala piloto, se ha de calcular el lote ideal para elaborar en el equipo industrial. Existen formulas teóricas que nos dicen la correspondencia entre el equipo de laboratorio y el industrial para optimizar la fabricación, pero no son muy fiables y es preferible poner un peso máximo del 75% de la carga /capacidad , hasta un mínimo del 50%

7.- Se supone que la maquina nebulizadora- secadora y los aparatos auxiliares están cualificados

8.- Comprobar que es correcta la documentación recibida y proceder a la revisión de la limpieza de la maquinaria. Arrancar las etiquetas verdes que estarán adheridas al equipo. Guardar éstas etiquetas junto con la documentación del lote.

Comprobar la ausencia de materiales en la sala ajenos al proceso.así como de cualquier indicio de suciedad (grasa, herramientas, etc.)

Anotar el último producto en contacto, lote y fecha a partir de las etiquetas que se han arrancado de la maquinaria.

9.- Realizar uno ó dos lotes de prueba sin poner principio activo, en su lugar pondremos colorante soluble en la suspensión que vamos a elaborar.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Este lote o el siguiente han de servir para controlar todos los parámetros del proceso que se irán anotando manualmente o mediante el PLC que lleva incorporado el equipo.

Terminado el proceso de nebulización de la primera fase. Es decir después de nebulizar toda la suspensión prevista para poner la primera capa, se realiza el control del proceso. Se hace de dos maneras:

- 9.1.- Tomando muestras de pellets cada 15 minutos desde el exterior, sin parar el proceso y pesamos 20 pellets y comparamos con el peso teórico de 20 pellets. Si el peso de los pellets no es correcto añadimos un exceso de suspensión, hasta que los pellets pesen el 100% del peso correspondiente a esta fase y cerramos el funcionamiento de la maquina.
- 9.2.- Si es correcto no pulverizamos más y después de secar los núcleos, y posteriormente enfriarlos a 30°C, paramos el funcionamiento de la maquina, y trasvasamos los pellets automáticamente a un contenedor, a través de dos tamices de 1 mm y 0.6 mm, para sacar el polvo y los pellets rotos, quedando los pellets buenos en el tamiz de 0.6 mm.
- Se pesan 20 pellets , 5 veces y hacemos el promedio y paralelamente se pesan el total de los núcleos limpios
- Rendimiento: el peso total de los núcleos ha de ser igual o superior al 98%
- Controles a realizar: Aspecto de los pellets, peso de los pellets y peso total de los pellets de la fase 1, humedad y riqueza del colorante por espectroscopia UV
- 10.- Continuaremos con las fases siguientes, tomando muestras desde el exterior cada 15 minutos , mirando la humedad y aspecto de los pellets, y al final de la fase, se parará equipo y se tomarán muestras para control de proceso.(ver apartado 7.4.4)
- 11.- Hechos los dos lotes de prueba, sin principio activo, en donde hemos ido corrigiendo todos los problemas que citaremos, haremos dos lotes de prevalidación, ya con sustancia activa (Mesalazina) teniendo en cuenta lo citado en los apartados anteriores. En estos dos lotes también se hará un control en cada fase sacando los pellets del secador-nebulizador y se harán los controles que se citan en el apartado “ 7.4.4.Controles a realizar en cada fase del proceso”
- 12.- Si han salido correctos los lotes de prevalidación, se harán los lotes de validación que pueden ser dos si salen bien y que además podrán salir al mercado. En estos dos lotes se ha de seguir el mismo proceso que en los lotes de prevalidación.
- 13.- Realizada la validación de los lotes industriales , es aconsejable que en la fase 1, se haga siempre el paro del proceso y se saquen los pellets del equipo, pasándolos como se ha citado por dos tamices que retengan los pellets rotos, pase el polvo y posteriormente control el peso total de la fase y el de los comprimidos y seguir el control comentado en el apartado 7.4.4

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- 14.- A partir de aquí se modifica la guía de fabricación inicial y se ponen en limpio todos los datos necesarios para seguir el proceso. Esta guía de fabricación la firmarán, como mínimo el responsable de Desarrollo, de fabricación y de control de calidad

7.4.8. Principales problemas en el cambio de escala (Scale-Up) y como se pueden solucionar

Antes de empezar el proceso, se ha de comprobar los controles climáticos de la sala y los controles de funcionamiento de la maquinaria. Si los valores no están dentro de los límites permitidos no podremos empezar a trabajar y avisaremos a mantenimiento

Condiciones de la salas de elaboración: humedad controlada $\leq 30\%$ y temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

El aire de entrada al equipo Tipo Wurster o Hüttlin, ha de ser desecado previamente a través de un Munster o por una batería de frío. **El contenido de agua del aire a la entrada del equipo ha de estar entre 4-6 gramos de agua por kilogramo de aire** (ver diagrama de Mollier, Libro de Tecnología Farmacéutica Editado por R Salazar, tema "secado en la industria farmacéutica" página 559, autor Jaime Cuscó Muste).

Según el tamaño de núcleo inerte a utilizar se ha de colocar en el equipo, filtros de distinto tamaño. Normalmente la casa constructora, indica el filtro adecuado para el tamaño de pellet a sprayar, siendo éste un parámetro que se ha de tener en cuenta

Destacaremos los problemas que pueden ocurrir en cada fase.

7.4.8.1.- Fase 1º- Recubrir núcleos inertes con una primera capa activa

Problemas y solución

1.- Humedad.

Es muy peligrosa ya que llega un momento en que se apelmazan los pellets. Por lo tanto, si en el control de humedad vemos que los núcleos la humedad supera el 2%, rápidamente hemos de calentar el aire de entrada y alargar el secado, en el ciclo de pulverización

También es conveniente aumentar la presión del aire para que los núcleos floten adecuadamente

2.- Sequedad de los núcleos. Formación de polvo

En este caso hemos de aumentar el volumen de pulverización, para que los núcleos se humedezcan y no se forme polvo al chocar unos con otros. Al mismo tiempo disminuirémos la presión de pulverización o el caudal del aire

3.- Obturación de las boquillas pulverizadoras.

Es un fenómeno que puede ocurrir sobre todo en suspensiones con una cantidad de polvos superior al 25%.

Si no sale suspensión, (se controla a través del volumen que vemos que sale y que indica el display de la máquina), sucede enseguida que hay un exceso de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

secado de los pellets y tenemos exceso de presión y por lo tanto los núcleos flotan mucho produciéndose mucha erosión, produciendo un exceso de polvo. Por ello, se puede intentar des obturar la boquilla que se ha obturado, sacándola del circuito y limpiándola

Antes de empezar la nebulización de la suspensión de los polvos, se ha de comprobar que no se obturen al pasar la suspensión a través de ellas. Es importante definir el diámetro de las boquillas nebulizadoras, de acuerdo con el espesor y el tamaño de los povos a pulverizar

Es aconsejable, al final de la 1ª Fase en donde aconsejamos siempre sacar los núcleos y tamizarlos, limpiar las boquillas

4.- Producción de espuma en la suspensión

Se ha de evitar, y para ello, utilizamos un agitador de hélice, de pocas revoluciones, suficientes para que se vaya moviendo la suspensión. Es conveniente que la temperatura de la suspensión esté alrededor de 35°C (controlar)

Si se forma espuma, tendremos un mal reparto de las capas de los núcleos y aparecerán rugosidades, por lo cual es probable que tengamos pellets defectuosos

7.4.8.2. Fase 2º.- Aplicar capa de recubrimiento núcleo - API con Eudragit RS/RL

Problemas y solución:

Los problemas que se han explicado en la fase 1ª, pueden ocurrir en esta fase 2ª. Es decir:

1. Humedad

2.- Sequedad de los núcleos. Formación de polvo

3.- Obturación de las boquillas pulverizadoras.

4.- Producción de espuma en la suspensión

Se solucionan igual a lo explicado en la fase 1º

5. Formación de la membrana incorrecta

5.1. Debido a que tiene poco espesor

En este caso se rompe la membrana, debido a la fricción y en el control de esta fase no resiste el pH ácido, ya que se forman poros

El espesor según datos experimentales de diversos autores (R.Salazar entre ellos), ha de tener un mínimo de 10 micrómetros , preferiblemente 15 mm.

5.2. Se enganchan entre si los pellets.

Durante el proceso, se enganchan entre sí, los pellets y por tanto la membrana presentará poros e incluso grietas.

La colocación de las membranas de Eudragit es delicada y se ha de controlar muy bien la temperatura de la dispersión <20º, la temperatura de los núcleos (pellets) < 30º y una presión de pulverización baja y con caudal bajo

Se ha de dar tiempo en el ciclo de pulverización y secado, para que se forme correctamente la coalescencia de las gotículas que se pulverizan sobre los núcleos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Demasiada velocidad de-pulverizado puede causar humedecimiento (overwetting), con tendencia a apelmazarse los núcleos, debido a que la membrana se vuelve gomosa

Se ha de recordar, que la formación, y control de esta membrana es la que asegura la liberación del principio activo en colón y por lo tanto es un punto crítico básico en la elaboración

Es importante señalar que al terminar la fase 2 de recubrimiento de los núcleos- API, con la membrana RS/RL, se deberá secar gradualmente los núcleos, de manera que la temperatura de estos que estaba a unos 30°C, vaya subiendo. Alcanzada la temperatura de los núcleos a 40°C, calentar durante 10 minutos, sacar muestras y controlar la humedad de los núcleos que ha de ser inferior al 2%. A partir de aquí continuar con la fase 3°

7.4.8.3. Fase 3°.- Depositar capa de protección inerte sobre la membrana de Eudragit RS/RL

Problemas y solución

Los problemas que se han explicado en la fase 1ª, pueden ocurrir en esta fase 3°.

Es decir:

1. Humedad

2.- Sequedad de los núcleos. Formación de polvo

3.- Obturación de las boquillas pulverizadoras.

4.- Producción de espuma en la suspensión

Se solucionan igual a lo explicado en la fase 1°

Se solucionan igual a lo explicado en la fase 1°

7.4.8.4. Fase 4°.- Aplicar una segunda capa activa con Eudragit FS 30 D

Problemas y solución

Los problemas que se han explicado en la fase 1ª, pueden ocurrir de una manera genérica en esta fase 4°. Es decir:

1. Humedad

2.- Sequedad de los núcleos. Formación de polvo

3.- Obturación de las boquillas pulverizadoras.

4.- Producción de espuma en la suspensión

Se solucionan igual a lo explicado en la fase 1°

5.- Formación de la membrana incorrecta.

La colocación y formación de esta membrana es crítico del proceso, ya que dependerá que sea correcta que resista el paso de la acidez del estomago

Los problemas que se citan en la fase 2°apartados 5.1 y 5.2, son en la práctica iguales a los que describimos en la fase 4°.

5.1. Debido a que tiene poco espesor

En este caso se rompe la membrana, debido a la fricción y en el control de esta fase no resiste el pH ácido, ya que se forman poros

. El espesor de la membrana de Eudragit FS 30 D , es aconsejable que tenga 20 micrometros

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

5.2. Se enganchan entre si los pellets.

Durante el proceso, se enganchan entre sí, los pellets y por tanto la membrana presentará poros e incluso grietas.

Al igual que en la fase 2º, en donde se coloca la membrana Eudragit RS/RL se ha de dar tiempo en el ciclo de pulverización y secado, para que se forme correctamente la coalescencia de las gotículas que se pulverizan sobre los núcleos. Demasiada velocidad de pulverizado puede causar humedecimiento (overwetting), con tendencia a apelmazarse los núcleos, debido a que la membrana se vuelve gomosa

7.4.8.5.- Fase 5º.- Recubrir los pellets con una cubierta externa inerte

Esta fase es recomendable para proteger también la membrana de la erosión al realizar el curado o "curing" en el mismo aparato secador –nebulizador. Asimismo, también protege la membrana a través del tránsito del estómago, ya que es una membrana gastroresistente, que libera el principio activo a nivel del intestino delgado

Problemas y solución:

Los problemas que se han explicado en la fase 1ª, pueden ocurrir en esta fase 2ª. Es decir:

1. Humedad

2.- Sequedad de los núcleos. Formación de polvo

3.- Obturación de las boquillas pulverizadoras.

4.- Producción de espuma en la suspensión

Se solucionan igual a lo explicado en la fase 1º

7.4.8.6.- Fase 6.- Estabilización de la membrana "Curing"

A nivel industrial el curing se realiza en el mismo aparato nebulizador con aire seco, y con poca presión pero suficiente para que floten los pellets, durante 30 minutos a 50°C .

Se ha comentado que el "curing" es el proceso de envejecimiento o estabilización de la membrana. Es otro punto crítico esencial para asegurar la liberación sostenida en el colón. De tal manera que si las membranas se han colocado bien y se ha realizado el proceso de "curing" adecuadamente tendremos un perfil de disolución correcto al final del proceso de elaboración y al final de la fecha de caducidad (para estos productos se acostumbra dar un periodo de validez de 2 años

Problemas y solución

En esta fase pueden haber problemas, porque la membrana es incorrecta.

Pueden ser debidos:

1. Rotura de la membrana externa

Se ha de procurar que durante la fase de secado los pellets a 50°C, se muevan libremente pero sin que se golpeen fuertes entre ellos

2. Tiene poco espesor.

En este caso, tendremos, que poner mas capas para que la membrana, tenga un espesor de unos 30 micrometros.

Si ponemos una capa protectora a esta membrana (fase 5º), tendremos menos incidencia que se produzca este problema

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

3. Presenta poros

Es consecuencia de lo explicado anteriormente. Si sucede este problema, se observará en el control de perfil de disolución, ya que el efecto curado es insuficiente y sucede que no tendremos la liberación en el intestino sino en el estomago

4.- Puede suceder que el curado “curing”, sea insuficiente

A nivel de la membrana de la fase 2º, que es la que regula/libera la cesión de la mesalazina en el colon.

Lo detectaremos también al realizar el control del perfil de disolución

En este caso leeremos de nuevo los problemas potenciales que pueden suceder en la fase 2

Desde mi punto de vista para asegurar que el curado es correcto, al final de éste proceso, el aire de salida del aparato, ha de ser inferior al 10% HR. Esto no se podrá conseguir si el aire de entrada no es muy seco, también de este orden.

De esta manera, se consigue que los pellets, en esta fase tengan un contenido en agua muy bajo (preferiblemente por debajo del 1% y como máximo del 1,5%) y la membrana quede estabilizada, ya que los enlaces entre la membrana polimérica y las moléculas de agua son muy pequeños.

Dominado el proceso de producción, y conocidos los puntos críticos de cada fase, es cuando se pueden encontrar diferencias en el proceso de curado de las dos membranas. Los estudios de estabilidad, confirmarán la estabilidad de la membrana a través de la constancia en el perfil de disolución de los lotes

7.5.-Almacenamiento

7.5.1. Almacenamiento: Los pellets una vez terminados, de elaborar se almacenan en contenedores de polietileno de alta densidad, poniendo en su interior bolsitas de 100 g de silicagel recién regenerado. Normalmente se colocan 2 bolsas por cada 5 kg de peso aproximadamente.. Se pueden también utilizar bidones de acero inoxidable, de cierre hermético, poniendo las bolsas de silicagel recién regenerado

Se pueden almacenar en una sala a la temperatura inferior o igual a 25° C. Si son pellets de fases intermedias es mejor almacenarlos en cámara climática a 4° C. Se ha de tener la precaución antes de abrir el contenedor fuera de la nevera, que adquiera la temperatura ambiente de la sala, ya que puede existir el peligro de que cojan humedad.

7.6.- Envasado- acondicionado. Muestreo durante el llenado y

acondicionamiento de pellets (ver libro Análisis de control de medicamentos Editor R. Salazar, tema “Muestreo en la industria farmacéutica” autor LL. Vicente) *

Si el proceso está validado, no se toman muestras al final de la elaboración de los pellets y se continúa con las operaciones de envasado y acondicionado que son continuas en una sola fase. Las muestras se toman según criterio Militar standard.

Simplificando se pueden consideran dos tipos de muestreo:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

1. Muestreo para control de proceso durante el llenado de pellets en capsulas o en sobres
2. Muestreo de producto acabado

1. Muestreo para control de proceso

Como ejemplo del control de proceso se prepara un plan de muestreo sistemático (periódico) tomando n unidades cada t minutos

DATOS:

- Tamaño teórico del lote: 700.000 cápsulas/
- Velocidad de la máquina de llenado: 80.000 cápsulas /hora
- N° estaciones de llenado: 10
 - Horario de trabajo: 7:00h a 22:00 horas. Hora de inicio: 7:30h

Por tanto el **tamaño de la submuestra**: = n° estaciones de dosificación = **10 cápsulas**

Cálculo del número de muestras a tomar:

a) según Norma **MIL STD 414 E NIVEL IV**

para **700.000** cápsulas le corresponde la **LETRA Q** -----> **200_unidades (al menos)**

b) Según Norma **UNE 66-030-84, NIVEL II**

para **700.000** cápsulas le corresponde la **LETRA P**----->**200 unidades**

Por tanto el número de submuestras (incrementos) a tomar:

200 unidades a tomar / 10 (tamaño de la submuestra) = **20 submuestras (al menos)**

Cálculo del tiempo duración proceso:

700.000 cápsulas/ 80.000 por hora = 8,75 horas = **525 minutos**

por tanto: 525 minutos / 20 veces = 26

Es decir, **cada 26 minutos deberíamos tomar una submuestra de 10 cápsulas**

-Para redondear,

Se decide tomar una submuestra- de 10 unidades cada 25 minutos

Confirmación:

Por tanto: 525/ 25 = 21 veces tomaremos 10 cáps.. = 210 cápsulas
tamaño muestra = 210 unidades , este tamaño es superior a 200 unidades que establecen

Mil. - Std.- 414 (tabla IV) y UNE 66-030-84

Como hora inicio = 7:30 horas - hora fin = 16:15 horas.

El Plan de Muestreo queda establecido según esta tabla

submuestra nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
hora recogida	7:30	7:55	8:20	8:45	9:10	9:35	10:0	10:2	10:5	11:1

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

							0	5	0	5
nº unidades	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

submuestra nº	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
hora recogida	11:3 5	12:0 0	12:2 5	12:5 0	13:1 5	13:4 0	14:0 5	14:3 0	14:5 5	15:2 0
nº unidades	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

submuestra nº	21	22	23
hora recogida	15:4 5	16:1 0	FIN
nº unidades	10	10	10

Estas 200 cápsulas, se separan del principio del llenado, del medio y del final, y se envían al laboratorio de análisis y para control microbiológico, envasadas en frascos de vidrio de cierre hermético. Paralelamente se toman muestras para control de peso de las capsulas con una secuencia de 10 minutos

Si el llenado se realiza directamente **en sobres** de complejo aluminio-aluminio, , en este caso **se hace lo mismo que en el llenado de cápsulas**, es decir se toman las mismas cantidades que se han descrito en los párrafos anteriores. Se ha de saber que en cada sobre se pone la misma cantidad de microgranulos (pellets) que en una cápsula

Se ha de tener en cuenta que el llenado en sobres es mejor para la estabilidad de los pellets, ya que las capsulas de gelatina dentro de un envase cerrado, pueden ceder humedad a los pellets (ya que contienen un 13% de agua)

2. Muestreo de producto acabado

Se toman cajas del principio, medio y final, cada 26 minutos (de acuerdo con la secuencia que se ha establecido durante el llenado de capsulas. Si el proceso está validado, se hace una comprobación del llenado de las cajas, del peso de los sobres (Peso medio de 10 sobres y uno por uno, comprobando que el peso está dentro de los límites permitidos). Si no está validado se realiza un análisis completo de la mezcla de 10 sobres del principio, del medio y final, de tal manera que se habrán realizado tres d-eterminaciones completas del producto acabado. En ambos casos se ha de comprobar que las cajas estén llenas, que sea adecuada la identidad del producto color de las cajas, lote y caducidad, que la impresión sea correcta y que la caja esté limpia.. Asimismo comprobar la presencia del prospecto, identidad, impresión etc. Las muestras enviadas desde la línea de envase y acondicionamiento a Control de Calidad se reparten de la siguiente manera:

- Muestras para análisis final / Químico y microbiológico.

Hacer de las tres agrupaciones de muestras recibidas del inicio del proceso, durante y del final del proceso, un análisis completo de una muestra, escogida al azar de cada agrupación. Si son correctos los resultados, el boletín de análisis será el promedio de ellos

- Muestras para muestroteca para el Programa de estabilidad del producto acabado.

.- Muestras para muestroteca Sanidad (inspecciones).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Dada la conformidad por Control de Calidad, se libera el lote pasando de la zona de cuarentena a libre El Director Técnico Farmacéutico o la persona responsable verificará los resultados y firmará la salida al mercado del lote.

7.7. Análisis del producto acabado (USP)

7.7.1. Métodos de identificación. Disolución y análisis del producto acabado

Seguir los ensayos descritos en USP. Aquí se hace un resumen de los datos que se consideran más importantes

Mesalamine Delayed- Release tablets/Pellets contiene no menos que 90.0 por ciento y no más que 110.0 por ciento de la cantidad etiquetada de mesalamine ($C_7H_7NO_3$).

Empaquetado y almacenaje: Envase cerrado y resistente a la luz.

Identificación, *Absorción infrarroja* 197K : Pulverizar el contenido sin secar de la cápsula/pellets que son utilizados, y los espectros que son registrados en la gama entre 2000 centímetros⁻¹ y 1240 centímetros⁻¹.

Disolución.

Medio: 0.05 M pH 7.5

Preparar la solución de fosfato de pH 7.5: Pesar 6.8 g de fosfato monobásico de potasio, disolver en agua y añadir 1 g de hidróxido del sodio en agua para hacer 1000 ml de la solución, y ajustar con hidróxido del sodio de 10 N a un pH 7.50 del ± 0.05 ; 900 ml.

Aparato 2 (paleta)

100 RPM.

Secuencia de extracción: 1, 2, 4, y 8 horas.

Procedimiento: Determine la cantidad de $C_7H_7NO_3$ disuelto de absorbencias UV en la longitud de onda de la absorbencia máxima aproximadamente 330 nanómetro en las porciones filtradas de la solución bajo prueba diluida convenientemente con **Medio**, **Tolerancias:** Los porcentajes de la cantidad etiquetada de $C_7H_7NO_3$ disuelta en los tiempos especificados han de estar entre los datos de aceptación de la tabla 2

Tiempo (horas)	Cantidad disuelta
1	entre el 5% y el 25%
2	entre el 30% y el 50%
4	entre el 60% y el 90%
8	no menos el que 85%

En el ensayo de disolución (perfil de disolución) que utiliza Eudracol, se describen dos métodos utilizando los aparatos 1 y 2 de la USP, que se exponen a continuación más detallados que en USP

Parámetros de la disolución:

Aparato: USP tipo I

RPM: 100.

Temperatura: 37.5 ± 0.5 o C. (externo)

Metodología

Method-1: (Referencia: GMP-303-IR-002)

1. Coloque 700 ml de ácido hidroclicórico de los 0.1M en el recipiente y monte el aparato. Permita que el medio se equilibre a una temperatura de 37 ± 0.5 o C. Coloque la muestra (pellets de las capsulas)) en el aparato, cubra el recipiente y

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

funcione durante 2 horas en la RPM especificada .. Después de 2 horas, retire una parte alícuota y agregue inmediatamente 200 ml de fosfato tribásico de sodio 0.2M que ha sido equilibrado a 37 ± 0.5 o C. Ajuste el pH a 7.5 en caso de necesidad con ácido hidroclicórico o hidróxido de sodio de 2 N. Continuar el ensayo durante 8 horas

Método -2 (recipiente separado)

2. Coloque 700 ml de **medium-1** en el recipiente y monte el aparato.

Permita que el medio se equilibre a una temperatura de 37 ± 0.5 o C.

Coloque la muestra (pellets de las capsulas) en el aparato, cubra el recipiente y funcione en la RPM especificada arriba. Quitar una parte alícuota después de 1 hora y continuar la disolución hasta 2 horas. Después de 2 horas, retirar la parte alícuota y transferir el contenido a **medium-2**. Continuar el ensayo durante 8 horas.

Preparación de Medium-1: 0.1 Ácido hidroclicórico de N (8.5 ml de ácido hidroclicórico concentrado en 1000 ml de agua destilada).

Preparación de Medium-2: 16.895 g de fosfato tribásico del sodio son disueltos en 1000 ml de agua destilada. A esto agregue 6.6 ml de el ácido hidroclicórico concentrado y ajusta el pH a 7.5, si es necesario

Modo de detección:

Las partes alícuotas se diluyen con agua destilada, hasta la concentración teórica prevista y se determinan espectrofotométricamente en la longitud de onda de 301 nanómetro para las partes alícuotas ácidas y en la longitud de onda de 331.5 nanómetro para la parte alícuota básica.(almacenador intermedio) si es necesario, comparar con una solución de estándar que tiene una concentración sabida de USP Mesalamine RS en el mismol **Medio**.

Con estos datos podemos dibujar la figura del perfil de disolución o bien el mismo aparato dibuja los valores. **En las figuras del anexo** se puede observar el perfil de disolución durante 2 horas a pH ácido y a continuación a pH alcalino 7,5 durante 6 horas

Análisis

Buffer (solución reguladora) Disolver 6.8 g de fosfato monobásico del potasio y 1.65 g de hidróxido de sodio en 800 ml de agua, ajustar con 1 hidróxido del sodio de N a un pH de 7.5, diluir con agua a 1000 ml, y mezclar.

Fase móvil a : Disuelva 3.4 g de sulfato del hidrógeno del tetrabutylammonium y 1.4 g de trihydrate del acetato del sodio en 1000 ml de agua, y ajuste con 1 hidróxido del sodio de N a un pH de 6.6. Agregue 200 ml de acetonitrile, mézclese, y pase con un filtro que tiene los 0.5- μ m o una porosidad más fina. Haga cualquier ajuste necesario (véase *Conveniencia del sistema*

debajo Cromatografía 621). [NOTA El aumento de la proporción de acetonitrile disminuye los tiempos de la retención. Prepare diariamente la solución y conservar en nevera

Fase móvil b Disuelva 4.6 g de sulfato del hidrógeno del tetrabutylammonium y 1.9 g de trihydrate del acetato del sodio en 1000 ml de agua, y ajuste con 1 hidróxido del sodio de N a un pH de 6.6. Agregue 650 ml de acetonitrile, mézclese, y pase con un filtro que tiene los 0.5- μ m o una porosidad más fina. Haga cualquier ajuste necesario (véase *Conveniencia del sistema*

debajo Cromatografía 621). [NOTA: Prepare diariamente la solución y conservar en nevera

Solución estándar interna: Preparar con la solución reguladora Buffer una solución de 35 mg de benzoato del sodio por 1 mL

Preparación estándar Transferir alrededor de 50 de mg de USP Mesalamine RS, pesado exactamente, a un frasco volumétrico de 100-mL, Añadir 4.0 ml de *Solución de estándar*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

interna, mezclar y diluir con Buffer hasta 100 ml y mezclar. Transferir 5.0 ml de esta solución a un frasco volumétrico 25-mL, diluir con Buffer hasta el volumen y mezclar

Preparación del análisis: Transferir, tan totalmente como sea posible, el contenido de no menos que 20 cápsulas/pellets a un envase tarado conveniente, y determinan el peso medio del contenido de una cápsula que contiene pellets. Pulverizar finalmente el contenido de los pellets de la capsula cápsula equivalente a 1000 mg de Mesalamina de modo que el polvo obtuviera así

pasos a través de no. tamiz 40 (véase *Fineza del polvo* 811). Transferir una porción exactamente pesada del polvo, equivalente a

250 mg de mesalamina, a un frasco volumétrico 500-mL, añadir 20.0 ml de *Solución de estándar interna* y cerca de 300 ml de Buffer, y agitar por medios mecánicos 1 hora. Diluir con Buffer hasta el volumen del frasco, y mezclar. Transferir 5.0 ml de esta solución a un frasco volumétrico 25-mL, y diluir con solución Buffer hasta el volumen mezclar, y pasar alrededor de 10 ml de esta solución a través de un filtro de 0.5- μ m o una porosidad más fina. Utilizar e el líquido filtrado como **Preparación del análisis**.

Sistema cromatográfico (véase *Cromatografía* 621) - La cromatografía líquida se equipa de un detector de 240 nanómetros y una columna 4.6 milímetros x 25 cm que contiene los 5- μ m packing L1 , y se programa para proporcionar mezclas variables de *Fase móvil A* y *Fase móvil B*. El caudal es cerca de 1.5 ml por minuto. El sistema se equilibra con *Fase móvil A*. Cinco minutos después de la inyección de la **Preparación estándar y Preparación del análisis**, la proporción de *Móvil fase B* se aumenta lineal a partir de 0% a 100% durante 2 minutos, y se sostiene por 8 minutos. La proporción de *Fase móvil A* entonces se aumenta lineal a partir de 0% a 100% durante 2 minutos y se sostiene por 3 minutos. Chromatograph *Preparación estándar*, y registrar las respuestas máximas según lo dirigido para *Procedimiento*: los tiempos relativos de retención son cerca de 0.6 para la mesalamina y 1.0 para el benzoato de sodio, la resolución, *R*, entre la mesalamina y el benzoato de sodio no es menos de 2.5; y la desviación estándar relativa para las inyecciones replicadas no es más de 2.0%.

Procedimiento: Inyectar por separado volúmenes iguales (cerca de 10 μ l) de **Preparación estándar y Preparación del análisis** en la cromatografía, registrar los cromatogramas, y medir las respuestas para los picos principales. Calcular la cantidad, en mg, de mesalamina ($C_7H_7NO_3$) en la porción de contenido de la cápsula tomado por la fórmula:

$$2500C(R_U / R_S)$$

En donde: *C* es la concentración, en mg/ ml, de *USP Mesalamine RS* en la **Preparación estándar**; y *R_U* y *R_S* son los cocientes máximos de la respuesta del pico de mesalamine y el pico de sodio benzoato obtenidos de la **Preparación de Análisis y de la Preparación Standard** respectivamente

7.8.- Estudios de estabilidad del producto terminado

Es preceptivo tomar muestra de los productos acabados durante los tres primeros lotes industriales para confirmar los estudios de estabilidad previos y también deberán tomarse muestras de aquellos lotes programados para los estudios de control de conservación (monitorización de la estabilidad a tiempo real) en cantidad suficiente para efectuar los análisis correspondientes.

Se ha de tener confeccionado un programa de estabilidad de los productos que están en el mercado. Una vez ha transcurrido el primer año, se acostumbra a tomar muestras del primer lote del año y analizar las muestras un mínimo de una vez al año hasta la fecha de caducidad

Generalmente las muestras para analizar, a cada tiempo establecido en el estudio de estabilidad, se toman de envases cerrados, por tanto el número de envases y unidades de dosificación debe ser por lo menos suficiente para poder efectuar todos los ensayos a los tiempos requeridos en el estudio de estabilidad y por duplicado

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

cuando así se requiera, en particular se recomienda al final del periodo de estabilidad propuesto

En el protocolo de estabilidad, se han de definir las condiciones de conservación según ICH

7.9- Resumen y consideraciones finales

Resumen

En este trabajo, se pretende que el lector conozca los fundamentos de la fabricación de microgranulos (pellets) de liberación sostenida en colon (Extens Release), con objeto de entender los problemas que pueden aparecer durante la fabricación y solucionarlos. Aun más, se parte del convencimiento, que hemos de conocer la teoría y saberla aplicar.

En el mercado farmacéutico, hay bastantes productos en forma de comprimidos y microgranulos que liberan la sustancia activa en el colon por ejemplo metilfenidato y mesalazina. Los dos productos se fabrican en microgranulos de forma análoga, conteniendo dos capas de polímero con objeto de liberar la sustancia activa (API) en dos fases. La primera fase es de liberación inmediata y la segunda fase de liberación sostenida.

En los pellets de metilfenidato se utiliza eticelulosa como polímero de acción sostenida, si bien en la patente también se cita que puede ser un polímero de Eudragit. En los pellets de mesalazina también se presentan dos capas de polímero pero distintas a las de metilfenidato

Existe una ventaja tecnológica de los pellets frente a los comprimidos ya que al ser dosis multipartículas, al llegar su liberación fisiológica en el colon, la Mesalazina está uniformemente repartida lo que significa que pueden actuar clínicamente mejor, sobre todo al tener la Mesalazina una acción terapéutica mayoritaria tópica sobre la mucosa del colon. Por otra parte los pellets a priori aseguran mejor una posible rotura de la membrana, ya que la fricción sobre ellos con el bolo alimenticio es proporcionalmente menor que con los comprimidos

La fabricación por nebulización, a partir de pellets inertes, no es sencilla. Es un proceso tecnológicamente complicado. **En el proceso de fabricación los principales problemas tecnológicos que aparecen y que hemos de controlar: son**

1º.- Los factores climáticos, y la presión del aire, velocidad de pulverización, ciclo de secado de los pellets durante el proceso, la humedad que contienen, temperatura del producto, son esenciales para el **objetivo final**. Para ello se ha de anotar, antes y después de la validación, estos valores o controlarlos con el Computer de la maquinaria empleada, que al final y de acuerdo con las GMP, hemos de tener en papel el ciclo que ha seguido el proceso. (o en un disco)

2º. Colocación de las dos membranas en especial la primera, que se libera en el colon, a partir del pH 7,2-7.5 en un proceso de liberación sostenida. La 2º membrana o sea la exterior ha de proteger el principio activo del estomago y se libera en la parte superior del intestino delgado.

3º. Humedad de los núcleos desde las primeras fases, lo que puede producir apelmazamiento

4º. Temperatura: Que el producto (pellets) no supere los 30°C durante el proceso de coating (recubrimiento) de las dos membranas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

5°. Secar demasiado los pellets. Se produce fricción y se presentan fisuras en las membranas, Finalmente se produce polvo y disminuye el Rendimiento

6°. Que las membranas no se hayan colocado correctamente

- Poco espesor de la membrana.
- Presentar fisuras
- Apelmazamiento (debido a la humedad)
- Rotura de las mebrana
- Aumento de temperatura, por lo cual no se produce coalescencia y la membrana no es homogéneas.

7°. proceso de curing, de envejecimiento de la membrana, mal realizado

8°. Que fallen los automatismos del aparato secador- nubelizador y se pare el proceso.

9°. PNT mal escrito o mal interpretado.

10°. Formación del personal

Consideraciones finales

1.- Los pellets elaborados siguiendo la patente de Eudracol de 1000 mg, de mesalazina, debido a ser una forma farmacéutica multicapa y sobre todo a que en su capa polimérica interna, la membrana está formada por Eudragit RS/RL , permite obtener in vitro y posiblemente in vivo (ver artículos de Evonik sobre los estudios in vivo realizados con pellets de cafeina y de teofilina), una velocidad y tiempo de liberación mejor que los otros productos del mercado.

2.- En la patente y en otros estudios de Evonik, se demuestra que el perfil de disolución a pH 7.5, varía en función de la proporción que contiene la membrana de RS/RL y de su espesor. Se demuestra in vitro que una mayor concentración de RS, el tiempo de liberación se alarga y puede variar entre un mínimo de 2 horas hasta un máximo de 12 horas

3.- Los Pellets elaborados con un núcleo inerte favorecen una mejor dispersión del principio activo depositado en la fase 1 (step 1), con una mejor biodisponibilidad y constancia en el perfil de disolución

4.-Los Pellets multicapa de Eudracol, en donde la formación de la capa interna está formada por Eudragit RS/RL pueden regularse en función de las características deseadas de liberación

5.- La capa externa polimérica de FS 30 D, asegura una cesión de la Mesalazina a nivel del intestino delgado pH 7.0- 7.5

6.- Una 5° capa, asegura la fiabilidad de la membrana del step 4, ya que evita que se humedezca la membrana y por el calor se polimerice y varíe el perfil de disolución

7.- La patente de Eudracol de Evonik , es fuerte y distinta de las patentes de los productos que se encuentran en el mercado.- Es una patente original y fácil de entender.

Por todo lo dicho, se deduce que pellets de 1000 mg siguiendo la patente de Eudracol presenta tecnológicamente varias ventajas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

competitivas sobre las otras especialidades comparadas en este estudio, que podrían ayudar a obtener una mejor eficacia terapéutica

9.- Anexos

Anexo 1.- Formulación de Eudragit RL 30D/RS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión

Anexo 2.- Formulación de Eudragit FS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión

Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik

Figura 1.- Pellet con doble capa según patente de Eudracol

Figura 2.- Tracto gastrointestinal con valores típicos de pH

Figura 3.- Tipos de Eudragit. Aplicaciones funcionales

Figura 4.- Aplicación del tipo de Eudragit a nivel del pH

Figura 5.- Estudio del perfil disolución a distintos pH de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de Evonik a pH 6.8

Figura 6.- Estudio del perfil disolución a distintos pH de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de Evonik a pH 7.2

Figura 7.- Efecto de Eudragit FS. Perfil de disolución 2h 0.1 N HCl seguido de fosfato buffer pH 7.5. La proporción de FS no afecta al perfil de disolución

Anexo 1.- Formulación de Eudragit RL 30D/RS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión

Es una información técnica de Eudragit: Ejemplo de Formulación Eudragit FS 30 D. La fórmula está calculada para una cantidad estándar de 1 Kg de suspensión a esprayar. La cantidad para recubrir un sustrato con una cubierta de espesor adecuado, depende de la superficie del sustrato

Formulación

Función	Ingredientes	Cantidad basada en polímero seco (%)	Cantidad a pesar en (g)	Sustancia seca en (g)
Polímero	Eudragit RL30D (1parte)		39.3	11.8
Polímero	Eudragit RS30D (9parte)	20.0	352.9	105.9
Plastificante	TrietilCitrato	50.0	23.5	23.5
Antichoque	Talco		58.8	58.8
Diluyente	Agua purificada		525.5	200.0
Total			1000.0	

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Anexo 2.- Formulación de Eudragit FS 30 D, con talco como agente antichoque (antiagregante), calculada para 1 kg de spray- suspensión

La formula está calculada para una cantidad estandar de 1 Kg de suspensión a esprayar. La cantidad para recubrir un sustrato con una cubierta de espesor adecuado, depende de la superficie del sustrato

Formulación

Función	Ingredientes	Cantidad basada en polímero seco (%)	Cantidad a pesar en (g)	Sustancia seca en (g)
Polímero	Eudragit FS 30 D		430.1	129.0
Plastificante	TrietilCitrato	5.0	6.5	6.5
Antichoque	Talco	50.0	64.5	64.5
Diluyente	Agua purificada		498.9	
Total			1000.0	200.0

Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik

EUDRACOLTM

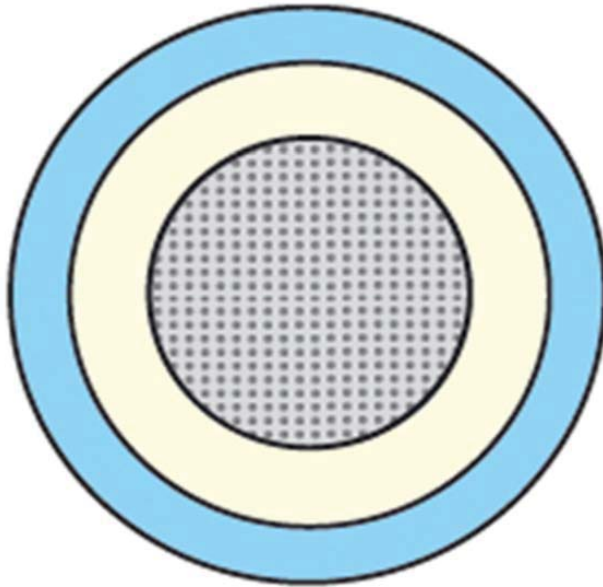
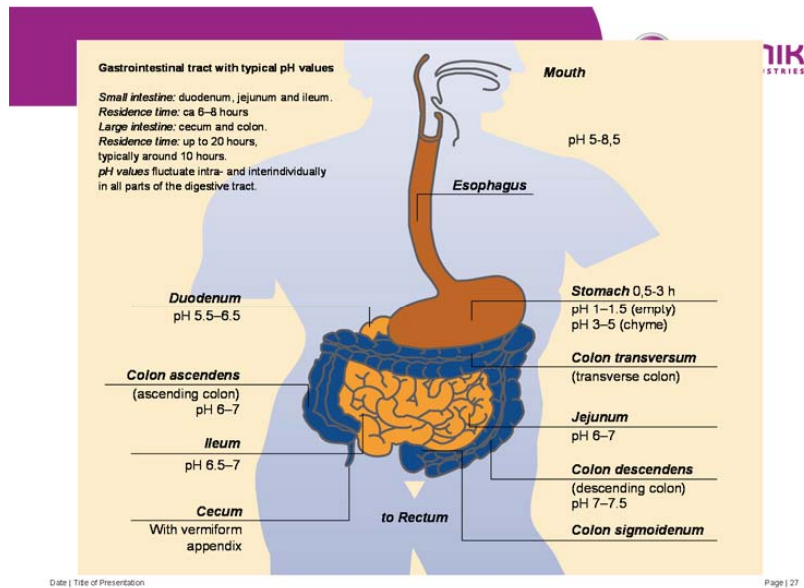


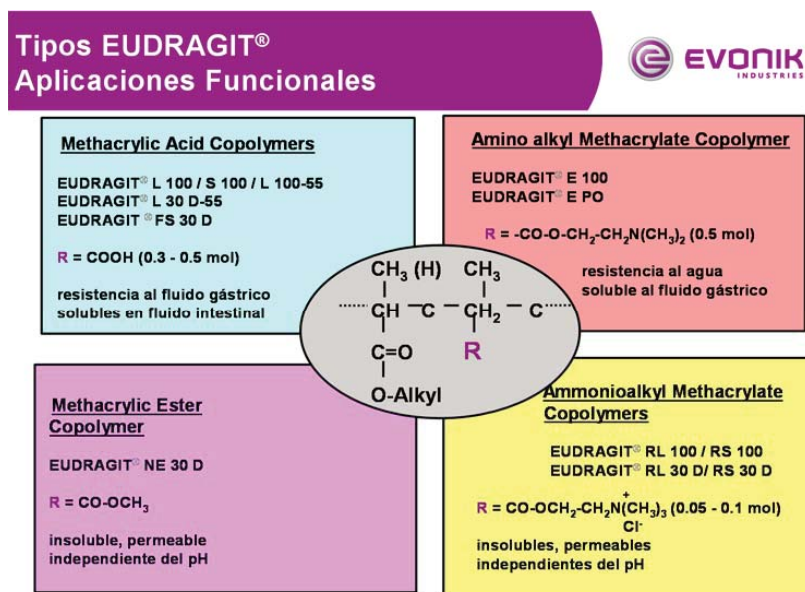
Figura 1: Pellet de doble capa según patente de Eudracol (Evonik), que permite liberar a nivel de colon pH 7,5 la sustancia activa, con liberación sostenida (Extens Release) . La capa externa es resistente al jugo gástrico y libera en el intestino delgado una parte alicuota de la sustancia activa del orden del 25% . La segunda capa interna de Eudragit FS 30D, contiene un mínimo del 75% y se libera en el intestino grueso

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

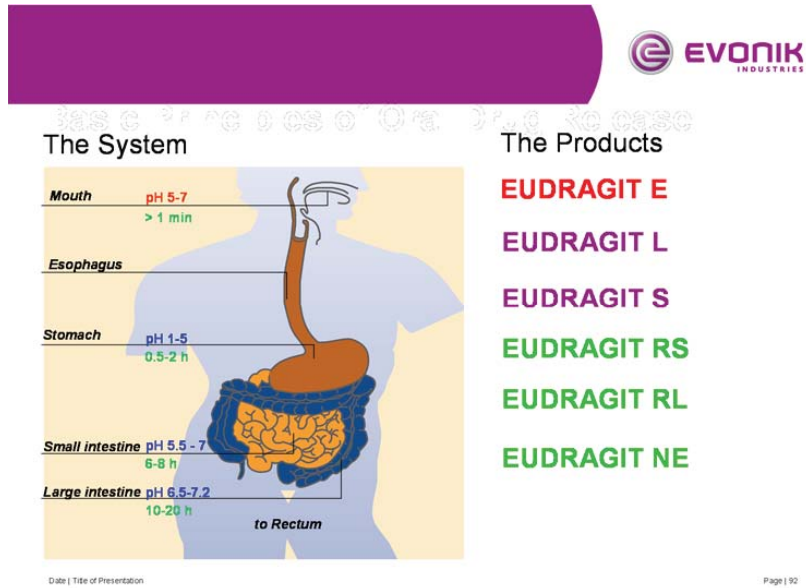


Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik

Figura 2.- Tracto gastrointestinal con valores típicos de pH

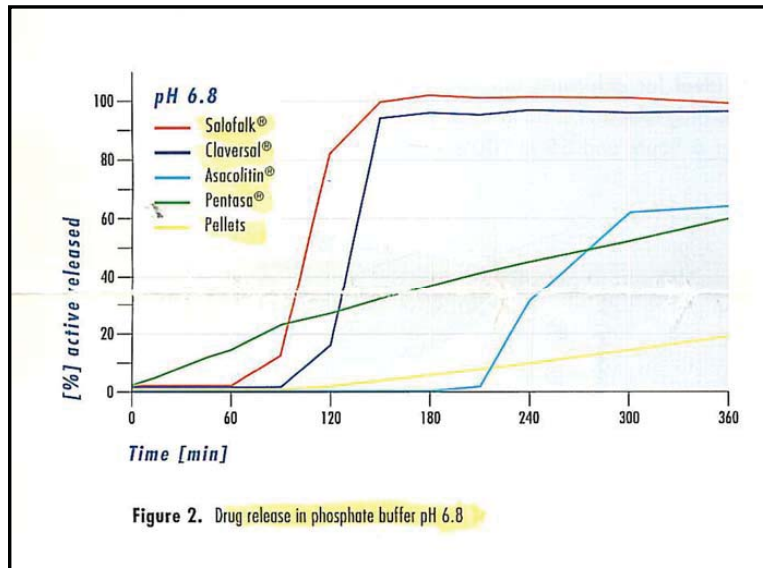


Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik
 Figura 3.- Tipos de Eudragit. Aplicaciones funcionales

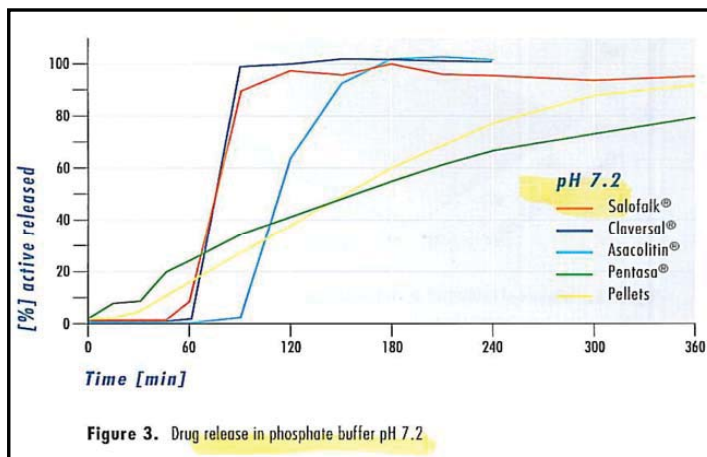


Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik
Figura 4.- Aplicación del tipo de Eudragit a nivel del pH

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik
Figura 5.- Estudio del perfil disolución a distintos pH de salofalk, claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de Evonik
pH 6.8,



Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik
Figura 6.- Estudio del perfil disolución a distintos pH de salofalk, claversal, Asacolin, Pentasa y pellets de Mesalazina de Evonik
pH 7.2,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Anexo 3.- Figuras de interés escogidas de revistas publicadas por Evonik
Figura 7.- Efecto de Eudragit FS. Perfil de disolución 2h 0.1 N HCl seguido de fosfato buffer pH 7.5. La proporción de FS no afecta al perfil de disolución

En la revista News: Pharma Polimers nº 7 october 2000 (se observan los perfiles de disolución de Salofalk, Claversal, Asacolin, Pentasa y Pellets (según patente de Eudracol) a los pH de de: 1.2. 6.0. 6.8, 7.2, y 7.5,
En la figura 5, 6, y 7, se han escogido los pH 6.8, 7.2, y 7.5

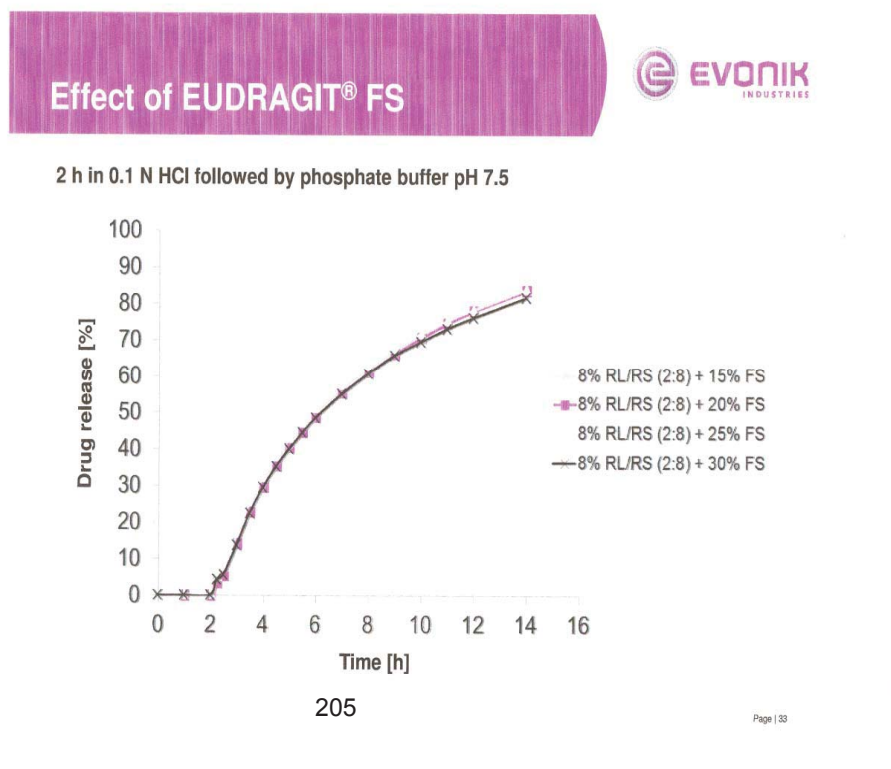
En estos estudios, se pretende observar el diferente comportamiento de los perfiles de disolución in vitro de estos productos y a partir de aquí, predecir el comportamiento in vivo.

Se ha de pensar que estos ensayos son una orientación de calidad y en ningún momento se puede demostrar que representan una mejora de eficacia terapéutica de un producto respecto al otro. Siempre, se han de realizar ensayos clínicos de farmacocinética y de fase III para conocer la eficacia terapéutica

Sin embargo muestran el comportamiento de las membranas gastrorresistentes a nivel de pH cercanos al colon y en el colon, lo que asegura que el comportamiento a nivel del tracto intestinal es correcto de acuerdo con las membranas y el método tecnológico utilizado

a pH 7.5, varía en función de la proporción que contiene la membrana de RS/RL y de su espesor. Se demuestra in vitro que una mayor concentración de RS, el tiempo de liberación se alarga y puede variar entre un mínimo de 2 horas hasta un máximo de 10 ó más horas

Figura 8.- Efecto de Eudragit FS. Perfil de disolución 2h 0.1 N HCl seguido de fosfato buffer pH 7.5. FLa proporción de FS no afecta al perfil de disolución



8. - Bibliografía-

- Pharmaceutical Technology. Controlled Drug Release volume 2. Editors: James Wells and Michael H. Rubinstein 1967
- Badawi,A.A.,et al.,”Drug release from matrices made of polimers with reacting sites”, International journal of Pharmaceutics, 6,55-62,(1980)
- Pharmaceutical Pelletization Technology. Edited by Isaac Ghebre-Sellassie. Marcel Dekker: New York. 1989
- Coated Pharmaceutical Dosage Forms. Bauer/Lehmann/Osterwald/ Rothgang. Medpharma Scientifi Publishers Sttugart, 1998
- Oral delayed release Mesalazina. A review of its use in ulcerative colitis and Crohn’s disease. Amitabh Prakash and Antony Markham. Adis international limited . Drugs 1999,
- .- international limited. Drugs 2000, apr.
- .- Analítical Profiles of drug substances and excipients vol 25 2002 (Bibl. Facultad de Farmacia UB)
- Pharmaceutical Extrusion Technology. Isaac Ghebre-Selassie, Charles Martin
- CRC Press, 14 de may. de 2003
- .- Pharmaceutical Substances 4 th Edition Thieme, Stuttgart New Cork 2003 (bibl. Facultad de farmacia UB)
- .- Inflammatory Bowel Disease. Drug Discoveries: What the future holds, july 2006, Brithis library
- .- Anti-inflammatory Agents. AHFS Drug Information 2006 (Bibl. Facultad de farmacia UB)
- .- British Pharmacopeia
- .- European Pharmacopeia
- .- USP
- Pharma Polymers. Eudragit. Application Guidelines. 10º Edition, 07/2007
- Eudragit . Application Guidelines. Evonik industries. 11º Edition, 06/2008
- Fabricación y control de Formas farmacéuticas recubiertas. Editor Ramon Salazar, Barcelona noviembre del 2010.Tema 2.- Revisión tecnológica de las formas de dosificación sólidas recubiertas. Autores: Ticó, Josep Ramon & Miñarro Montserrat
- Fabricación y control de Formas farmacéuticas recubiertas. Editor Ramon Salazar, Barcelona noviembre del 2010. TEMA 3.- Equipos de Pan Coating. Descripción, características y estudio del diseño. Autores: Beaus Romero Rafael & Castejón Quílez, Mariano
- Fabricación y control de Formas farmacéuticas recubiertas. Editor Ramon Salazar, Barcelona noviembre del 2010. Tema 17.- Fabricación y control de pellets de liberación modificada de Metilfenidato SR. Autores: Salazar, Ramon & Adalid José Maria
- Fabricación y control de Formas farmacéuticas recubiertas. Editor Ramon Salazar, Barcelona noviembre del 2010. Tema 15.- Fabricación y control de pellets de liberación modificada de omeprazol. Autor: Salazar Macian, Ramon
- Development of mesalazine pellets coated with methacrylic-derived polymer Simone Cristina Déo^{1*}, Itamar Francisco Andreazza¹, João Carlos Possamai²

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

1Pharmacy Department, 2Plant Science and Plant Health Department, Federal University of Paraná Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 47, n. 1, jan./mar., 2011

- Retos en el tratamiento de la colitis ulcerosa: innovación y futuro
- mesalazinas viejas, mesalazinas nuevas
- Míriam Mañosa y Eugeni Domènech *
- *Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España, Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Hepáticas y*
- *Digestivas (CIBERehd), Madrid, España Gastroenterol Hepatol. 2011;34(Supl 3):25-29*
- Pellets and Pelletization Techniques: A critical Review. Deb Ratul et al. Intern.Research Journal of Pharmacy, 2013,4 (4)
- Pelletization technique in drug delivery system- a review
- Veena MC, Senthil kumar sk, Parthiban S, Department of pharmaceutics bharathi college of pharmacy, bharathi nagara, karnataka-571422, india.
- International journal of pharmaceutical development & technology / 3(1),2013,1322 1322
- Statistical optimization of mesalamine coated pellets for possible ileo-cecal targeting
- H. H. Gangurde^{1*}, M. A. Chordiya², S. Tamizharasi¹, and T. Sivakumar¹
- *1 Department of Pharmaceutics, NANDHA College of Pharmacy, Perundurai Road, Erode,*
- *Tamil nadu, India.2 Department of Pharmaceutics, SSDJ College of Pharmacy, Chandwad, Maharashtra, India Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences 2013; 40 (2), 25-44*
- ACCU ESPAÑA. Confederación de asociaciones de enfermos de Crohn y colitis ulcerosa de España (Internet febrero 2015)

Tema 7.- Problemas tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles líquidas:

Soluciones, suspensiones parenterales y colirios.

Ejemplos prácticos.

Amela, Joaquim & Beaus Romero, Rafael

1	Introducción.....	211
1,1.	Preparaciones parenterales	213
1.1.	Inyecciones.....	213
1.1.1.	Infusiones	214
1.1.2.	Concentrados para inyecciones o infusiones	214
1.1.3.	Polvos para inyecciones o infusiones.....	214
1.1.4.	Geles para inyecciones.....	215
1.1.5.	Implantes.....	215
1,2.	Colirios	215
1.2.1.	Gotas oculares	215
1.2.2.	Luciones oculares.....	216
1.2.3.	Polvos para gotas o lociones oculares.....	216
1.2.4.	Preparaciones semisólidas oculares.....	216
1.2.5.	Insertos oculares	217
2.	Zonas de fabricación.....	217
2.1.	Lay Out. Posibles problemas.....	218
2.2.	Acabados. Posibles problemas.....	221
2.3.	Sistema de tratamiento de aire (HVAC).....	222
3.	Formulación	228
4.	Materias Primas. Posibles problemas.....	229
4.1.	Principios Activos	230
4.2.	Excipientes	230
4.3.	Agua para inyectables. Posibles problemas.....	232
5.	Material de Envasado.....	235
5.1.	Vidrio	235
5.1.1.	Control de calidad del vidrio y envases de vidrio. Posibles problemas.....	239
5.2.	Materiales Plásticos.....	240
5.3.	Elastómeros. Posibles problemas.....	252
6.	Proceso de Fabricación	255
6,1.	Preparación del Producto en Bulk	256
6.1.1.	Productos con esterilización terminal.....	256
6.1.2.	Productos con llenado aséptico.....	257
6.1.2.1.	Solución filtrada por filtro esterilizante.....	257

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

6.1.2.2. Suspensiones.....	259
6.1.2.3. Liofilizados.....	259
6.1.2.4. Sólido estéril.....	260
6.1.2.5. Pomadas y cremas estériles.....	260
6.2. Proceso de Esterilización	261
6.2.1. Esterilización por calor seco. Posibles problemas.....	263
6.2.2. Esterilización por vapor. Posibles problemas.....	267
6.2.3. Esterilización por radiaciones ionizantes.....	269
6.2.4. Esterilización por gas	271
6.2.5. Filtración esterilizante. Posibles problemas.....	273
6.2.6. Otros sistemas de esterilización.....	282
6.2.7. Elección del procedimiento de esterilización	283
6.2.8. Ejemplo para la elección de un procedimiento de esterilización.....	287
7. Proceso de Llenado	288
7.1. Esterilización Terminal	288
7.2. Llenado Aséptico	289
7.3. Tecnología BFS.....	290
8. Validación	290
8.1 Validación de Instalaciones. Servicios y Equipos	291
8.1.1. Validación de las instalaciones	291
8.1.2. Validación de los servicios	291
8.1.2.1. Validación del Sistema HVAC. Posibles problemas.....	292
8.1.2.2. Validación del agua para inyectables.....	295
8.1.2.3. Validación del vapor puro	296
8.1.2.4. Validación del aire comprimido.....	296
8.1.2.5. Validación del otros gases: Nitrógeno, CO ₂ ,.....	296
8.1.3. Validación de equipos.....	297
8.1.4. Validación del Proceso	297
8.2.1. Validación de la Producción por Esterilización terminal.....	298
8.1. Validación de la Producción por Llenado Aséptico.....	302
8.2..1. Validación de la Filtración Esterilizante. Posibles problemas.....	302
8.2.2.1.1. Validación de elementos auxiliares de filtración.....	304
8.2.2.1.2. Validación de la esterilización de los filtros	304
8.2.2.2. Validación del Llenado Aséptico. Posibles problemas	305
9. Control de Calidad	311
9.1. Controles Físico Químicos.....	311
9.1.1. Descripción	311
9.1.2. Identificación	311
9.1.3. Contenido en principio/s activo/s	311
9.1.4. Impurezas	312
9.1.5. Uniformidad de dosis	312

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

pH	313
9.1.6. Densidad relativa	313
9.1.7. Viscosidad	313
9.1.8. Volumen extraíble	314
9.1.9. Osmolalidad.....	314
9.1.10. Partículas.....	315
9.1.11. Contenido en agua.....	316
9.1.12. Contenido en conservante	316
9.1.13. Contenido en antioxidante.....	316
9.1.14. Extraíbles.....	317
9.1.15. Ensayo de funcionalidad de sistemas de administración o liberación..	317
9.1.16. Distribución del tamaño de partícula.....	317
9.1.17. Redispersibilidad.....	318
9.1.18. Tiempo de reconstitución	318
9.2. Controles Biológicos.....	318
9.2.1. Esterilidad	318
9.2.2. Endotoxinas bacterianas.....	319
9.2.3. Pirógenos.....	319
9.2.4. Eficacia del conservante antimicrobiano	319
9.2.5. Toxicidad anormal	320
9.2.6. Controles en función del tipo de preparado	320
9.3. Controles Microbiológicos	322
9.3.1. Materias Primas. Posibles problemas	323
9.3.2. Materiales de envase. Posibles problemas.....	323
9.3.3. Carga bacteriana del producto (bioburden). Posibles problemas	325
9.3.4. Esterilidad final. Posibles problemas.....	326
9.3.5. Condiciones ambientales de las salas. Posibles problemas.....	327
9.4. Liberación Paramétrica. Posibles problemas	328
10. Bibliografía	330

Introducción

A la hora de abordar los problemas tecnológicos en la fabricación de formas farmacéuticas estériles líquidas, veremos las diferentes etapas de su elaboración y tecnologías implicada

La característica diferenciadora de estas formas farmacéuticas líquidas frente a otras es precisamente su esterilidad, lo que implica el empleo de tecnologías específicas, siempre en la búsqueda de la ausencia de contaminantes

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Los problemas físico-químicos, no es que no sean importantes, pero son comunes a todas las formas líquidas, por lo que se tratarán de forma menos detallada.

Los otros problemas que pueden ocurrir estarán relacionados con las tecnologías empleadas y los elementos que intervienen en la elaboración.

Pese a que el objetivo final siempre será el mismo, lograr una forma líquida estéril, existen dos formas de obtenerla:

- Por esterilización terminal, en la que se hacen todos los pasos de la elaboración y se acaba con la esterilización de la forma ya envasada.
- Por envasado aséptico, en la que se esterilizan los diferentes componentes y después se realiza el envasado.

Siempre que sea posible se empleará la técnica de esterilización terminal y sólo en caso de que alguna de las materias primas o componentes del envase no permitiera emplear ninguna forma de esterilización terminal, se empleará el envasado aséptico.

Para mantener la contaminación microbiológica siempre a su mínimo nivel, es fundamental mantenerla bajo control en todas las etapas productivas, desde las materias primas, que ya deben tener las características adecuadas en su origen, pasando por los servicios y especialmente el agua para inyectables, el material de envase, las instalaciones en que se realizan las operaciones y siempre por el mantenimiento de una vigilancia extrema en cada proceso de fabricación y esterilización. Por eso veremos cada una de estas etapas con detalle, así como los problemas que pueden presentarse en las mismas.

Existe una normativa específica para la producción de las formas farmacéuticas estériles: En el caso de las GMP Europeas se recoge en el Anexo 1. Dicho anexo, que ha tenido varias revisiones, siempre tratando de especificar mejor las precauciones a adoptar y los límites a considerar, nos indica con mayor detalle de lo habitual en las GMP no sólo qué tenemos que cumplir sino también cómo hacerlo. Entra en la clasificación de las zonas de fabricación en función del tipo de producto que manejemos (esterilización terminal o llenado aséptico) y la etapa de que se trate, las pruebas que tenemos que realizar y sus límites y los diferentes procesos de esterilización a considerar.

Además de las Europeas, también las cGMP de la FDA tienen diferentes Guidelines de aplicación en la producción estéril con un buen grado de detalle.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El resto de GMP, se han basado en la parte de producción estéril, en mayor o menor grado, en las GMP europeas y americanas: OMS, PICS,....

También como es lógico, las Farmacopeas contemplan las especificaciones de las diferentes formas estériles, pero además hacen mucho énfasis en los diferentes procesos de esterilización y en cómo realizar la parte de control de calidad en cada etapa del proceso: control de las materias primas, aguas, carga bacteriana del producto, controles ambientales de las zonas de fabricación y por supuesto los test de esterilidad. Pese a que la ICH trata de armonizar las diferentes farmacopeas entre sí, aún existen diferencias sustanciales que hacen que la evaluación de su cumplimiento requiera tests específicos para las diferentes farmacopeas que deberemos seguir si queremos que nuestro producto pueda ir al mercado que regula dicha farmacopea.

1.- Preparaciones parenterales

De acuerdo con la *Farmacopea Europea 8^a* las preparaciones parenterales son preparaciones estériles para ser administradas por inyección, infusión o implantación en el cuerpo humano o animal.

Se pueden distinguir varios tipos de preparados parenterales:

- Inyecciones
- Infusiones
- Concentrados para inyecciones o infusiones
- Polvos para inyecciones o infusiones
- Geles para inyecciones
- Implantes

1.1.- Inyecciones

Según la *Farmacopea Europea 8^a* las inyecciones son soluciones, emulsiones o suspensiones estériles preparadas mediante disolución, emulsificación o suspensión de uno o varios principios activos con algún posible excipiente, en agua o en un líquido no acuoso adecuado, que puede ser no estéril siempre que se justifique, o en una mezcla de estos vehículos.

Las soluciones para inyección examinadas bajo condiciones adecuadas de visibilidad son claras y prácticamente libre de partículas. Las emulsiones para inyección no deben mostrar ninguna evidencia de separación de fases. Las suspensiones para inyección pueden mostrar un sedimento que debe ser fácilmente dispersado con rapidez mediante agitación para dar una suspensión que debe permanecer suficientemente estable para permitir una correcta administración.

En el caso de preparaciones multidosis éstas pueden contener un conservante antimicrobiano a una concentración adecuada, excepto cuando la misma preparación posee propiedades antimicrobianas. En las preparaciones multidosis se deben tomar precauciones durante su

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

administración y sobre todo durante su conservación.

De acuerdo con esta farmacopea, las preparaciones acuosas que son preparadas utilizando condiciones asépticas y que no pueden ser sometidas a una esterilización terminal pueden contener un conservante antimicrobiano en una concentración adecuada, pero en el caso de preparaciones unidosis no los pueden contener si su volumen es superior a los 15 mL, a no ser que se encuentre justificado. Tampoco lo pueden contener las preparaciones que se administran por rutas en las cuales, por razones médicas, el uso de un agente antimicrobiano no es aceptable, como las vías intracisternal, epidural, intratecal o cualquier otra ruta de acceso al fluido cerebroespinal o intra o retroocular

1.1.1. Infusiones

Las infusiones son soluciones o emulsiones acuosas estériles que contienen agua como fase continua. Generalmente son isotónicas con respecto a la sangre y poseen un volumen grande. No deben contener ningún conservante antimicrobiano.

Las soluciones para infusión examinadas bajo condiciones adecuadas de visibilidad son claras y prácticamente libres de partículas. Las emulsiones para infusión no deben mostrar ninguna evidencia de separación de fases.

1.1.2. para inyecciones o infusiones

Los concentrados para inyecciones o infusiones son soluciones estériles que deben ser diluidas para ser administradas en forma de una inyección o una infusión. La dilución al volumen prescrito se realiza con el líquido recomendado antes de su administración. Después de la dilución deben cumplir con los requerimientos de las inyecciones o infusiones.

1.1.3. Polvos para inyecciones o infusiones

Los polvos para inyecciones o infusiones son sustancias sólidas estériles distribuidas en su envase definitivo, las cuales, una vez diluidas y agitadas en el volumen prescrito del líquido recomendado, forman rápidamente o una solución clara prácticamente libre de partículas o una suspensión uniforme. Después de la disolución o suspensión deben cumplir con los requerimientos de las inyecciones o infusiones.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

1.1.4. Geles para inyecciones

Según la *Farmacopea Europea 8ª* los geles para inyecciones son geles estériles con una viscosidad adecuada que garantiza la liberación modificada del principio activo en el lugar de la inyección.

1.1.5. Implantes

Los implantes son preparaciones sólidas estériles que poseen una forma y tamaño de partícula adecuados para su implante parenteral, los cuales liberan el o los principios activos de una forma extendida durante un periodo de tiempo. Cada una de las dosis se encuentra en un envase estéril.

1.2. COLIRIOS

Según la *Farmacopea Europea 8ª* los colirios o preparaciones oculares son preparaciones estériles líquidas, semisólidas o sólidas, que son administradas sobre el globo ocular o la conjuntiva, o son insertados en el saco conjuntival.

Existen varios tipos de colirios:

- Gotas oculares
- Lociones oculares
- Polvos para gotas oculares y polvos para lociones oculares
- Preparaciones semisólidas oculares
- Insertos oculares

1.2.1. Gotas oculares

Según la *Farmacopea Europea 8ª* las gotas oculares son soluciones, emulsiones o suspensiones estériles, acuosas u oleosas, que contienen uno o más principios activos, para ser instiladas en el ojo.

Las gotas oculares en forma de solución examinadas bajo condiciones adecuadas de visibilidad son claras y prácticamente libre de partículas. En el caso de emulsiones éstas no deben mostrar ninguna evidencia de separación de fases. Las suspensiones pueden mostrar un sedimento que debe ser fácilmente dispersado con rapidez mediante agitación para dar una suspensión que debe permanecer suficientemente estable para una correcta administración.

En el caso de preparaciones multidosis éstas pueden contener un conservante antimicrobiano a una concentración adecuada, excepto cuando la misma preparación posee propiedades antimicrobianas. En las preparaciones multidosis se deben tomar precauciones durante su administración y sobre todo durante su conservación. La etiqueta debe contener información sobre el periodo de tiempo que se puede utilizar el producto una vez abierto. Este periodo no debe exceder las cuatro semanas, a no ser que se encuentre justificado y autorizado. Los envases de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

preparaciones multidosis deben contener como mínimo 10 mL, a no ser que otro volumen esté justificado y autorizado. Estos envases deben ser capaces de suministrar gotas sucesivas de un determinado volumen.

En el caso de no contener conservante las gotas oculares deben ser suministradas en envases unidosis o en envases multidosis que puedan prevenir la contaminación microbiana de su contenido antes de la apertura.

Las gotas oculares que se utilizan en procedimientos quirúrgicos no deben contener conservantes antimicrobianos.

1.2.2. Lociones oculares

Según la *Farmacopea Europea 8ª* las lociones oculares son soluciones acuosas estériles que se utilizan para el enjuague o baño del ojo o para impregnar apósitos que se utilizarán sobre el ojo.

Las lociones oculares en forma de solución examinadas bajo condiciones adecuadas de visibilidad son claras y prácticamente libres de partículas.

En el caso de preparaciones multidosis éstas pueden contener un conservante antimicrobiano a una concentración adecuada, excepto cuando la misma preparación posee propiedades antimicrobianas. En las preparaciones multidosis se deben tomar precauciones durante su administración y sobre todo durante su conservación. La etiqueta debe contener información sobre el periodo de tiempo que se puede utilizar el producto una vez abierto. Este periodo no debe exceder las cuatro semanas, a no ser que se encuentre justificado y autorizado. Los envases de preparaciones multidosis deben contener como mínimo 200 mL, a no ser que otro volumen esté justificado y autorizado. Estos envases deben ser capaces de suministrar gotas sucesivas de un determinado volumen.

En el caso de no contener conservante las lociones oculares deben ser suministradas en envases unidosis.

1.2.3. Polvos para gotas o lociones oculares

Según la *Farmacopea Europea 8ª* los polvos para gotas o lociones oculares se suministran en una forma estéril seca para ser disuelta o suspendida en un vehículo líquido apropiado en el momento de la administración. Después de la disolución o suspensión deben cumplir con los requerimientos de las gotas o lociones oculares.

1.2.4. Preparaciones semisólidas oculares

De acuerdo con la *Farmacopea Europea 8ª* las preparaciones semisólidas oculares son cremas, pomadas o geles estériles que se aplican sobre la conjuntiva o sobre el párpado. Contienen uno o más principios activos disueltos o dispersos en una base adecuada. Deben poseer un aspecto

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

homogéneo y cumplir con los requerimientos de la monografía "Preparaciones semisólidas para aplicación cutánea (0132). El componente base que poseen no debe ser irritante para la conjuntiva.

Estas preparaciones deben ser envasadas en tubos pequeños esterilizados provistos de una cánula esterilizada, los cuales contienen como máximo 10 g de preparado, a no ser que se encuentre justificado y autorizado. Los tubos deben permitir un cierre adecuado que impida la contaminación microbiana. Los tubos pueden ser multi o unidosis. En el caso de tubos multidosis estos deben contener una etiqueta con información sobre el periodo de tiempo que se puede utilizar el producto una vez abierto. Este periodo no debe exceder las cuatro semanas, a no ser que se encuentre justificado y autorizado.

1.2.5. Insertos oculares

Según la *Farmacopea Europea 8ª* los insertos oculares son preparaciones estériles, sólidas o semisólidas, que poseen un tamaño y forma adecuada para ser insertados en el saco conjuntival. Generalmente consisten en un reservorio de principio activo contenido en una matriz o provisto de una membrana para controlar su liberación durante un periodo de tiempo determinado. Son distribuidos individualmente en envases estériles.

2. ZONAS DE FABRICACIÓN

Las zonas de fabricación de las formas estériles son un elemento fundamental para impedir la contaminación del producto y mantener su esterilidad.

Las GMP definen perfectamente el tipo de zona a emplear en la producción estéril dependiendo del tipo de proceso (llenado aséptico o esterilización terminal) y de la etapa del proceso de que se trate.

Cuando hablamos de zona de fabricación y de los aspectos a considerar, estamos refiriéndonos a:

Lay out: Diseño adecuado

Acabados de la zona: Aspectos más relevantes
Sistema de tratamiento de aire (HVAC): Elemento fundamental para actuar como barrera

La parte correspondiente a los equipos la trataremos cuando hablemos del proceso de fabricación.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En definitiva de lo que se trata es de mantener bajo control el “ambiente” que rodea nuestro producto y para ello podemos utilizar:

- Las zonas limpias “clásicas”, en las que tratamos de mantener las condiciones necesarias con los elementos que veremos a continuación.
- Aisladores que colocan una barrera física entre el producto y los posibles contaminantes: Es el sistema más seguro, pero no puede ser empleado siempre pues en determinadas operaciones complica mucho la forma de trabajar y sobre todo hay un tema económico que hace que no se empleen más que cuando son imprescindibles por las condiciones del producto que tratamos.
- Técnicas de aislamiento mixtas (tipo RABS – Sistemas de barrera de acceso restringido) en que se evita el aislamiento total y al mismo tiempo hay una cierta barrera física que impide el contacto directo. Son sistemas que cada vez se implantan más por el buen equilibrio entre la seguridad que ofrecen y su coste.

Veamos los elementos que consideramos en los sistemas clásicos y que también son aplicables a los sistemas de mayor aislamiento, pues estos sólo se emplean en la etapa final, utilizándose las zonas clásicas para acceder a dicha etapa final.

2.1. LAY OUT. Posibles problemas

Por lo que respecta al lay out, siempre se diseñará para:

- Facilitar operaciones de limpieza y mantenimiento, de acuerdo al tipo de fabricación.
- Minimizar las potenciales contaminaciones mediante un diseño contrastado adecuado al tipo de producto
- Limitar la exposición a contaminantes microbiológicos.
- Adecuar los espacios a las operaciones, por ejemplo donde se requiera un cambio de ropa de trabajo.
- Adecuar espacios para prevenir mezclas o la posibilidad de contaminación cruzada, considerando:
 - o Flujos de personal
 - o Flujos de equipos
 - o Flujos de materiales

Y todos los aspectos relativos a la circulación: operarios (limpios, contaminados y de mantenimiento), productos (entrantes y salientes), aire (impulsado y extraído), desperdicios (activos e inactivos), ropa (limpia y contaminada), piezas y materiales (limpios y contaminados), visitantes, ...

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Hemos hablado del sistema HVAC como elemento clave en la acción de barrera frente a la contaminación, pero evidentemente un buen lay out será la principal forma de evitar contaminaciones indeseadas, lo que dejará en manos del sistema HVAC los puntos donde haya interacciones y entre zonas que el lay out no permita separar más.

Un diseño correcto impedirá contaminaciones ya que estas no tendrán siquiera la posibilidad de acceder. No obstante, restricciones de espacio suelen ser el principal obstáculo para conseguir un diseño óptimo. En otras ocasiones se ha procedido a remodelar una instalación existente o se ha pasado de producir una determinada forma farmacéutica a otra, lo que nos limita las posibilidades de actuación.

En cualquier caso, el personal siempre accederá a las diferentes zonas mediante vestuarios en los que haya cambios de vestimenta (o empleo de alguna protección adicional) y los materiales accederán mediante el uso de esclusas (airlocks) y siempre que sea factible procesos de sanitización o esterilización, en función de las zonas a las que estemos accediendo

Uno de los aspectos más relevantes en un diseño adecuado es lograr una buena segregación entre zonas:

- Segregación entre las áreas GMP y No-GMP, definiendo las áreas GMP de acuerdo a la operación que se lleve a cabo: fabricación, acondicionamiento, muestreo y análisis.
- Las áreas de cuarentena física deben estar correctamente identificadas.
- Las zonas de descanso y cafetería no se deben localizar en áreas GMP.
- Las salas con armarios y lavabos se deben separar de las zonas GMP en la medida de lo posible, pero deben ser fácilmente accesibles.
- Las instalaciones de lavado y lavabos se colocarán fuera de áreas GMP.

Siguiendo con las consideraciones en cuanto a segregación, el diseño considerará:

- Sistemas separados para productos de naturaleza infecciosa o con una elevada actividad farmacológica o toxicidad, como algunos esteroides o citostáticos.
- Zonas preparadas para:
 - o Almacenamiento de materiales y productos rechazados o devueltos.
 - o Zonas separadas de muestreo para materias primas.
- Líneas separadas para la transferencia de residuos sanitarios y de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

proceso. Donde se unen las líneas, se debe prevenir el reflujos.

- Los sistemas de tratamiento de residuos se deben diseñar y mantener para prevenir la contaminación, considerando:
 - o Tamaño adecuado
 - o 'Air break' o sistemas adecuado para prevenir efecto sifón.
 - o Supresión de canales abiertos donde sea posible pero si es necesario, deben ser poco profundos para facilitar la limpieza y desinfección.
 - o Programa de sanitización periódica.
- Áreas de fabricación separadas para productos de alta sensibilidad como penicilinas o cefalosporinas. Ello incluye zonas de fabricación, sistemas de aire y equipos.

Posibles Problemas

Los problemas más comunes con los que nos encontraremos serán en el caso de fábricas existentes en que el lay out nos llevará a trabajar con flujos que no nos facilitarán la realización de las operaciones con el menor riesgo posible.

En ese caso, nos veremos obligados a emplear procedimientos que garanticen que no se producen mezclas o contaminaciones cruzadas.

Un ejemplo de estos casos sería una zona de fabricación en que la entrada y salida no se hagan por vestuarios separados, sino por el mismo. Tendremos que asegurar mediante señales y enclavamiento de puertas que no se encuentran en el mismo vestuario una persona que sale y otra que entra.

Habrán casos, especialmente graves, en que no será suficiente el empleo de procedimientos y tendremos que hacer alguna reforma que solucione dicho problema.

Un ejemplo podría ser que se detectara el acceso de material a una zona de clasificación mayor desde otra de clasificación menor sin que existiera una esclusa. Podría requerir que se hiciera dicha esclusa.

Otro caso podría ser que nos diéramos cuenta de que estamos fabricando un producto especialmente activo en una zona en que no debería hacerse y que nos llevara a tener que hacer el producto en otra área.

Estos problemas de lay out son especialmente escasos, pues se trata de errores en el momento de diseñar la instalación o de asignar los productos que se manejan en cada zona y no sería exactamente un problema que surge de repente.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

2.2. ACABADOS. Posibles problemas

En cuanto a los acabados de la zona, superficies de suelos, paredes y techos deben ser los adecuados para su uso.

Así, en las zonas de fabricación y acondicionamiento primario dichas superficies deben ser:

- Duras
- Lisas
- Libres de esquinas
- Evitando superficies horizontales a diferentes alturas
- Fáciles de limpiar
- Cuando existan ladrillos, bloques de cemento y otros materiales porosos deben ser sellados.
- Se deben evitar en las superficies materiales que desprendan partículas.
- Las superficies expuestas se deben diseñar de manera que se minimice la acumulación de partículas y sean fáciles de limpiar.
- Se deben sellar las juntas entre paredes, techos y suelos donde sea posible.

Los materiales empleados han ido evolucionando con el tiempo y materiales que en zonas asépticas se usaban hace unos años ya no se utilizan por emplearse nuevos materiales que permiten mejores acabados, obras más rápidas y mayor flexibilidad.

Así el uso de paneles de materiales con distintos núcleos cada uno con diferentes ventajas y acabados de resinas muy resistentes es práctica común frente a ladrillos luego acabados con pintura epoxi o las placas de acero inoxidable.

Posibles Problemas

Dejando de lado los problemas que podríamos encontrarnos en fábricas antiguas en que los materiales podían no ser los más adecuados o el de acabados de equipos auxiliares que puede no ser el idóneo (mesas, sillas, armarios que no cumplan con los requisitos que estamos aplicando a paredes y suelos en cuanto a diseño y acabados), los problemas más comunes con los que nos encontraremos serán los derivados del deterioro de paredes, suelos o techos. El origen de ese deterioro lo puede provocar un golpe involuntario con elementos móviles, el empleo de algún desinfectante o disolvente que no se hubiera empleado anteriormente, un escape o una instalación inicial defectuosa pero que no se manifiesta hasta el cabo de un

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

tiempo (un panel que se desprende o un techo que cuelga).

En ese caso, nos veremos obligados a solucionar cuanto antes el problema pues puede ser origen de contaminaciones que afecten al producto por desprender partículas, no poder limpiarse correctamente o poder permitir la entrada de aire exterior no filtrado. En función del grado de deterioro, puede que hasta debiéramos detener de inmediato las operaciones en esa zona hasta que reparemos el problema.

2.3. SISTEMA DE TRATAMIENTO DE AIRE (HVAC). Posibles problemas

Los objetivos de los sistemas de climatización y tratamiento de aire, conocidos como HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning), serían:

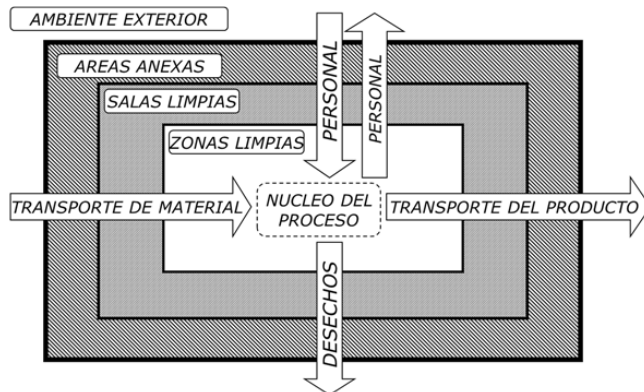
- Aislamiento del ambiente de las salas limpias.
- Disminución de la contaminación resultante del proceso de fabricación.
- Disminución de la contaminación aportada por el personal que trabaja en esta zona.
- Contención de los peligros debidos a la naturaleza del producto.
- Control y prevención de la contaminación cruzada entre productos.
- Protección del personal.
- Obtención de un control y gestión del flujo de material por los diferentes pasos del proceso.
- Control y gestión del movimiento del personal optimizando la disposición y la conexión de las salas individuales.
- Proporcionar condiciones de “confort” para el personal.
- Lograr las condiciones ambientales especiales que pueda requerir el producto.
- Disposición de la planta de proceso y de los equipos que garantice seguridad y facilidad de uso, así como un buen acceso para su mantenimiento.
- Monitorización eficaz de las condiciones de la sala.

Podríamos resumir los tres objetivos fundamentales del diseño de un sistema de HVAC en:

- Protección del Producto
- Protección del Personal
- Protección del Medio Ambiente

El diseño debe hacerse por niveles de limpieza de aire, desde una zona exterior menos limpia, que irá mejorando el grado de limpieza conforme nos acerquemos a la zona más crítica, protegiendo el producto con estas barreras, tal y como podemos observar en la imagen.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



Ya hemos comentado que el objetivo del sistema HVAC es actuar como barrera y lograr las condiciones adecuadas que requiere cada operación de fabricación. Esas condiciones

vienen fijadas por la correspondiente normativa.

Si revisamos el Anexo 1 de las GMP Europeas, nos diferencia entre los siguientes grados, de más limpio a menos limpio:

- Grado A: Zona local donde se realizan operaciones específicas de alto riesgo tales como la zona de llenado, de bandejas de tapones, de ampollas y viales abiertos y de realización de conexiones asépticas. Normalmente estas condiciones se alcanzan bajo flujo laminar que debe proporcionar una velocidad homogénea del aire en un intervalo de 0,36 – 0,54 m/s en el punto de trabajo.
- Grado B: Entorno para la zona de grado A en la preparación y llenado asépticos.
- Grados C y D: Zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles.

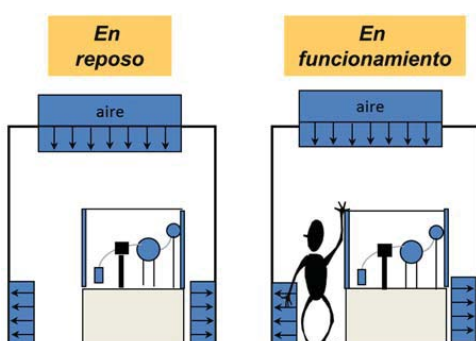
Para saber qué implican estos requerimientos que diferencian claramente los límites en reposo y en funcionamiento, deberemos acudir a la norma EN ISO 14644-1.

Para cada grado, salvo para el A en que no hay diferencia, se permite en funcionamiento un grado superior al que se tiene en reposo.

En la siguiente tabla se muestra la máxima concentración permitida de partículas en el aire para cada grado.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Número máximo de partículas permitido/m ³ de tamaño igual o superior al indicado en la tabla				
Grado	En reposo		En funcionamiento	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	35.200	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir



La diferenciación entre reposo y funcionamiento es la presencia de personal en la zona, como vemos en estas imágenes:

También encontramos en el Anexo 1 el límite de microorganismos permitidos “en funcionamiento”:

Límites recomendados de la contaminación microbiana (a)				
Grado	muestra de aire ufc/m ³	placas de sedimentación (diámetro 90 mm) ufc/4 horas (b)	placas de contacto (diámetro 55 mm) ufc/placa	impresión de guantes 5 dedos ufc/guante
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notas:

- (a) Se trata de valores medios.
- (b) Las placas de sedimentación individuales pueden exponerse durante menos de 4 horas.

Del mismo modo, encontramos definidos los grados de las zonas de fabricación en función de las operaciones que se lleven a cabo en las

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

mismas:

Grado	Ejemplos de operaciones con productos esterilizados al final
A	Llenado de medicamentos, cuando exista riesgo inusual
C	Preparación de soluciones, cuando exista riesgo inusual Llenado de medicamentos
D	Preparación de soluciones y componentes para su llenado posterior

Grado	Ejemplo de operaciones para preparación aséptica
A	Preparación y llenado asépticos
C	Preparación de soluciones para filtrar
D	Manipulación de componentes tras su lavado

Casi tan importante como la clasificación de la zona de trabajo es lograr que se mantenga. Para ello emplearemos la sobrepresión de una zona respecto a las adyacentes, que será lo que realmente actúe de "barrera" impidiendo que en el ambiente de la zona más crítica entren posibles contaminantes arrastrados por el aire de la zona menos crítica.

Se recomienda un gradiente de presión de 10-15 Pa entre salas adyacentes de diferente clasificación y de 5-10 Pa entre salas adyacentes de la misma clasificación, debiendo verificarse que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas a una zona de mayor riesgo para el producto.

Figura. Difusores



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Para lograr la clasificación indicada en una zona, deberemos filtrar el aire que impulsemos por los filtros adecuados para cada grado de modo que dicho aire sea aire "limpio" de partículas y microorganismos y a una velocidad que nos permita que dichas condiciones se mantengan.

En función del grado de la zona se utilizarán difusores, en grados D y C con filtros a la salida del climatizador, o filtros terminales, en grados B y A (y en algún caso C).

Filtros terminales



También se pueden utilizar en grado A otros sistemas como el de emplear plenums con "velos finales" que permiten una buena homogeneidad de aire.



Flujos con velo

Por tanto, hemos dicho que tendremos una clasificación determinada gracias a una impulsión de aire con un flujo determinado. Dicho caudal de entrada lo diseñaremos en función del volumen de la sala para que nos de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

las renovaciones por hora que permitan “lavar” la sala el número suficiente de veces para que se mantenga limpia. Esa velocidad de entrada en sala a través de los filtros o caudal de aire a través de difusores, deberemos controlarlo periódicamente para confirmar que no varía de forma significativa y se mantienen las renovaciones por hora suficientes. Las causas de esa potencial variación pueden ser una menor impulsión por parte del climatizador por una colmatación de prefiltros o filtros o algún otro tema de desgaste, o deberse a una colmatación de los filtros a la salida de climatizador o los filtros de entrada a la sala. En el caso de los flujos laminares será aún más importante verificar que se mantienen las velocidades que garantizan la laminaridad.

El aire entrará en la sala a través de filtros o difusores y también se deberá verificar periódicamente que dichos filtros no tengan ninguna fuga realizando un test de integridad de los mismos.

También deberemos asegurar que se mantenga la sobrepresión con respecto a la sala menos crítica adyacente y que no disminuye, mediante manómetros y la instalación de alarmas que nos avise en caso de caída súbita de la presión.

No debemos olvidar que el control de partículas y microbiológico deben ser continuos para cumplir con nuestro objetivo: Garantizar un ambiente seguro para el producto a elaborar en la zona.

Posibles Problemas

Los problemas con los que podemos encontrarnos serán los derivados de que no se mantengan las condiciones adecuadas en la sala blanca por un fallo en el sistema HVAC.

- Incumplimiento en el límite de partículas o microbiológico: Suele ser la consecuencia de otros problemas en el sistema, pues el objetivo primordial del sistema HVAC es que se cumpla la clasificación que nos requiere la normativa en cuanto al número de partículas por metro cúbico y de microorganismos.

Realmente, en el mundo farmacéutico, el valor de partículas es menos relevante que el microbiológico. Se emplea como forma de tener un dato directo e inmediato que nos indique de forma indirecta que el valor de microorganismos está bajo control.

Los problemas que generarían este incumplimiento pueden ser:

- o Fuga en los filtros HEPA: Se deberá confirmar mediante la realización de un test de integridad de los filtros que se hará mediante la inyección de un aceite y la detección de posibles fugas con un fotómetro. Si el resultado es que el filtro fuga, deberá reemplazarse, lo que solucionará el problema.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Velocidad del aire incorrecta: Lo habitual es hablar de velocidad baja cuyo origen podría ser una colmatación de filtros, que se solucionará reemplazando el filtro, o un funcionamiento incorrecto de la Unidad de Tratamiento de Aire (UTA en castellano o AHU en inglés), que se solucionará cuando identifiquemos la causa del problema y podamos corregirlo.

También si la velocidad fuera más elevada de lo debido, en flujos laminares, provocará turbulencias que podrían llevar a mayor número de partículas o contaminantes de lo deseado.

En la parte de laboratorio de control veremos con más detalle el tema microbiológico.

- Sobrepresión incorrecta: Si partimos de la base de que tenemos bien regulada la zona, suele deberse a un mal funcionamiento del sistema HVAC, que no impulsa suficiente aire (por filtros colmatados o deficiencias en la UTA) y siendo algo que ocurre súbitamente, nos lleva a detener de inmediato la actividad de la zona, por haberse perdido la barrera que protegía la zona. Por eso se instalan alarmas que nos permitan identificar el problema en cuanto ocurre.

Un aspecto que se deberá hacer en cada incidencia dentro del sistema de garantía de calidad y que no repetiremos en cada uno de los apartados que desarrollaremos, es investigar sus causas y corregirlo y tomar las acciones preventivas para evitar que se repita (CAPA – Plan de acciones correctivas y preventivas), pues no basta con la corrección del problema, sino que tenemos que asegurarnos de que no volverá a darse. Otro aspecto que no debemos olvidar en una investigación es a qué afecta, no sólo en el instante en que lo detectemos y el producto que estemos elaborando entonces, sino en el pasado y lotes anteriores o en procesos semejantes que deberemos también investigar.

3. FORMULACIÓN

En la formulación de las soluciones y suspensiones estériles, intervienen como en las demás formas farmacéuticas diferentes materias primas que acaban dosificándose en el material de envasado adecuado.

La dificultad principal es que se trata de productos estériles y por tanto las materias primas con una destacada participación del agua, y envases que intervienen deben tener una baja contaminación microbiológica de salida y resistir un proceso de esterilización. En función del proceso de elaboración que empleemos, y que veremos más adelante, el orden en que se hace la dosificación y la esterilización variará, pero siempre el envase final deberá garantizar que se mantenga la esterilidad hasta el momento de su uso.

Hablamos de procesos sencillos en su parte galénica, pues son soluciones y suspensiones, donde la mayor dificultad estaría en su homogeneidad.

Por otro lado el proceso tiene la complejidad de pasar por una

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

esterilización que es agresiva para todos los elementos que intervienen y tener que realizarse en instalaciones apropiadas siempre luchando contra unos microorganismos que no vemos.

En el caso de preparados multidosis, se suelen incorporar conservantes para mantener la esterilidad en las diferentes ocasiones en que el envase se abre para dosificar el producto.

Veremos entonces las materias primas y material de envase que intervienen y posteriormente el proceso de fabricación y los diferentes métodos de esterilización.

4. MATERIAS PRIMAS. Posibles problemas

Las materias primas que entran en la formulación de las formas farmacéuticas estériles serán diferenciadas entre principios activos, los que tienen la actividad farmacológica, y excipientes, que tienen otras funciones en la formulación.

No obstante la materia prima que interviene en mayor proporción en este tipo de preparados es el agua, que será calidad agua para inyectables.

Todas las materias primas que usaremos en la fabricación de productos estériles deben tener una carga bacteriana baja que deberemos controlar. En función del proceso que sigamos no bastará con que la carga bacteriana sea baja sino que deberán ser estériles, lo que podemos lograr con materias primas que tengan las últimas etapas de fabricación estériles, ya serán estériles desde su fabricación, o procediendo a esterilizarlas posteriormente, antes de llegar a nuestras instalaciones. En ambos casos, las materias primas llegarán estériles a nuestras instalaciones y deberemos tratarlas como tales: Si debe muestrearse y pesarse, se hará en condiciones asépticas y con la máxima seguridad, de modo que no haya posibilidad de que se contamine ni la muestra pesada ni la restante. Siempre que podamos usaremos aisladores y haremos todas las pesadas necesarias para no tener que manipularla muchas veces. Lo ideal no obstante es que desde origen tengamos las cantidades que debemos utilizar ya separadas en envases independientes y que la muestra de control también venga separada. Así evitaremos manipulaciones y riesgos.

Otro tema a considerar es cómo entrar el producto en la zona aséptica en el caso de proceso aséptico. Si hablamos de las materias primas ya estériles, se suelen proteger las mismas con varias bolsas que se van dejando en cada uno de los pasos hasta llegar al punto en que las usaremos, de modo que la bolsa que pasa a la zona de mejor clasificación siempre es estéril y nos sirve de protección. Otro sistema es pasar la materia prima por un SAS esterilizante (con UV o VHP, por ejemplo), de modo que la parte externa del envase se sane. Aun siendo una sanitización superficial, debemos asegurarnos de proteger la materia prima que está en el interior y que podría resultar afectada por el método de sanitización. Si hablamos de materias primas que podemos esterilizar nosotros mismos, las entraremos a través del esterilizador de doble puerta (horno, autoclave,..) a las zonas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

clasificadas.

Posibles Problemas

Los problemas con los que podemos encontrarnos serán en primer lugar los relacionados con una calidad inadecuada de las materias primas. Dicha calidad inadecuada será en los parámetros físico-químicos, en que alguno de ellos no cumpla con la especificación, o en la calidad microbiológica, con niveles de contaminación más elevados de lo debido o materias primas estériles que resulten no serlo.

Otra posible fuente de problemas estará ligada a la manipulación de materias primas que inicialmente tenían la calidad adecuada en operaciones de muestreo, pesada, entrada a zonas clasificadas,... En esos casos debemos averiguar el origen del problema para evitar que se vuelva a producir.

4.1. PRINCIPIOS ACTIVOS

Los principios activos que se utilizan en la fabricación de formas estériles cubren todo el espectro farmacológico pues la característica principal de estos preparados es su rapidez de actuación y la eficacia, pues se evita la barrera hepática en un primer momento.

Para poder usar esta vía de administración, el principio activo debe ser estable en medio acuoso. Una opción en caso de que no lo sea es utilizar una preparación extemporánea en que el principio activo no va en medio acuoso sino que el producto acabado tiene dos partes: una seca en la que va el principio activo y otra acuosa que se emplea para reconstruir la seca y tener la formulación completa en el momento del uso. La parte seca puede ser el producto en polvo o si aún tiene que tener menor humedad, producto que ha sido liofilizado, pero la liofilización es un proceso más caro y no todos los productos pueden ser liofilizados.

Un aspecto que no trataremos en este capítulo, por haber uno específico en el libro, es el relacionado con la necesidad de asegurar mediante la realización de auditorías a los proveedores, la calidad de los principios activos, verificando el correcto proceso de fabricación de los mismos. No es suficiente con confirmar el cumplimiento de todas las especificaciones, pues debemos ir más allá confirmando que el proceso de fabricación se ha realizado cumpliendo con las GMP.

4.2. EXCIPIENTES

Los excipientes acompañan al principio activo y son todas aquellas sustancias que, incluidas en las formas galénicas, se añade a los principios

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

activos o sus asociaciones con varias funciones:

- Vehículo: muchos medicamentos sin excipientes no serían administrables, y lo mismo ocurre en las formas estériles. Los vehículos serían:
 - o Agua para inyectables: Es el principal y lo trataremos en un apartado específico.
 - o No acuosos: para principios insolubles en agua o que se descomponen en presencia de agua o cuando se desea lograr un retardo en la absorción. Con estos vehículos disminuye la probabilidad de contaminación microbiana y aumenta la de contaminación química.
 - Oleosos: aceites de almidón, oliva, maíz, oleato de etilo, acetato de etilo, miristato de isopropilo.
 - • Miscibles con agua: alcoholes (máx. 20-25%), polialcoholes: propilenglicol, glicerol, polietilenglicol, ésteres, dimetilsulfóxido, etc.Los aceites fijos que se empleen como vehículos no acuosos para inyectables, deberán tener un índice de saponificación entre 185 y 200 y un índice de yodo entre 79 y 141.
- Posibilitar su preparación.
- Aumentar la estabilidad tanto bioquímica como físico-química.
- Modificar las propiedades organolépticas (en el caso de los productos que tratamos no tendría relevancia este uso).
- Determinar las propiedades físico-químicas.
- Mejoran la biodisponibilidad: Mejora la liberación y/o disolución del fármaco.

Características generales de los excipientes

- No irritantes
- No tóxicos
- Características organolépticas neutras o buenas.
- Deben ser accesibles tanto económica e industrialmente.
- No deben interferir en la valoración de principios activos: Inertes

Podríamos decir que todas las sustancias auxiliares que no son el principio activo los consideraríamos excipientes. Cuando sea necesario aumentar la estabilidad, pueden agregarse sustancias apropiadas, a menos que se especifique de otro modo en la monografía correspondiente, siempre que sean inocuas en las cantidades administradas y no interfieran con la eficacia terapéutica o con los ensayos y valoraciones especificadas. No pueden agregarse sustancias colorantes sólo para dar color a la preparación final de una formulación inyectable.

Los inyectables de gran volumen no deben contener conservantes ni colorantes. Tampoco estabilizantes a menos que se especifique lo contrario en la monografía correspondiente

Se debe tener especial cuidado en la selección y empleo de sustancias

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

auxiliares que se incorporan en inyectables que se administran en volúmenes > 5 ml y > 100 ml. A menos que se especifique de otro modo, deben considerarse las siguientes recomendaciones: 0,01% para agentes que contengan mercurio y agentes tensioactivos catiónicos; 0,5% para clorobutanol, cresol y fenol; 0,2% para dióxido de azufre o una cantidad equivalente de sulfito, bisulfito, metabisulfito de potasio o de sodio.

Veamos cuáles serían esos excipientes:

- Viscosizantes en las suspensiones
- Solubilizantes: co-solventes
- Conservadores antimicrobianos: en envases multidosis y cuando se preparan por procedimiento aséptico sin esterilización final. No se emplean cuando hay acceso al líquido cefalorraquídeo (vía espinal o peridural) ni cuando se administran vol > 15 ml. Ej. organomercuriales, amonios cuaternarios, fenol, parabenos.
- Antioxidantes: Ej. ácido ascórbico y derivados, tocoferoles, galatos, BHA, BHT. Otro recurso es envasar en atmósfera inerte.
- Quelantes: EDTA
- Agentes de difusión: en la vía subcutánea. Ej. hialuronidasa, tiomucasa. No se deben utilizar cerca de focos infecciosos pues ayudarían a la diseminación de la infección.
- Tensioactivos: los no iónicos son los más usados por ser los menos tóxicos. Cuidar incompatibilidades, ej. Span neutralizan antimicrobianos. Los catiónicos (amonios cuaternarios) son también conservadores. Se emplean para solubilizar esteroides, vitaminas liposolubles, algunos ATB, barbitúricos. Cuidado con su poder hemolítico.
- Reguladores de pH: Se prefieren los ácidos y bases antes que las soluciones reguladoras. Tener en cuenta la tolerancia fisiológica cuando hay que administrar grandes volúmenes. Es importante tener en cuenta este factor en las vías subcutánea e intramuscular.
- Isotonizantes: También importantes en grandes volúmenes. Ej. ClNa, ClK, glucosa.
- Crioprotectores: para liofilizados. Se emplean con este fin polioles (glucosa, fructosa, lactosa, etc.), proteínas y aminoácidos (prolina, lisina, albúmina) y electrolitos (cloruro, sodio, potasio, calcio).

4.3. AGUA PARA INYECTABLES. Posibles problemas

El agua es la principal materia prima utilizada en la industria farmacéutica. Puede ser empleada como excipiente, en pasos de síntesis, en la fabricación de productos terminados o como agente de limpieza de reactores, equipamiento, materiales de envase primario y otros.

Según el proceso de que se trate se requerirán distintos grados de calidad del agua. Dado que estamos hablando de productos estériles, el agua que deberemos emplear en las últimas etapas de lavado o en la fabricación es agua para inyectables: Se prepara a partir de agua potable

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

previamente purificada por destilación (único método aceptado por la Farmacopea europea aunque se permite la ultrafiltración en otras farmacopeas); cumple los requisitos de agua purificada y con el ensayo de endotoxinas bacterianas (nmt 0,25 UI de endotoxinas/mL), conductividad y TOC.

El agua es la fuente más probable de contaminación de los sistemas críticos que intervienen en la producción farmacéutica.

Durante la producción y conservación subsiguiente, se deben tomar medidas apropiadas para garantizar que el recuento de microorganismos aerobios viables totales está controlado y vigilado adecuadamente. Se establecen límites de alerta y de intervención adecuados para detectar las evoluciones indeseables. En condiciones normales, se considera un límite de intervención apropiado un recuento de microorganismos aerobios viables totales de 10 microorganismos por 100 ml.

Como hemos visto la diferencia más importante entre agua purificada y agua para inyectables es el nivel de endotoxinas cuya presencia convertirá el agua en pirogénica.



De ahí la importancia de mantener la contaminación al mínimo para evitar su generación.

Para la generación del agua para inyectables se suelen emplear destiladores, simples, de múltiple efecto o por

Termocompresión, en los que el agua purificada es evaporada y condensada posteriormente. Este efecto hace que el agua se separe de los sólidos disueltos, lográndose una excelente calidad química. Al mismo tiempo el proceso elimina la contaminación microbiológica y los pirógenos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La dificultad empieza en el momento en que tenemos que almacenar el agua para inyectables producida, pues es cuando se puede contaminar. Por eso empleamos materiales inertes de alta calidad (el más empleado es acero inoxidable 316L) con acabados finísimos (es habitual pedir un $Ra < 0,64 \mu m$) que al evitar la rugosidad no permiten que se acumulen microorganismos. Además se mantiene el agua en recirculación constante garantizando régimen turbulento (velocidad entre 1-3 m/s) y a una temperatura por encima de 70-80°C. También el diseño es importante pues deberemos evitar tramos muertos en que el agua pudiera no circular correctamente y emplear válvulas de diafragma que no tienen zonas que quedan ocultas, lo que las hace sanitarias. Las soldaduras se harán por soldadura orbital y se procederá a pasivación posterior de la instalación.



Por lo que se refiere a los tanques de almacenamiento, deberán dimensionarse para que el agua no se quede estancada, de modo que se vaya vaciando, se colocarán filtros de venteo, el agua entrará en el tanque mediante bolas que mojen toda la superficie del mismo para evitar zonas que favorezcan el crecimiento microbiano. Estos tanques deberán resistir presión para poder esterilizarlos cuando sea necesario.

Si estamos pensando en la formulación, el agua es la principal materia prima y por ello debemos tener especial cuidado en su manejo y en evitar su contaminación.

Siempre que podamos la manejaremos en caliente, hasta el momento en que se requiera enfriarla por la formulación y no la acumularemos en los reactores de fabricación sino que la usaremos con el menor tiempo posible de almacenamiento.

Por lo que se refiere a su control, deberemos someter a control constante a nuestro sistema de generación y distribución con conductivímetro y medidor de temperatura y TOC on-line, con alarmas que nos indiquen cuando haya algún valor que salga de límites, así como tomar muestras frecuentes de los puntos de uso o de aquellos otros puntos del sistema que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

consideremos relevantes. Se controlarán microorganismos totales y endotoxinas para asegurar su calidad microbiológica.

Posibles Problemas

Los problemas que se plantearán serán por un incumplimiento de las especificaciones, pudiendo agruparlos en dos tipos:

- Físico-químicos: La conductividad o TOC son altos, lo que solemos detectar on-line. No es muy frecuente, pudiendo deberse a algún problema en alguno de los elementos del sistema que se haya deteriorado (una válvula que esté deteriorada y vaya liberando óxido al sistema,). Otra opción que puede afectar a los parámetros físico-químicos se da cuando el agua recircula durante muchos días sin consumo, pues no se va renovando y TOC y conductividad acaban subiendo. Además de ser fácilmente detectable lo que hace que no se use esa agua que no cumple con la calidad requerida, se suele encontrar el origen con cierta facilidad, corrigiéndolo.
- Microbiológicos: Si encontramos contaminación microbiológica, el problema será mayor, pues detectaremos la contaminación cuando esa agua ya se haya usado por el tiempo requerido de incubación. Debemos evaluar cómo puede afectar la contaminación elevada o ese contaminante indeseable a nuestro producto en función de las etapas posteriores de elaboración, para entonces tomar una decisión sobre el producto.

La eliminación de la contaminación suele hacerse esterilizando el sistema, si bien no siempre es fácil eliminarla. Si no se trata de una contaminación del sistema sino de un punto de uso determinado, deberemos asegurar que la forma en que se usa el agua (manguera, conexión directa,...) no afecta a la calidad de la misma.

5. MATERIAL DE ENVASADO

5.1. VIDRIO

El vidrio es uno de los materiales más utilizados para contener productos farmacéuticos gracias a sus múltiples ventajas:

- Se trata de un material muy inerte que dificulta la adsorción del principio activo o de otros componentes a su superficie, así como la cesión de materiales que forman parte de su composición al líquido contenido.
- Es impermeable a líquidos y gases.
- Resiste la acción de agentes físicos, químicos y biológicos.
- Posee una gran transparencia, lo que permite ver con claridad lo que contiene,
- Puede ser coloreado e impedir la acción de la luz.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Pero también posee una serie de desventajas que se deben tener en cuenta:

- Posee una elevada fragilidad, lo que dificulta su manejo, transporte y almacenamiento.
- Su peso es elevado.
- Tiene un coste elevado.

El vidrio se trata de un polímero rígido con una estructura interna formada por un retículo constituido por uniones de oxígeno con otros elementos, los más comunes silicio y boro. Además de estos elementos formadores del retículo existen unos elementos deformadores, como sodio, potasio, litio, calcio y bario, los cuales se insertan en el interior de las mallas modificando las propiedades del vidrio resultante. Existen otros elementos que pueden actuar como formadores o deformadores, los más habituales hierro, aluminio, manganeso, plomo y titanio. La combinación de estos elementos da lugar a diferentes tipos de vidrio. La *Farmacopea europea 8ª Edición* clasifica los tipos de vidrio de la siguiente manera:

Vidrio incoloro. Altamente transparente en el espectro visible.

Vidrio coloreado. Obtenido por la adición de pequeñas cantidades de óxidos metálicos, escogidos según la absorbancia en el espectro deseada.

Vidrio neutro. Se trata de un vidrio borosilicatado que contiene cantidades significativas de óxido bórico, óxido de aluminio o de óxidos de alcalinotérreos. Debido a su composición este tipo de vidrio posee una fuerte resistencia hidrolítica y una fuerte resistencia a los cambios térmicos bruscos.

Vidrio de silicato de sodio. Es un vidrio silicatado que contiene óxidos alcalinos, principalmente óxido de sodio y óxidos alcalinotérreos, fundamentalmente óxido de calcio. Debido a su composición este tipo de vidrio posee una resistencia hidrolítica moderada.

La estabilidad de los envases de vidrio para uso farmacéutico se expresa por la denominada resistencia hidrolítica. La resistencia hidrolítica es la resistencia del vidrio a liberar en agua sustancias minerales solubles bajo condiciones preestablecidas de contacto entre la superficie interior del envase o granos de vidrio y el agua. La resistencia hidrolítica se evalúa mediante valoración de la alcalinidad de la solución. De acuerdo con su resistencia hidrolítica los envases de vidrio se clasifican de la siguiente manera:

- Vidrio de tipo I: vidrio neutro con una alta resistencia hidrolítica debida a la composición del vidrio. Es adecuado para muchas preparaciones, parenterales y no parenterales.
- Vidrio de tipo II: Habitualmente de silicato de sodio con una alta resistencia hidrolítica resultado de un tratamiento en superficie adecuado. Es adecuado para muchas preparaciones acuosas ácidas y

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

neutras, parenterales y no parenterales.

- Vidrio de tipo III: Habitualmente de silicato de sodio con una moderada resistencia hidrolítica. Se recomienda para preparaciones no acuosas para administración parenteral, para polvos de administración parenteral (excepto para preparaciones liofilizadas) y para preparados de administración no parenteral.

Las preparaciones para uso parenteral se presentan habitualmente en envases de vidrio incoloros, pero pueden utilizarse envases coloreados en el caso que la sustancia contenida sea sensible a la luz. Envases coloreados o no coloreados pueden utilizarse en el caso de otro tipo de preparaciones, pero se recomienda que los envases para preparaciones líquidas o polvos para administración parenteral permitan una inspección visual del contenido.

Excepto en el caso de los envases de vidrio de tipo I, no se permite la reutilización de los envases. Los envases utilizados para sangre humana o hemoderivados no pueden ser reutilizados.

La *Farmacopea americana USP 38* posee monografías equivalentes a la *Farmacopea Europea* (Apartado 660).

Se pueden contemplar los siguientes envases de vidrio:

- Ampollas: Las ampollas son recipientes de pequeño volumen donde habitualmente el cerrado se efectúa después del llenado mediante fusión del vidrio. El contenido se extrae de una sola vez previa rotura del envase. Por lo que respecta a sus partes, pueden distinguirse las siguientes: fondo, cuerpo, constricción, bulbo, rama y apertura. Además se distinguen varios tipos de ampollas en función de la forma de estos elementos. Las ampollas tipo B son las más habituales y poseen la boca de tipo cónico, las ampollas de tipo C tienen la boca en forma de embudo. Las ampollas de tipo D son ampollas que se suministran cerradas y estériles, por lo que no necesitan ser lavadas ni esterilizadas; pero precisan equipamiento especial para que sean abiertas antes de proceder a su llenado. La figura 8.1 muestra unos diseños de ampolla con sus partes. Para poder administrar el medicamento la ampolla debe romperse por el estrangulamiento. Antes se conseguía limando esa zona con una lima metálica. Actualmente, se dispone de las denominadas ampollas de fácil rotura que pueden abrirse con las manos efectuando una pequeña fuerza sobre el estrangulamiento. Esto se consigue porque se crea una zona de fragilidad que se señala con un punto (ampolla OPC) o con un aro de pintura (ampolla Score Ring). Esta pequeña incisión se realiza con un disco de carburo o diamante.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

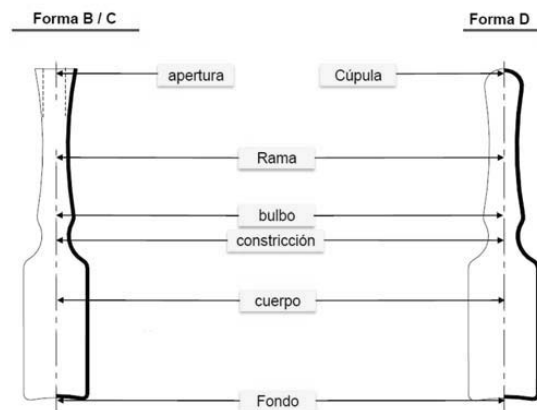


Figura 1. Diagrama de unas ampollas

- Viales: Los viales son recipientes de capacidad variable cuyo cerrado después del llenado se efectúa con un tapón de material elastomérico y sellado por una cápsula de aluminio o aluminio plástico. Puede ser uni o multidosis. Consta de varias partes: fondo, cuerpo, codo, cuello y boca. Para la administración del preparado, la parte central de la cápsula metálica dispone de una lengüeta (llamada opérculo) que puede ser retirada, dejando el elastómero a la vista, permitiendo que pueda ser perforado por la aguja. Existen viales recubiertos en su interior de cuarzo, que actúa de protección de los fármacos frente a los componentes del vidrio (iones, metales, etc.) y para proteger a la matriz del vidrio frente al ataque de los fármacos. Este tipo de viales es mucho más caro y está recomendado para productos biológicos. Existen viales especiales para la liofilización. Su fondo, más plano que el de los viales habituales, permite un proceso de intercambio de energía más efectivo y uniforme.
- Frasco para infusión: Se trata en realidad de viales de gran volumen. Suelen estar graduados y disponer de un sistema plástico que les permite ser colgados para la administración i.v. La boca del frasco posee un cierre elastomérico, sellado mediante una cápsula de aluminio.
- Cartuchos: Son recipientes de pequeño volumen, cilíndricos, una de cuyas bases están constituidas por un tapón. Se administran insertándolos en jeringas especiales en las que un émbolo hace deslizar el tapón de su base a lo largo de todo el cilindro hasta que se agota su contenido. Se utilizan frecuentemente para envasar anestésicos locales utilizados en odontología.
- Jeringas precargadas: Cada vez más utilizadas porque presentan la ventaja de no necesitar la manipulación del preparado. Suelen contener pequeños volúmenes y se utilizan para insulina, heparina y productos innovadores.
- Envases para contener sangre humana y sus derivados: Envases de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

paredes de diferente grosor, de vidrio neutro, transparente e incoloro y de capacidad variable.

5.1.1. Control de calidad del vidrio y envases de vidrio. Posibles problemas

De acuerdo con la *Farmacopea Europea 8ª Edición* los envases de vidrio para uso farmacéutico deben de pasar los siguientes ensayos (apartado 3.2.1):

- Resistencia hidrolítica: para definir el tipo de vidrio y su calidad.
- Cesión de arsénico: para envases que han de contener preparados parenterales acuosos.
- Transmisión espectral: para envases coloreados.
- Determinación del volumen de llenado: Viales y frascos, ampollas.

El ensayo de resistencia hidrolítica define el tipo de vidrio (I, II y III) y determina su calidad. Se lleva a cabo por la valoración de soluciones extraídas a diferentes condiciones. Las condiciones vienen fijadas por el tipo de ensayo, en función del tipo de vidrio a ensayar. La farmacopea define tres tipos de ensayos: A (ensayo de superficie), ensayo B (ensayo de granos de vidrio) y el ensayo C (ensayo de grabado). El ensayo A permite distinguir los tipos de vidrio I y II del tipo III. El ensayo B o el ensayo C permiten distinguir el vidrio de tipo I del de los tipos II y III. Para distinguir si la resistencia hidrolítica de los envases tipo I y II es debida a la composición química o a un tratamiento de superficie se deben realizar los ensayos A y B o los ensayos A y C. Los ensayos se encuentran completamente descritos en el apartado 3.2.1 de la farmacopea.

El volumen de llenado en el caso de viales y frascos ha de ser el 90 por ciento del volumen total (hasta el borde). En el caso de ampollas se considera el volumen hasta la altura del hombro.

El ensayo de cesión de arsénico se realiza según espectrometría de absorción atómica, de acuerdo con el apartado 2.2.23, Método 1, de la farmacopea; pero se encuentra completamente descrito en el apartado 3.2.1. El límite es 0.1 ppm de As.

El ensayo de transmisión espectral de envases de vidrio coloreado se realiza en un equipo espectrofotométrico UV-VIS, equipado con un detector de fotoiodos o con un fotomultiplicador acoplado a una esfera integradora. La farmacopea establece unos límites de transmisión para frascos de uso no parenteral y para frascos de uso parenteral. En el caso de frascos para preparados parenterales los límites van en función del volumen nominal y si se trata de envases sellados con llamas (normalmente ampollas) o con tapones (normalmente viales).

La *Farmacopea americana USP 38* posee los mismos ensayos que la *Farmacopea Europea* en la sección 660. En la sección 1, de Inyectables, esta farmacopea contiene un apartado para envasado, en el que se describe que en el caso de los envases de vidrio éstos deben seguir el apartado 660.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Existen apartados específicos para envases para sólidos estériles y para la determinación del contenido (volumen) de los envases, dependiendo si son uni o multidosis, jeringas precargadas o soluciones intravenosas de gran volumen.

Existen otros ensayos que no se encuentran en las farmacopeas pero que suelen constar en las especificaciones del material:

- Caracteres organolépticos
- Dimensiones
- Existencia de grietas y defectos
- En ampollas, comprobación de correcta inclinación y excentricidad del vástago
- En ampollas autorrompibles, determinación de la fuerza de ruptura

Posibles Problemas

Uno de los posibles problemas nos lo podemos encontrar en las ampollas inyectables en el momento de romperlas por la línea de fractura. En ese momento se pueden producir pequeños fragmentos de vidrio que podrían caer en el producto con los consiguientes problemas en el momento de la inyección. Para evitarlo se debe escoger muy bien el vidrio y el diseño de la línea de fractura y realizar las comprobaciones pertinentes durante el desarrollo y el escalado del proceso.

Las ampollas y viales inyectables deben ser completamente herméticos de manera que se mantenga la esterilidad del producto a lo largo de su vida. En el caso de las ampollas se debe demostrar su estanqueidad en el cien por cien del lote mediante un método adecuado. En el caso de los viales su estanqueidad se debe demostrar en muestras tomadas convenientemente a lo largo del proceso de encapsulado.

5.2. MATERIALES PLÁSTICOS

El plástico es ampliamente utilizado como material de envasado de productos farmacéuticos. Presenta unas claras ventajas para su utilización:

- Pesa poco, lo que favorece su manipulación, transporte y almacenamiento.
- Posee una baja fragilidad, por lo que es muy resistente a los golpes.
- Por lo general es más barato que el vidrio.
- Es fácil de transformar, lo que permite una gran variedad de envases en forma y tamaño.
- Puede opacificarse y colorearse con facilidad, cosa que permite contener productos sensibles a la luz.
- Puede ser muy flexible o muy rígido, lo que facilita en determinados casos la administración del preparado.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

También presenta serias desventajas:

- Es permeable a gases y líquidos.
- Presenta fenómenos de adsorción a su superficie de componentes del contenido.
- Presenta fenómenos de cesión de algunos de sus componentes hacia el contenido.
- Puede ser atacado por agentes químicos, físicos y biológicos.
- Puede degradarse en el tiempo cambiando sus propiedades.
- No suelen resistir altas temperaturas, por lo que es difícil utilizar esterilización terminal por calor.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* define al envase plástico para uso farmacéutico como un artículo plástico que contiene o está destinado a contener un producto farmacéutico que se encuentra, o puede encontrarse, en contacto directo con él. Se considera que el cierre forma parte del envase.

Los envases plásticos y cierres para uso farmacéutico están fabricados con diferentes materiales que pueden incluir determinados aditivos. Estos materiales no deben poseer en su composición ninguna sustancia que pueda ser extraída por el contenido en cantidades que puedan alterar la eficacia, la seguridad o la estabilidad del producto.

La naturaleza y cantidad de los aditivos se determina por el tipo de polímero, el proceso utilizado para convertir el polímero en un envase y el uso propuesto para el envase. Los aditivos pueden consistir en antioxidantes, estabilizantes, plastificantes, lubricantes, colorantes y modificadores de impacto. Agentes antiestáticos y desmoldeadores sólo se pueden utilizar para preparaciones de uso oral o de uso externo para las que se haya autorizado. Los aditivos aceptados se indican en la monografía de la *Farmacopea* para cada material. Se pueden utilizar otros aditivos siempre que sean aprobados por las Autoridades.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* incluye monografías para los siguientes:

- Cloruro de polivinilo plastificado para envases para sangre y hemoderivados. Sección 3.1.1.1
- Poliolefinas. Sección 3.1.3
- Polietileno sin aditivos para envases para preparados parenterales y para preparados oftálmicos. Sección 3.1.4
- Polietileno con aditivos para envases para preparados parenterales y para preparados oftálmicos. Sección 3.1.5
- Polipropileno para envases y cierres para preparados parenterales y preparados oftálmicos. Sección 3.1.6
- Acetato de polietileno-vinilo para envases y tubos para preparados de nutrición parenteral total. Sección 3.1.7
- Cloruro de polivinilo no plastificado para envases para preparados no inyectables. Soluciones acuosas. Sección 3.1.10
- Cloruro de polivinilo no plastificado para envases para formas sólidas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

de administración oral. Sección 3.1.11

- Aditivos plásticos. Sección 3.1.13
- Cloruro de polivinilo para envases de soluciones acuosas para infusión intravenosa. Sección 3.1.14
- Tereftalato de polietileno para envases de preparados de uso no parenteral. Sección 3.1.15

Las monografías definen los materiales, sus posibilidades de uso, los aditivos que se pueden emplear, sus características, su identificación y los ensayos que se necesitan para su control. Los fabricantes deben seguir dichas monografías para controlar los materiales que emplean en la fabricación de sus envases.

La *Farmacopea americana USP 36* no contiene monografías tan exhaustivas para los materiales plásticos. Las monografías que incluye en la sección 661 son las siguientes:

- Envases de polietileno
- Envases de polipropileno
- Envases y frascos de Tereftalato de polietileno

Los polímeros más utilizados por la industria farmacéutica son polietileno (con y sin adición de aditivos), polipropileno, cloruro de polivinilo, tereftalato de polietileno y acetato de polietileno-vinilo.

Polietileno (PE). Existen dos tipos de polietileno, el de alta densidad (HDPE) y el de baja densidad (LDHP). El polietileno de alta densidad se obtiene por polimerización de polietileno a baja presión en presencia de catalizadores, pudiendo llevar estabilizantes y otros componentes en su composición. En cambio el polietileno de baja densidad se obtiene por polimerización del etileno a alta presión y no debe contener aditivo alguno. Poseen características diferentes. El polietileno de alta densidad es más rígido, más opaco, más resistente y menos flexible. Posee un punto de fusión más elevado que el polietileno de baja densidad. El polietileno de baja densidad es muy flexible y extensible y posee un punto de fusión más bajo. Ambos tipos de polietileno poseen unas características comunes:

- Son permeables a productos volátiles como las esencias.
- No suelen adsorber los conservantes.
- Resisten el ataque químico de ácidos débiles, bases débiles y fuertes y disolventes orgánicos.
- No resisten el ataque químico de ácidos fuertes.
- Son muy permeables al oxígeno y al dióxido de carbono, siendo impermeables al vapor de agua.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* posee monografías en los puntos 3.1.4 para "Polietileno sin aditivos para envases para preparados parenterales y oftálmicos (polietileno de baja densidad) y 3.1.5 para polietileno con aditivos para el mismo uso (polietileno de alta densidad). Los

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

controles que se deben efectuar en ambos casos son los siguientes:

- Características: Aspecto, solubilidad, densidad relativa
- Identificación
- Aspecto de la solución
- Acidez o alcalinidad
- Absorbancia: Máximo 0.2
- Sustancias reductoras
- Sustancias solubles en hexano
- Aditivos (para polietileno de baja densidad)
- Metales pesados extraíbles: Máximo 2.5 ppm
- Cenizas sulfúricas: Máximo 0.02 %

En el caso del polietileno de alta densidad (HDPE) la farmacopea admite que puede contener un cierto número de aditivos. Puede contener como máximo 3 antioxidantes de una lista anexada, uno o varios lubricantes o agentes antibloqueo, así como óxido de titanio como agente opacificante si el material debe proteger de la luz, solo en el caso de envases para productos oftálmicos. La farmacopea lista los aditivos con sus límites máximos admitidos. Además de los controles anteriores en el polietileno de alta densidad se deben realizar los siguientes controles adicionales:

- Aluminio extraíble: máximo 1 ppm
- Cromo extraíble: máximo 0.05 ppm
- Titanio extraíble: máximo 1 ppm
- Vanadio extraíble: máximo 0.1 ppm
- Zinc extraíble: máximo 1 ppm
- Circonio extraíble: máximo 0.1 ppm
- Antioxidantes fenólicos
- Antioxidantes no fenólicos
- Amidas y estearatos

La *Farmacopea USP 38* distingue entre polietileno de alta densidad y de baja densidad. Sus controles deben ser los siguientes:

- Espectroscopía infrarroja
- Calorimetría diferencial de barrido (DSC)
- Metales pesados y residuo no volátil
- Componentes utilizados en contacto con líquidos orales

En el caso de que se trate de un envase para comprimidos o cápsulas o para líquidos debe pasar el ensayo de permeabilidad a la humedad (sección 671).

Polipropileno (PP). Según la *Farmacopea Europea 7ª Edición* se trata de un homopolímero del propileno o de un copolímero del propileno, conteniendo hasta un 25 % de etileno o una mezcla de polipropileno con

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

polietileno hasta una proporción del 25 %. Puede contener aditivos. Posee las siguientes características:

- Es fácilmente oxidable.
- Resistente a ácidos y bases.
- Posee un punto de fusión alto.
- Puede esterilizarse por vapor fluente u óxido de etileno, pero no por radiación gamma.
- Posee una elevada resistencia.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* posee una monografía para este material en el punto 3.1.6 "Polipropileno para envases y cierres para preparados parenterales y oftálmicos". Según esta monografía puede contener aditivos escogidos de una lista que incluye: como máximo 3 antioxidantes, uno o varios lubricantes o agentes desbloqueantes, así como óxido de titanio como agente opacificante si debe protegerse de la luz, en el caso de envases para preparados oftálmicos. La farmacopea lista los aditivos admitidos con sus límites máximos. Los controles que se deben realizar son los siguientes:

- Características: Aspecto, solubilidad
- Identificación
- Aspecto de la solución
- Acidez o alcalinidad
- Absorbancia: Máximo 0.2
- Sustancias reductoras
- Sustancias solubles en hexano
- Metales pesados extraíbles: Máximo 2.5 ppm
- Cenizas sulfúricas: Máximo 0.02 %
- Aluminio extraíble: máximo 1 ppm
- Cromo extraíble: máximo 0.05 ppm
- Titanio extraíble: máximo 1 ppm
- Vanadio extraíble: máximo 0.1 ppm
- Zinc extraíble: máximo 1 ppm
- Antioxidantes fenólicos (para polietileno de alta densidad)
- Antioxidantes no fenólicos
- Amidas y estearatos

La *Farmacopea USP 38* en su monografía para el Polipropileno contiene los mismos controles que el caso del polietileno. En el caso de que se trate de un envase para comprimidos o cápsulas o para líquidos debe pasar el ensayo de permeabilidad a la humedad (sección 671)

Cloruro de polivinilo (PVC). Se trata de un polímero de cloruro de vinilo que puede contener gran número de plastificantes, estabilizantes, lubricantes y otros compuestos. Se pueden destacar las siguientes características:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Los plastificantes líquidos presentes en su composición (normalmente ésteres de los ácidos ftálico, adípico y fosfórico) tienden a migrar hacia el exterior por lo que pueden ser cedidos al contenido.
- No se puede esterilizar por calor ni por rayos gamma. Un buen método es el uso de óxido de etileno.
- La mayoría de conservantes pueden adsorberse a su superficie.
- Se puede oxidar en presencia de oxígeno, por lo que la mayoría de fabricantes añaden estabilizantes como sales de plomo, estaño, bario o cinc.
- Presenta baja permeabilidad al oxígeno y vapor de agua.
- Se suele emplear más para productos sólidos que para productos líquidos o semisólidos.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* posee varias monografías para el cloruro de polivinilo:

- Cloruro de polivinilo plastificado para envases para sangre y hemoderivados. Sección 3.1.1.1
- Cloruro de polivinilo no plastificado para envases para preparados no inyectables en soluciones acuosas. Sección 3.1.10
- Cloruro de polivinilo no plastificado para envases para formas sólidas de administración oral. Sección 3.1.11
- Cloruro de polivinilo plastificado para envases de soluciones acuosas para infusión intravenosa. Sección 3.1.14

El cloruro de polivinilo plastificado (apartados 3.1.1 y 3.1.14) debe contener no menos de 55 % de cloruro de polivinilo y un porcentaje variado de otros aditivos. Se debe producir de manera que el producto contenga menos de 1 ppm de cloruro de vinilo residual.

En el caso del cloruro de polivinilo no plastificado para envases para preparados no inyectables en soluciones acuosas (apartado 3.1.10) éste debe tener un contenido en cloro expresado como cloruro de polivinilo no menor al 80 por ciento. Puede contener más del 15 % de copolímeros basados en ácidos acrílicos y/o metacrílicos y/o sus ésteres y/o en estireno y/o en butadieno.

El cloruro de polivinilo no plastificado para envases para formas de dosificación sólidas orales (apartado 3.1.11) consiste en el polímero como tal o en un copolímero de cloruro de polivinilo y acetato de vinilo o en una mezcla de cloruro de polivinilo y acetato de polivinilo.

La farmacopea incluye diferentes controles con límites variados dependiendo del material. Se enumeran a continuación y si no se aplican a todos los materiales el tipo de material queda definido con el número de la sección de la monografía:

- Características: Aspecto, solubilidad
- Identificación
- Aspecto de la solución

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Acidez o alcalinidad (3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Absorbancia de la solución
- Sustancias reductoras (3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Aminas aromáticas primarias: máximo 20 ppm (3.1.1) (3.1.14)
- Aditivos
- Bario: máximo 5 ppm(3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Cadmio: máximo 0.6 ppm (3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Calcio: máximo 0.07 % (3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Estaño: máximo 20 ppm (3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Zinc(3.1.1) (3.1.10) (3.1.14)
- Metales pesados: máximo 50 ppm (3.1.1) (3.1.14)
- Sustancias extraíbles con agua: máximo 0.03 % (3.1.1)
- Cloruros (3.1.1)
- Amonio (3.1.1)
- Materiales estabilizados con estaño (3.1.10) (3.1.11)
- Materiales estabilizados sin estaño (3.1.10) (3.1.11)
- Cloruro de vinilo (3.1.11)(3.1.14)
- Metales pesados extraíbles (3.1.11)
- Zinc extraíble (3.1.11)
- Cenizas sulfúricas (3.1.11)
- Aditivos plásticos (3.1.14)

Tereftalato de polietileno (PET). Según la *Farmacopea Europea 8ª Edición* se trata de un polímero del ácido tereftálico o dimetiltereftalato con etilenglicol, el cual puede existir en forma amorfa o cristalina. Sus principales propiedades son:

- Posee una resistencia térmica limitada presentando alteraciones importantes ya a 70 °C.
- Es inflamable, por lo que se suelen añadir componentes antiinflamables.
- A temperatura ambiente posee una buena resistencia a aceites, hidrocarburos y a la mayoría de disolventes orgánicos.
- Posee una resistencia química limitada al vapor de agua, ácidos fuertes y bases débiles.
- En estado amorfo es muy transparente.
- Posee una gran flexibilidad.
- Posee una gran resistencia.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* posee una monografía en el apartado 3.1.15 "Tereftalato de polietileno para envases para preparados para uso no parenteral. Puede contener diferentes aditivos, entre ellos silicio o silicatos en proporción inferior al 0.5 % y agentes colorantes aprobados por las autoridades. Se debe fabricar de manera que contenga menos de 10 ppm de acetaldehído residual.

Los controles a efectuar son los siguientes:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Características: Aspecto y solubilidad
- Identificación
- Aspecto de la solución
- Acidez y alcalinidad
- Absorbancia de la solución: Máximo 0.05
- Sustancias reductoras
- Sustancias solubles en dioxano: Máximo 3 por ciento
- Aluminio extraíble: Máximo 1 ppm
- Antimonio extraíble: Máximo 1 ppm
- Bario extraíble: Máximo 1 ppm
- Cobalto extraíble: Máximo 1 ppm
- Germanio extraíble: Máximo 1 ppm
- Manganeso extraíble: Máximo 1 ppm
- Titanio extraíble: Máximo 1 ppm
- Zinc extraíble: Máximo 1 ppm

La *Farmacopea americana USP 38* contiene en su monografía de Tereftalato de polietileno los siguientes controles:

- Espectroscopía infrarroja
- Calorimetría diferencial de barrido
- Extracción de colorante
- Metales pesados
- Radicales tereftaloilo totales
- Etilenglicol

Acetato de polietileno-vinilo. Se obtiene por copolimerización de mezclas de acetato de vinilo y etileno. Se pueden encontrar envases de diferente tipo, en función del porcentaje de acetato de polivinilo. La *Farmacopea Europea 8ª Edición* en su monografía del punto 3.1.7 "Acetato de polietileno-vinilo para envases y tubos para preparados para nutrición parenteral total" señala que los envases para parenterales deben contener menos del 25 % de acetato de vinilo. Los más comunes son los que presentan menos del 10 %, que poseen propiedades semejantes al polietileno. Sus características más importantes son:

- No resiste altas temperaturas. Sólo pueden ser esterilizados por radiaciones gamma y por óxido de etileno.
- Resiste a la acción de ácidos y bases débiles y cetonas.
- Muy permeable a todo tipo de gases, incluso al vapor de agua.
- No resiste la acción de disolventes, hidrocarburos aromáticos, alcohol, aceites minerales, aromas y aceites esenciales.
- Absorbe disolventes orgánicos y derivados clorados.

Según la monografía de la farmacopea puede contener diferentes tipos de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

aditivos, escogidos de una lista que incluye como máximo 3 antioxidantes y uno o más de otros aditivos que se encuentran en la lista. Los límites máximos admitidos quedan reflejados.

Según la farmacopea los controles que se deben efectuar son los siguientes:

- Características: Aspecto, solubilidad
- Identificación
- Aspecto de la solución
- Absorbancia: Máximo 0.2
- Sustancias reductoras
- Amidas y ácido esteárico
- Antioxidantes fenólicos
- Sustancias solubles en hexano
- Cenizas sulfúricas

Para la selección de un envase de plástico adecuado es necesario conocer la composición completa del material que se ha utilizado para su fabricación, incluyendo todos los materiales añadidos durante la formación del envase, con el fin de evaluar su peligro potencial. El envase para un preparado farmacéutico particular debe cumplir:

- Los componentes de la preparación en contacto con el material plástico no deben adsorberse a su superficie, no deben migrar a su interior ni pasar a su través.
- El material plástico no debe ceder sustancias en cantidades que afecten a la estabilidad del preparado o presentar riesgos de toxicidad.

Para asegurar este cumplimiento se debe someter un número adecuado de muestras del envase a un ensayo en condiciones que reproduzcan las de uso, incluyendo la esterilización, si se considera necesario. Se debe comprobar que no existen cambios en las propiedades más importantes: caracteres organolépticos, pérdida o ganancia de peso a través de permeación, cambios en el pH, modificaciones debidas a la luz, ensayos químicos y, si se considera apropiado, ensayos biológicos. Se deben determinar los componentes orgánicos e inorgánicos que pueden ser extraídos del envase plástico utilizando disolventes en condiciones controladas ("extraíbles o extractables en la expresión inglesa). Estas sustancias se consideran los componentes potenciales que pueden migrar del material plástico hacia el producto, generalmente líquido o semisólido ("leachables"). Durante el estudio de estabilidad estos "leachables" deben ser determinados como si se tratara de productos de degradación y sus resultados deberán encontrarse por debajo de unos determinados límites de manera que no representen ningún problema de toxicidad.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* incluye las siguientes monografías para los envases plásticos:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Envases plásticos para soluciones acuosas para infusión. Sección 3.2.2.1
- Envases de plástico estériles para sangre humana y hemoderivados. Sección 3.2.3
- Envases estériles vacíos de cloruro de polivinilo plastificado para sangre y hemoderivados. Sección 3.2.4
- Envases estériles de cloruro de polivinilo plastificado que contienen una solución anticoagulante. Sección 3.2.5
- Jeringas estériles para un solo uso. Sección 3.2.8

Envases plásticos para soluciones acuosas para infusión (3.2.2.1): Están fabricados habitualmente de polietileno, polipropileno y cloruro de polivinilo. Puede tratarse de bolsas o frascos con las siguientes características:

- Poseen un lugar donde se coloca el dispositivo de infusión diseñado para asegurar una conexión segura.
- Pueden poseer un punto que permita realizar una inyección en el momento de su uso.
- Generalmente poseen una parte para ser colgados y resistir la tensión durante su utilización.
- Los envases deben resistir las condiciones de esterilización a las que han sido sometidas.
- El diseño del envase y método de esterilización elegidos deben permitir que todas las partes en contacto con la infusión sean estériles.
- Los envases deben ser impermeables a los microorganismos después de su cierre.
- Después de ser llenados deben ser resistentes a una congelación accidental, que puede ocurrir durante el transporte de la preparación final.
- Deben ser y permanecer lo suficiente transparentes para permitir una inspección visual del producto durante toda su vida, a no ser que se haya justificado y autorizado.
- Los envases vacíos no deben presentar ningún defecto que pueda representar la no hermeticidad y los envases llenos y cerrados no deben mostrar ninguna fuga.
- Los envases deben ir normalmente dentro de otro envase protector.

Este tipo de envases, además de cumplir con los controles de la sección 3.2.3 deben pasar los siguientes:

- Aspecto de la solución
- Acidez o alcalinidad
- Absorbancia
- Sustancias reductoras
- Transparencia

Envases plásticos para sangre y hemoderivados (3.2.3): Están hechos de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

uno o más polímeros, con aditivos, si es necesario. Poseen las siguientes características:

- En condiciones normales los materiales de los que están hechos no deben liberar monómeros u otras sustancias que puedan dañar o modificar la sangre.
- Pueden contener soluciones anticoagulantes, dependiendo de su utilización.
- Deben ser suministrados estériles.
- Deben poseer los dispositivos necesarios para el uso prescrito.
- Puede encontrarse en la forma de un envase simple o estar conectados mediante uno o varios tubos a uno o varios envases secundarios para permitir que la separación de los componentes de la sangre se realice en un sistema cerrado.
- Las conexiones de salida deben poseer un tamaño y forma adecuados para la conexión del envase con el equipo extractor o de transfusión.
- La cubierta protectora de la aguja extractora debe permitir el mantenimiento de la esterilidad.
- Las capacidades de los envases se relaciona con la capacidad nominal prescrita por las autoridades y para el volumen apropiado de solución anticoagulante. La capacidad nominal es el volumen de sangre que puede contener el envase.
- Los envases deben poseer una forma que permita su centrifugado.
- Deben poseer un dispositivo adecuado para que sean colgados o fijados que no impida la recogida, el almacenaje, proceso o administración de la sangre.
- Deben encontrarse sellado dentro de otro envase protector.

Este tipo de envase debe pasar los siguientes controles:

- Características
- Resistencia a la centrifugación
- Resistencia al estiramiento
- Pérdidas
- Permeabilidad al vapor
- Vaciado bajo presión
- Velocidad de llenado
- Resistencia a las variaciones de temperatura
- Transparencia
- Materiales extraíbles
- Efectos hemolíticos en sistemas tamponados
- Esterilidad
- Pirógenos
- Toxicidad anormal

Envases estériles vacíos de cloruro de polivinilo plastificado para sangre y hemoderivados (3.2.4): El material del que están hechos debe cumplir con la monografía correspondiente (3.1.1.1). Deben además pasar los siguientes

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

controles:

- Acidez o alcalinidad
- Absorbancia
- Sustancias oxidables
- Ftalato de di(2-etilhexilo) extraíble
- Cloruros
- Amoníaco
- Residuo de evaporación

Envases estériles de cloruro de polivinilo plastificado que contienen una solución anticoagulante (3.2.5): Cuando están vacíos deben cumplir con la monografía anterior (3.2.4) y su material, por tanto, con la monografía 3.1.1.1. Además de los controles de la sección 3.2.3 deben cumplir los siguientes:

- Volumen de solución anticoagulante
- Examen espectrofotométrico
- Ftalato de di(2-etilhexilo) extraíble

Jeringas estériles para un solo uso (3.2.8): Se trata de un producto sanitario (medical device) para la administración inmediata de un inyectable. Los materiales más utilizados son polipropileno y polietileno. Poseen las siguientes características:

- Se deben suministrar estériles y despirogenadas.
- No pueden ser reesterilizadas o reutilizadas.
- Consisten en una jeringa y un émbolo que pueden poseer un anillo sellador de naturaleza elastomérica. Pueden poseer una aguja.
- Cada jeringa se presenta dentro de una protección individual para mantener la esterilidad.
- Debe ser lo suficientemente transparente para permitir la lectura de las dosificaciones sin dificultad y discernir entre la presencia de burbujas y de partículas extrañas.
- Deben cumplir con los estándares de dimensiones.
- No pueden quedar restos del aceite de silicona utilizado durante su fabricación que contamine el producto que van a contener.
- Las tintas, adhesivos y colas para el marcado de la jeringa o el envase no deben migrar hacia el interior de las paredes.

Los controles a efectuar son los siguientes:

- Aspecto de la solución
- Acidez o alcalinidad
- Absorbancia
- Óxido de etileno
- Aceite de silicona
- Sustancias reductoras

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Transparencia
- Esterilidad
- Pirógenos

La *Farmacopea americana USP 38* posee en la sección 1, de Inyectables, un apartado para envasado, en el que se describe que los envases de plástico deben seguir el apartado 661. Existen apartados específicos para envases para sólidos estériles y para la determinación del contenido (volumen) de los envases, dependiendo si son uni o multidosis, jeringas precargadas o soluciones intravenosas de gran volumen.

Posibles Problemas

Ya hemos comentado la importancia de escoger durante el desarrollo el material plástico más adecuado en función de la posible adsorción del principio activo o alguno de los excipientes (los conservantes y antioxidantes se pueden también adsorber, perdiendo parte o toda su efectividad) o de la cesión de alguno de sus componentes al producto (leachables) que pueden incrementar su toxicidad. Por tanto este apartado es muy importante y constituye una parte importante de los estudios de desarrollo.

Se debe tener en cuenta que dentro del envase puede suceder que las partes en contacto con el producto sean de diferentes materiales. Este hecho debe tenerse en cuenta en el momento de determinar la adsorción y los posibles "leachables". Además en los estudios de estabilidad los envases se deberían de colocar de manera que el producto se encuentre en contacto con cualquier posible material.

En determinados envases se ha de demostrar que los sistemas de cierre mantienen la hermeticidad, ya que este hecho es básico para el mantenimiento de la esterilidad. Se deben realizar ensayos de estanqueidad en muestras tomadas a lo largo de la producción del lote utilizando métodos adecuados.

5.3. ELASTÓMEROS. Posibles problemas

Los materiales elastoméricos suelen utilizarse como componentes de cierres (tapones) en envases de uso farmacéutico (viales, frascos, jeringas, carpules, etc.). Se trata de materiales naturales o sintéticos que presentan una elevada elasticidad. Según su estructura química pueden ser elastómeros saturados o insaturados.

Según la ASTM (Sociedad Americana para el ensayo de materiales) los elastómeros saturados e insaturados para uso parenteral son los siguientes:

- Elastómeros saturados
 - o Butilo
 - o Clorobutilo
 - o Bromobutilo
 - o Etilenpropileno
 - o Silicona

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Uretano
- Fluroelastómeros
- Elastómeros insaturados
 - Natual
 - Estireno-butadieno
 - Poliisopropeno
 - Neopreno
 - Polibutadieno
 - Nitrilo

El cierre elastomérico ideal debe poseer las siguientes características:

- Ser hermético
- Ser esterilizable
- Debe permitir ser perforado por agujas hipodérmicas sin provocar fragmentación y autoobturarse después de ser perforado
- No debe presentar interacciones con los productos que están en contacto, sin adsorber ningún componente del contenido ni ceder ninguna sustancia al contenido
- Debe ser impermeable a líquidos y a gases
- Debe ser estable durante el periodo de validez del producto

La *Farmacopea Europea 8^a Edición* posee una monografía en el Apartado 3.1.9 para los elastómeros de silicona para cierres y tubos. Los elastómeros de silicona se obtienen por reticulación de un polisiloxano lineal contruido principalmente de unidades dimetilsiloxi con pequeñas cantidades de grupos metilvinilsiloxi. Las cadenas terminales deben estar bloqueadas por grupos trimetilsiloxi o dimetilvinilsiloxi. Se utilizan además aditivos, tales como silicio y pequeñas cantidades de aditivos organosiliconados. Los controles a efectuar son los siguientes:

- Características: Aspecto y solubilidad
- Identificación
- Aspecto de la solución
- Acidez o alcalinidad
- Densidad relativa: 1.05 a 1.25
- Sustancias reductoras
- Sustancias solubles en hexano: Máximo 3 por ciento
- Compuestos fenilados
- Aceites minerales
- Materia volátil
- Peróxidos residuales
- Platino: Máximo 30 ppm

Otra monografía existente en la *Farmacopea Europea* se encuentra en el apartado 3.2.9 y lleva por título "Tapones de goma para envases para preparaciones parenterales acuosas, para polvos y para polvos liofilizados".

Estos tapones se deben fabricar de materiales obtenidos por

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

vulcanización de sustancias orgánicas macromoleculares (elastómeros) con aditivos apropiados. Se debe realizar un estudio de compatibilidad entre el tapón y el contenido, de manera que se debe comprobar que no existe adsorción de algún componente del contenido hacia la superficie del material elastomérico ni ninguna cesión de material del elastómero hacia el contenido. El estudio de extraíbles y "leachables" se realiza del mismo modo que el explicado en el apartado correspondiente al material plástico. Los tapones deben ser esterilizados antes de su uso.

Según la monografía los controles a efectuar son los siguientes:

- Características: Elásticos, translúcidos u opacos.
- Identificación
- Aspecto de la solución
- Acidez y alcalinidad
- Absorbancia
- Sustancias reductoras
- Amoniaco
- Zinc extraíble: Máximo de 5 µg
- Metales pesados extraíbles: Máximo 2 ppm
- Residuo de evaporación
- Sulfuros volátiles
- Penetrabilidad
- Fragmentación
- Ensayo de autosellado

La *Farmacopea americana USP 38* posee una monografía para cierres elastoméricos para inyecciones en la sección 381. Estos materiales se obtienen por vulcanización, polimerización, poliadición o policondensación de sustancias orgánicas macromoleculares (elastómeros). La formulación de los cierres contienen elastómeros naturales o sintéticos y aditivos orgánicos e inorgánicos que ayudan o controlan la vulcanización, mejoran las propiedades físicas y químicas, aportan color o estabilizan la formulación del sistema de cierre. Los ensayos de control a efectuar son los siguientes:

- Características
- Identificación
- Físicoquímicos: Depende del tipo de material (cierres con o sin recubrimiento de silicona, cierres con recubrimiento con lubricante diferente de silicona, cierres con recubrimiento barrera):
 - o Turbidez de la solución
 - o Color de la solución
 - o Acidez o alcalinidad
 - o Absorbancia
 - o Sustancias reductoras
 - o Metales Pesados
 - o Zinc extraíble
 - o Amoniaco

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Sulfuros volátiles
- De funcionalidad: Depende del tipo de material como en el caso anterior:
 - Penetrabilidad
 - Fragmentación
 - Ensayo de autosellado
- Biológicos: Depende del tipo de material como en el caso anterior:
 - Ensayos de reactividad biológica, in vitro
 - Ensayos de reactividad biológica, in vivo (sólo si falla el anterior).

Posibles Problemas

Aunque la elección de un elastómero parece un asunto menor en el desarrollo de un producto parenteral, realmente no lo es, ya que pueden resultar incompatibles con el producto. Con ellos también se deben realizar estudios de adsorción y de cesión de materiales al producto (leachables). Es muy corriente que cedan determinados iones, productos procedentes del proceso de vulcanización. Por otra parte, pueden ser fuente de cesión de partículas, por lo que deberemos prestar especial atención al proceso de lavado y posterior esterilización. Asimismo los elastómeros aseguran la hermeticidad de los envases y deberemos asegurarnos que el escogido es capaz de mantenerla con los ensayos de estanqueidad requeridos.

En los estudios de estabilidad es conveniente mantener los viales boca abajo, de manera que el producto pueda entrar en contacto con el elastómero.

6. PROCESO DE FABRICACIÓN

Aunque habrá muchísimos procesos de fabricación distintos dependiendo de la forma farmacéutica y las características del producto, podemos distinguir unas grandes etapas comunes a casi todos ellos:

- Elaboración del producto en bulk: Será la preparación de la solución o suspensión que se desea envasar.
- Dosificación: Esta etapa en la que llenamos el producto en su envase, puede variar su orden en función de si hacemos esterilización terminal, en que el orden es el que aparece aquí, o envasado aséptico, en que la esterilización es previa al envasado.
- Esterilización: Como en el caso anterior, el orden podrá variar con el dosificado

Podrán realizarse otras operaciones específicas (liofilización, por ejemplo) tras un llenado aséptico o habrá casos en que la elaboración será más o menos compleja, pero estos tres pasos descritos en el punto anterior estarán siempre presentes.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

6.1. PREPARACIÓN DEL PRODUCTO EN BULK

Se debe distinguir entre productos que se elaboren por esterilización terminal y productos que se elaboren mediante llenado aséptico, pues las condiciones de las salas serán diferentes y los pasos a dar también.

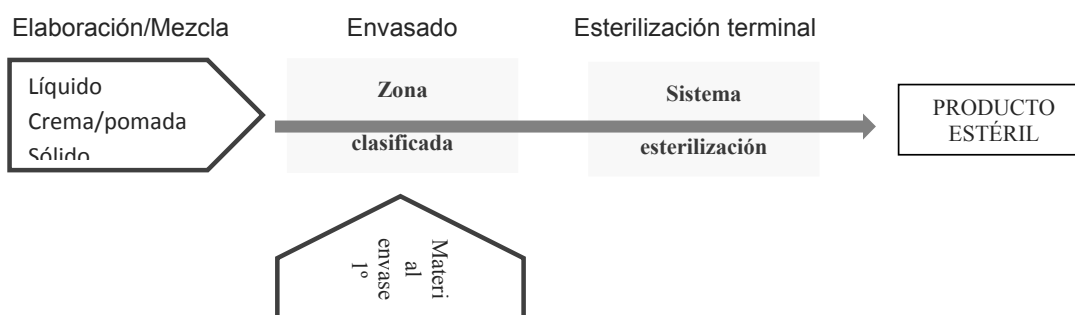
Aun así, tendrán una serie de características comunes, especialmente la de tratar de que la carga microbiológica en todas las etapas se mantenga lo más baja posible.

En función del tipo de forma farmacéutica, el proceso tendrá diferentes etapas, pero siempre con las consideraciones de si se hará esterilización terminal o se trata de un envasado aséptico.

6.1.1. Productos con esterilización terminal

Ya hemos visto que la normativa requiere una clasificación determinada en función del riesgo inherente a las características del producto, yendo desde grado D en productos con poco riesgo de contaminación a grado C y hasta grado A, si el riesgo es mayor.

El proceso siempre será similar, independientemente de la forma farmacéutica:



Se elaborará el producto en "bulk" en una zona clasificada, normalmente grado D salvo que las características del producto requieran una mayor clasificación, procediendo a su envasado en una zona grado C, salvo que se requiera una mejor clasificación por el tipo de producto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se procede entonces a la esterilización mediante el sistema validado: autoclave de vapor, agua sobrecalentada o mixto, horno de calor seco y radiación (gamma o beta), suelen ser los sistemas más comunes de esterilización terminal.

6.1.2. Productos con llenado aséptico

En estos casos en que la esterilización terminal no es posible, sea por las características del producto, sea por las del envase primario, la normativa requiere que la preparación del producto se haga en grado C y cualquier manipulación posterior al proceso de esterilización del bulk así como el envasado se hagan en grado A con entorno grado B, manteniéndolo hasta el momento en que el producto se encuentre perfectamente cerrado. En el caso de productos que son capsulados como última operación, no se considera el proceso terminado hasta que la cápsula de aluminio ha sido sellada en el vial taponado y la normativa tiene un desarrollo específico al respecto, pidiéndose condiciones de grado A hasta ese momento.

El proceso dependerá de la forma farmacéutica de que se trate, pues ya se envasará producto estéril en envases estériles y tendremos que diseñar tanto proceso como instalación para manejar en condiciones nuestro producto.

Algunas características comunes a todos los procesos son:

- Los tanques, reactores y equipos empleados, incluso los que empleamos antes del proceso de esterilización (después por supuesto) siempre que sea posible habrán sido esterilizados de modo que no añadamos contaminación al proceso. De no ser posible la esterilización, se sanitizarán.
- También las materias primas deberán tener, como veremos después en la parte de control de calidad, unos niveles de carga bacteriana lo más bajos posibles.
- Evitaremos repetirlo en cada ejemplo, pero se deberá tomar muestra del producto que envasaremos previamente al proceso de esterilización para conocer su carga bacteriana (bioburden) tal y como requieren las GMP.

Veamos los ejemplos más relevantes:

6.1.2.1. Solución filtrada por filtro esterilizante

Pese a poderse utilizar muchas metodologías diferentes, explicaremos la más habitual. En una sala grado C se colocará agua para inyectables (wfi) a

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

la temperatura que nos fije el método de fabricación en un reactor previamente esterilizado. Sobre esta, iremos añadiendo las materias primas requeridas. Tras agitar, enrasaremos al volumen (o por peso) requerido, volviendo a agitar hasta homogeneizar.

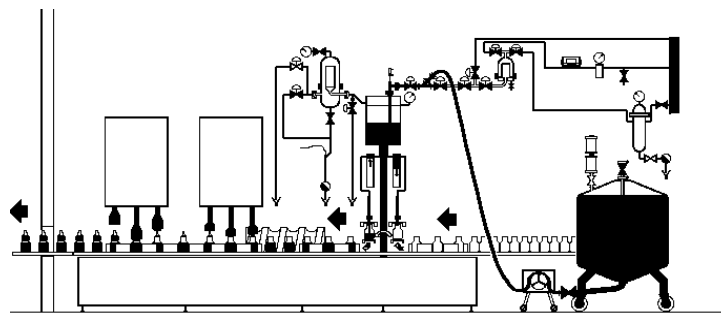
Filtraremos la solución por doble filtro de 0,22 μm (esterilizado y al que habremos realizado el punto de burbuja) y recogeremos directamente sobre la máquina de envasado o en un recipiente intermedio del que después trasvasaremos a la máquina de envasado. En algún caso conviene utilizar algún prefiltro de tamaño de poro superior (5 μm ó 10 μm) para evitar colmatar el filtro esterilizante. En caso de recoger el líquido en recipientes intermedios, se puede hacer la segunda filtración al trasvasar de este recipiente a la máquina de llenado, en lugar de en línea. Debemos realizar siempre el test de integridad de los filtros empleados tras la filtración.

Además de usar recipientes ya esterilizados en todas las operaciones tras la filtración esterilizante, las conexiones entre los diferentes recipientes y con los filtros y máquina de envasado, también deberán haber sido esterilizadas. El sistema SIP (esterilización in place) será el más seguro, pues una vez todo conectado y montado se procede a esterilizar. No obstante no siempre es posible y además a veces complica las operaciones por la falta de flexibilidad. Cuando no se utilice el SIP, se deben realizar conexiones asépticas entre elementos previamente esterilizados. Se deberá hacer bajo flujo laminar y con las máximas precauciones. Si existe la posibilidad de usar el sistema SIP tras haber realizado la conexión sólo en la misma y no en todo el circuito (empleando sistemas con válvulas de varias vías), siempre será preferible, pero no siempre será posible.

Una vez tengamos el líquido en la máquina de envasado, se procederá a su envasado, siempre con el mínimo de manipulaciones. La mayoría de máquinas actuales, además tapan el envase, de manera que el producto ya sale protegido del Grado A.

Los envases serán plásticos (frascos, bolsas,...) o de vidrio (ampollas, viales, botellas, jeringas,...) como veremos con mayor detalle posteriormente.

Una variante semejante en la forma de trabajo, serán aquellas soluciones que resistan el calor, pero que se envasan en plástico. Se esterilizará el producto por calor, aunque luego se hará un envasado aséptico.



GRADO A

Envasado aséptico de una solución empleando recipiente intermedio

6.1.2.2. Suspensiones

El proceso puede ser exactamente el mismo que el de las soluciones, hasta llegar al recipiente intermedio. En este caso, se recogerá el líquido en un tanque con agitador y bajo flujo laminar o mediante algún sistema de trasvase seguro (aislador, puertos alfa,...) se añadirá a la solución la materia prima estéril que quedará en suspensión y que por tanto no podía filtrarse.

Por lo que se refiere al envasado, también es igual al caso de las soluciones, sólo que el tanque intermedio deberá mantener en marcha la agitación o recirculación para que se mantenga la homogeneidad de la suspensión.



6.1.2.3. Liofilizados

El proceso es también el mismo que el de soluciones incluyendo el



envasado, sólo que en lugar de taponarlo totalmente se procede sólo a un pretaponado, carga del liofilizador (mediante un sistema de carga automático – como en la imagen – o manual), ciclo de liofilización y taponado en el propio liofilizador, pasando posteriormente a la capsuladora donde se acaba

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

el proceso colocando un precinto de aluminio.

6.1.2.4. Sólido estéril

En este tipo de fabricación, se parte de materias primas sólidas que se dosifican asépticamente en un envase estéril. En ocasiones se dosifica exclusivamente el principio activo tal y como llega del proveedor, sin ningún tipo de manipulación del mismo. El resto de componentes necesarios se encuentran dosificados en la parte líquida que en el momento de uso se añade extemporáneamente sobre el sólido para poder emplearlo. Otras veces hay un tamizado y mezclado de los diferentes componentes.

Una variante a esta dosificación sólida, son envases mixtos que llevan una fase sólida y otra líquida y que se reconstruyen en el momento de uso. Emplean un aparte de la tecnología que acabamos de ver y la otra de soluciones filtradas estérilmente, con una dosificadora que permite una primera dosificación de una de las fases y la otra posteriormente, con envases diseñados para este fin.

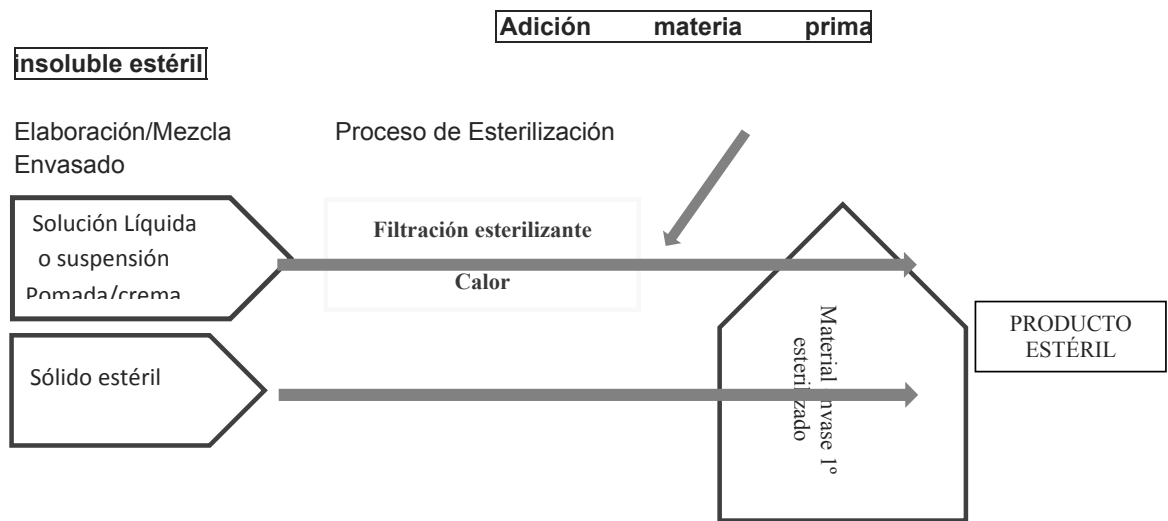
6.1.2.5. Pomadas y cremas estériles

Se aplica gran parte de lo que se desarrolla en el capítulo a estas formas farmacéuticas, con una base grasa en lugar de acuosa y mayor viscosidad, pero que podrían ser análogas a las suspensiones y soluciones líquidas.

Se elaboran en equipos preparados para trabajar con esa mayor viscosidad y pueden pasar por procesos de esterilización por filtración (en caliente muchos son prácticamente líquidos) y temperatura envasándose posteriormente en tubos o frascos plásticos o de aluminio.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El esquema del proceso sería:



6.2. PROCESO DE ESTERILIZACIÓN

Según señala la *Farmacopea Europea 8ª Edición* “la esterilidad es la ausencia de microorganismos viables. La esterilidad de un producto no se puede garantizar mediante un ensayo; se tiene que asegurar por el uso de un proceso de producción validado. Es esencial investigar el resultado del procedimiento de esterilización elegido sobre el producto (incluyendo su envase o paquete definitivo), para asegurar la eficacia y la integridad del producto y que el procedimiento sea validado antes de que se lleve a la práctica. Se recomienda que el envase elegido permita una óptima esterilización. Si la fabricación no sigue meticulosamente el proceso que ha sido previamente validado, se corre el riesgo de obtener un producto no estéril o deteriorado. Debe efectuarse una revalidación siempre que se realicen cambios sustanciales en el procedimiento de esterilización, incluyendo cambios en la carga. Se supone que los principios de las normas de correcta fabricación (por ejemplo, como se describe en la Guía de la Comunidad Europea para las NCF) han sido respetados en la programación del proceso incluyendo, en particular, el uso de:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Personal cualificado con preparación adecuada,
- Locales adecuados
- Equipo de producción adecuado, diseñado de modo que se facilite su limpieza y esterilización,
- Precauciones adecuadas para minimizar la carga biológica previa a la esterilización,
- Procedimientos validados para todos los pasos de producción críticos,
- Control ambiental y procedimientos de ensayo en proceso.”

Las precauciones para minimizar la carga biológica previa a la esterilización deben incluir el uso de componentes con un grado de contaminación microbiológica aceptablemente bajo. El establecimiento de límites microbiológicos puede estar recomendado para componentes que pueden ir contaminados debido a su origen, naturaleza o método de producción.

Siempre que sea posible se debe utilizar un proceso en que el producto se esteriliza en su envase definitivo (esterilización terminal). En este caso y, si el método se encuentra completamente validado, se puede efectuar la liberación paramétrica de lotes, previo consentimiento de la autoridad competente. La liberación paramétrica consiste en la liberación de un lote de artículos esterilizados sobre la base de datos del proceso, en lugar de someter una muestra de los artículos a un ensayo de esterilidad.

Si la esterilización terminal no es posible, se usa la filtración a través de un filtro capaz de retener las bacterias, o se lleva a cabo el proceso en condiciones asépticas. Siempre que sea posible, se emplea un tratamiento adicional apropiado del producto (por ejemplo calentamiento del mismo) en su envase definitivo. En todos los casos, se requiere que tanto el envase como el cierre mantengan la esterilidad del producto durante la totalidad del periodo de validez.

Siempre que se trate de una esterilización terminal, las farmacopeas mencionadas anteriormente requieren el uso de indicadores biológicos para la evaluación del proceso de esterilización. Un indicador biológico se caracteriza por el nombre de la especie bacteriana empleada como microorganismo de referencia, el código numérico de la cepa en la colección original, el número de esporas viables por transportador y el valor D. El valor D es el valor de un parámetro de esterilización (duración o dosis absorbida) requerido para reducir el número de organismos viables a un 10 por ciento del número original. Es significativo sólo en condiciones experimentales bien definidas.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* hace referencia a un “nivel de garantía de esterilidad” (NGE o SAL en sus siglas inglesas: Sterility

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Assurance Level). No es posible garantizar ni demostrar la consecución de la esterilidad en todos y en cada uno de los artículos de un conjunto sometidos a un proceso de esterilización. La inactivación de los microorganismos mediante métodos físicos o químicos sigue una ecuación exponencial; por tanto, hay siempre una probabilidad estadística finita de que un microorganismo pueda sobrevivir al proceso de esterilización. Para un proceso dado, la probabilidad de supervivencia viene determinada por el número, tipos y resistencia de los microorganismos presentes y por el ambiente en el que el organismo se encuentra durante el tratamiento. El NGE de un proceso de esterilización es el grado de garantía con el que el proceso en cuestión proporciona una población de artículos estériles. El NGE para un proceso dado se expresa como la probabilidad de la existencia de un artículo no estéril en esa población. Un NGE de 10^{-6} , por ejemplo, denota una probabilidad de no más de un microorganismo viable en 1×10^6 artículos esterilizados del producto final. El NGE de un proceso para un producto dado se establece mediante estudios de validación adecuados.

La *USP 38* menciona el término de “probabilidad de supervivencia microbiológica”, cuya definición es idéntica a la del NGE.

Los métodos de esterilización más empleados en la industria farmacéutica son los siguientes:

- Esterilización por calor seco
- Esterilización por vapor o calor húmedo (calentamiento en un autoclave)
- Esterilización por radiaciones ionizantes
- Esterilización por gas
- Filtración

6.2.1. Esterilización por calor seco. Posibles problemas

El proceso de esterilización por calor seco se utiliza en preparaciones no acuosas y estables a temperaturas elevadas como polvos, material de vidrio (ampollas, viales, frascos, matraces, etc.) y de acero inoxidable (utillaje, depósitos de almacenamiento o recogida de líquidos esterilizados por filtración, etc.).

La *Farmacopea Europea, 8ª edición* establece que generalmente la temperatura y tiempo requeridos para la esterilización son como mínimo $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se pueden utilizar otras combinaciones de tiempo y temperatura, siempre que se haya demostrado satisfactoriamente que el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

proceso elegido proporciona un nivel de letalidad adecuado y reproducible y cuando se opere rutinariamente dentro de los niveles de tolerancia establecidos. Los procedimientos y precauciones empleados son tales que proporcionen un NGE de 10^{-6} o mejor.

La esterilización por calor seco se realiza en un horno equipado con un sistema de circulación de aire forzado u otros equipos diseñados especialmente para este procedimiento. El esterilizador se carga de tal manera que se alcance una temperatura uniforme en la totalidad de la carga. La temperatura dentro del esterilizador durante el proceso de esterilización se mide normalmente con ayuda de elementos sensibles a la misma, introducidos en envases representativos, disponiendo además otros elementos de medida en la zona más fría de la cámara cargada, determinada previamente. Se debe registrar de forma apropiada la temperatura a lo largo de cada ciclo.

Como ejemplo de indicador biológico para este tipo de esterilización esta farmacopea recomienda el uso de las esporas de *Bacillus atrophaeus* (por ejemplo ATCC 9372, NCIMB 8058 o CIP 77.18). El número de esporas viables por soporte debe ser superior a 1×10^6 y el valor D a 160°C debe ser superior a 2.5 min.

Según la farmacopea señalada, el calor seco a temperaturas por encima de 220°C se usa frecuentemente para la esterilización y despirogenación del material de vidrio. En este caso puede emplearse la demostración de una reducción de 3-log de la endotoxina resistente al calor, en sustitución de los indicadores biológicos.

La USP 38 no señala límites para temperatura y duración del proceso de esterilización y despirogenación por calor seco. Indica que un margen aceptable de temperatura en la cámara de esterilización es de $\pm 15^\circ\text{C}$ cuando la unidad opera a 250°C . Para artículos estables al calor considera alcanzable una probabilidad de supervivencia microbiológica de 10^{-12} . También menciona como ejemplo de un indicador biológico para la validación y monitorización de la esterilización por calor seco a las esporas del *Bacillus atrophaeus*. En el caso de despirogenación recomienda que para la validación biológica se inocule en los artículos a despirogenar un mínimo de 1000 unidades USP de endotoxina bacteriana. También exige una reducción en el valor inicial de 3 log.

El efecto de la temperatura sobre los microorganismos puede ser evaluado por el denominado valor Z. Se define como el incremento de temperatura requerido para reducir el valor D un 90 % . Si trazamos un gráfico relacionando el logaritmo del valor D de un microorganismo frente a la temperatura obtenemos una línea recta. A partir de ella podemos determinar el valor Z .

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Para determinar la capacidad esterilizante de un proceso que aplica calor se suele emplear el denominado valor F . Según el British Pharmaceutical Codex el valor F es una “unidad de letalidad” y constituye el tiempo en minutos de tratamiento calorífico a una determinada temperatura que es equivalente en términos de letalidad al tiempo en minutos a una temperatura de referencia designada. Condiciones cambiantes de tiempo y temperatura se pueden asimilar a un tiempo equivalente a la temperatura escogida como criterio de aceptación.

El valor F se relaciona con el valor Z mediante la ecuación siguiente:

$$F = \Delta_t \times 10^{\frac{T_1 - T_2}{Z}}$$

Δ_t = intervalo de tiempo entre las medidas de la temperatura en la prueba,

T_1 = temperatura del material en °C en el tiempo t,

T_2 = temperatura escogida como referencia para el proceso

En el caso de esterilización por calor seco el valor F se suele denominar F_H .

Myers escoge como criterio de aceptación un ciclo de esterilización a 160 °C durante 2 horas, empleando un valor Z de 21 °C.

Imaginemos que queremos calcular el F_H de un ciclo de 4 minutos a 170 °C.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Aplicamos la fórmula mencionada anteriormente:

$$F_{H160} = \Delta_t \times 10^{\frac{T_1 - T_2}{Z}} = 4 \times 10^{(170 - 160)/21} = 4 \times 10^{0,4762} = 4 \times 2,9936 = 11,9746$$

4 minutos de esterilización a 170°C equivalen a 11,9746 minutos a 160 °C.

El British Pharmaceutical Codex) recomienda el uso del valor F_H utilizando como temperatura de referencia 170 °C y un valor de Z de 20 °C.

Según Groves y Groves el estándar de la industria para la despirogenación por calor seco es de 250 ° por un tiempo no inferior a 30 minutos. Sin embargo, estos autores citando a Akers, sugieren que para la destrucción total de la endotoxina de *E. Coli* (055: B5) se necesitan tiempos más largos. Considerando unos límites de seguridad del 50 % las condiciones (F_{170} mínimo) serían las siguientes:

- 300 °C, 118 min
- 250 °C, 750 min
- 210 °C, 1950 min
- 175 °C, 6000 min

Se debe considerar, sin embargo, que el proceso de despirogenación requiere una reducción y no necesariamente la eliminación de la endotoxina adherida a la superficie del material. Cantidades de endotoxina de *E. Coli* inferiores a 10 pg son difíciles de detectar y dependen del producto empleado para lavar el lipopolisacárido de la superficie. Por otra parte, la mayoría del material de vidrio obtenido por moldeado es sometido a temperaturas por encima de los 1500 °C en el momento de la fabricación y, por tanto, no están contaminados. La contaminación subsecuente, por ejemplo durante la manipulación, debería alcanzar valores de 0,1 ng/mL de endotoxina, o aproximadamente 10^7 - 10^8 organismos por mL, para poder dar lugar a una respuesta pirogénica significativa en conejos o humanos. Según estos autores se puede considerar, por tanto, que la contaminación superficial por endotoxinas del material de vidrio nuevo o lavado no representa un problema significativo para la industria.

Posibles Problemas

Como generalmente en la industria farmacéutica el calor seco se utiliza para la despirogenación del vidrio, este proceso no suele ser problemático, ya que se utilizan temperaturas y tiempos muy elevados.

6.2.2. Esterilización por vapor. Posibles problemas

Este método de esterilización es más efectivo que el calor seco, puesto que a una temperatura mucho más baja actúa provocando la coagulación de la proteína celular. Además la capacidad térmica del vapor es mucho mayor que la del aire caliente. Es de vital importancia, por tanto, que la cámara del autoclave quede completamente ocupada por vapor sin aire embolsado pues, en caso contrario, los tiempos requeridos para ejercer un efecto letal serían más largos.

Según la *Farmacopea Europea 8^a Edición*, para este método de esterilización terminal las condiciones de referencia consisten en la calefacción a un mínimo de 121 °C durante 15 minutos. Se pueden utilizar otras combinaciones de tiempo y temperatura, siempre que se haya demostrado satisfactoriamente que el proceso elegido proporciona un nivel de letalidad adecuado y reproducible, cuando se opere rutinariamente dentro de los niveles de tolerancia establecidos. Los procedimientos y precauciones deben ser tales que proporcionen un NGE de 10^{-6} o mejor.

Es preciso conocer las condiciones físicas (temperatura y presión) en el interior de la cámara del autoclave durante el proceso de esterilización. La temperatura se mide usualmente mediante elementos sensibles a la misma introducidos en envases representativos, disponiendo además otros elementos de medida en la zona más fría de la cámara cargada, determinada previamente. Se deben registrar de manera apropiada las condiciones a lo largo de cada ciclo, por ejemplo con una gráfica tiempo-temperatura, o por cualquier otro procedimiento adecuado.

Esta farmacopea establece el concepto de valor F_0 , indicando que su aplicación no constituye una obligación. Este término es la correspondencia del valor F mencionado previamente aplicado a la esterilización por vapor. El valor F_0 de un proceso de esterilización por vapor saturado es la letalidad expresada en términos del tiempo equivalente, en minutos, a una temperatura de 121 °C, aplicada en el proceso al producto en su envase definitivo y con referencia a microorganismos que poseen un valor Z de 10.

El F_0 total de un proceso tiene en cuenta las fases de calentamiento y enfriamiento del ciclo y se puede calcular por integración de las tasas de letalidad con respecto al tiempo, a intervalos distintos de temperatura.

Cuando se elige un ciclo de esterilización por vapor tomando como base del concepto F_0 , es preciso tomar precauciones extremas para asegurar que se consigue de forma repetitiva una garantía adecuada de esterilidad. Además de validar el proceso, puede ser también necesario realizar un

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

control microbiológico continuo y riguroso durante la producción rutinaria, con el fin de demostrar que los parámetros microbiológicos están dentro de los límites de tolerancia establecidos para lograr un NGE de 10^{-6} o mejor.

La farmacopea dice que se aplican las siguientes relaciones matemáticas:

$$F_0 = D_{121} (\log N_0 - \log N) = D_{121} \log FI$$

D_{121} = valor D de las esporas de referencia a 121 °C,

N_0 = número inicial de microorganismos viables,

N = número final de microorganismos viables,

FI = factor de inactivación

$$Z = (T_2 - T_1) / (\log D_1 - \log D_2)$$

D_1 = valor D del microorganismo a la temperatura T_1 ,

D_2 = valor D del microorganismo a la temperatura T_2 ,

$$FI = 10^{1/D}$$

t = tiempo de exposición,

D = valor D del microorganismo en las condiciones de exposición.

Supongamos que queremos una reducción de 12 logaritmos de microorganismos y consideramos un valor de D_{121} de 1,5. Tenemos entonces:

$$F_0 = D_{121} (\log N_0 - \log N) = 1,5 \times 12 = 18$$

En este caso el F_0 requerido es superior a 18 minutos.

También podría ser utilizada la fórmula siguiente:

$$F_0 = \Delta_t \times 10^{\frac{T_1 - T_2}{Z}}$$

Δ_t = intervalo de tiempo entre las medidas de la temperatura en la prueba,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

T_1 = temperatura del material en °C en el tiempo t,

T_2 = 121 °C

Esta farmacopea recomienda como indicador biológico en el caso de la esterilización por vapor el uso de esporas de *Geobacillus stearothermophilus* (por ejemplo ATCC 7953, NTCC 10007, NCIMB 8157 o CIP 52.81). El número de esporas viables por soporte debe ser mayor a 5×10^5 y el valor D a 121 °C superior a 1.5 minutos. Hay que verificar que la exposición de los indicadores biológicos al vapor a 121 ± 1 °C durante 6 minutos deja esporas capaces de germinar y que no hay crecimiento de los microorganismos de referencia después de que los indicadores biológicos se han expuesto al vapor a 121 ± 1 °C durante 15 minutos.

La USP 38 requiere el mismo tipo de comprobaciones que la *Farmacopea Europea 8ª Edición*.

Según el British Pharmaceutical Codex para la esterilización por calor húmedo se dan las siguientes relaciones entre temperaturas, tiempos y valores F_0 :

valor de temperaturas (°C)	Tiempo mínimo (minutos)	Valor F_0 (minutos)
115-118	30	7,5-15
121-124	15	15-30
126-129	10	32-63
134-138	3	60-150

Posibles Problemas

El proceso de esterilización por vapor se encuentra muy controlado en la industria farmacéutica y sus condiciones deben ser comprobadas en la cualificación del equipo y posterior validación, con el uso de indicadores biológicos. Por otra parte en cada lote todavía deben realizarse controles rutinarios que nos aseguran que el proceso de esterilización se ha realizado adecuadamente. Teniendo en cuenta la criticidad de este proceso las industrias poseen sistemas generadores que permiten la continuidad del proceso si se produce una caída en la tensión eléctrica.

6.2.3. Esterilización por radiaciones ionizantes

Según la *Farmacopea Europea 8ª Edición*, la esterilización mediante este método se realiza exponiendo el producto a radiaciones ionizantes en la forma de radiación gamma utilizando una fuente de radioisótopos adecuada (por ejemplo cobalto 60) o en la de un rayo de electrones energizado por un

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

acelerador adecuado de electrones.

Se considera que se consigue la esterilización por este procedimiento cuando la dosis de referencia absorbida es de 25 kGy. Se pueden utilizar otras dosis siempre que se demuestre satisfactoriamente que la dosis escogida consigue un nivel de letalidad adecuado y reproducible cuando el proceso se realiza de manera rutinaria dentro de las tolerancias establecidas. Se debe conseguir un NGE de 10^{-6} o mejor.

Durante el proceso de esterilización la radiación absorbida por el producto debe ser monitorizada de manera regular mediante un procedimiento dosimétrico establecido, independiente de la dosis escogida. Los dosímetros deben calibrarse contra una fuente estándar en una planta de radiación de referencia de acuerdo con la receta del proveedor con intervalos adecuados no superiores a un año.

Esta farmacopea recomienda el uso de indicador biológico, especialmente en el caso de la esterilización por electrones acelerados. Recomienda como indicador el uso de esporas de *Bacillus pumilus* (por ejemplo ATCC 27142, NCTC 10327, NCIMB 10692 o CIP 77.25). El número de esporas viables por soporte debe ser mayor a 1×10^7 y el valor D superior a 1.9 kGy. Hay que verificar que no hay crecimiento de los microorganismos de referencia después de que los indicadores biológicos se han expuesto a 25 kGy (dosis mínima absorbida).

Se debe tener en cuenta que la Guía Europea de GMP posee el anexo 12 especialmente dedicado al uso de las radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos, la cual establece las bases para los dos tipos de proceso que describe: radiación gamma desde una fuente radiactiva y la irradiación de electrones de alta energía (radiación beta) desde un acelerador. En el primer caso el proceso se puede realizar lote a lote o de manera continua. En el segundo, el producto se hace pasar a través de una cinta transportadora a una cámara donde la fuente aplica sobre él un rayo de electrones de alta energía (radiación beta), de manera continua o pulsátil. Esta guía establece que este proceso puede ser realizado por el fabricante o por un fabricante especializado contratado. Este último caso es el más habitual, ya que este tipo de instalaciones requieren una autorización especial y una inversión elevada. Además de las responsabilidades para el fabricante y la empresa contratada para el proceso de esterilización, la guía establece conceptos importantes, como el método de establecimiento de la dosis emitida (dosimetría), validación del proceso, cualificación de la planta (commissioning) y descripción de los equipos utilizados en cada tipo de proceso.

Complementaria a esta guía incluida en la guía GPM es la guía europea 3AQ4A "Uso de radiación ionizante en la fabricación de medicamentos" establece que el solicitante debe describir de manera exhaustiva el proceso de esterilización, incluyendo los siguientes datos:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Descripción de la planta de irradiación:
 - o Tipo (fuente de radionucleido, generador de electrones) y constructor de la planta.
 - o Modo de trabajo (lote a lote o en continuo)
 - o Actividad real y autorizada de radionucleido en la fuente de radiación (GBq) o la máxima y mínima energía electrónica (MeV) del generador.
 - o Descripción concisa de la planta incluyendo esquemas que muestren con claridad el curso del producto dentro de la planta, la posición y geometría de la fuente de irradiación y el sistema de cinta transportadora incluyendo el mecanismo de paso de la fuente.

- Descripción del proceso de irradiación:
 - o Descripción del material a ser irradiado, incluyendo límites (si hay) en el bioburden y cualquier proceso encaminado a limitar o controlar el bioburden. Se deben tomar acciones en el caso que se excedan los límites de bioburden.
 - o Descripción del número y posición de los contenedores en relación a la posición de la fuente durante el tiempo de residencia y la manera que se mueven a través de la cámara.
 - o Descripción del material y dimensiones de los envases.
 - o Establecer el máximo tiempo de irradiación y máximo tiempo de residencia del producto en la cámara de irradiación.
 - o Presentar resultados del mapeo (distribución) de la dosis utilizando un producto simulado (dummy).
 - o Establecer la carga patrón del producto para cada envase a irradiar.
 - o Establecer un procedimiento estándar de trabajo para el proceso.

Posibles Problemas

Este procedimiento de esterilización no es muy habitual en la industria farmacéutica y sólo se utiliza en casos muy concretos. Hay que realizar pruebas, ya que muchos principios activos se degradan por radiaciones gamma o por electrones acelerados. Una ventaja que posee este método es que se puede esterilizar con el producto en su envase secundario.

6.2.4. Esterilización por gas

Según la *Farmacopea Europea 8ª Edición* este método de esterilización sólo puede ser utilizado cuando no existe otra alternativa. Es esencial que se asegure la penetración del gas y la humedad dentro del material y que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

inmediatamente después se proceda a un proceso de eliminación del gas bajo unas condiciones que se hayan establecido previamente para asegurar que cualquier residuo del gas o de sus productos de transformación queden en el producto esterilización por debajo de la concentración que pueda dar efectos tóxicos durante el uso del producto. Existen guías que controlan dicho aspecto en el caso del óxido de etileno, como la guía europea CPMP/QWP/159/01 "Guía sobre las limitaciones de uso del óxido de etileno en la fabricación de medicamentos".

El óxido de etileno se trata de una sustancia muy tóxica que ha demostrado su citotoxicidad, carcinogenicidad y mutagenicidad.

Siempre que sea posible se debe medir y registrar la concentración de gas, la humedad relativa, la temperatura y duración del proceso. Como mínimo las mediciones se deben realizar en el momento que el proceso está a punto de alcanzar las condiciones de esterilización, tal como se ha determinado en la validación.

De acuerdo con la Farmacopea Europea el uso de indicadores biológicos es necesario para todos los procedimientos de esterilización por gas, tanto en el caso de la validación de los diferentes ciclos como para las operaciones rutinarias. La esterilización mediante gas es ampliamente utilizada para productos sanitarios ("medical devices"), aisladores, cámaras, etc. El uso para estos equipos está fuera del objetivo de la Farmacopea Europea. En el caso del óxido de etileno, el gas más utilizado, esta farmacopea recomienda el uso de esporas de *Bacillus atrophaeus* (por ejemplo ATCC 9372, NCIMB 8058 o CIP 77.18) o cualquier otro microorganismo que haya demostrado su efectividad en el caso del óxido de etileno. El número de esporas viables por soporte debe ser superior a 1×10^6 y el valor D debe ser superior a 2.5 min para un ciclo que utilice 600 mg/L de óxido de etileno a 54 °C y al 60 % de humedad relativa. Se debe verificar que no existe crecimiento del microorganismo de referencia después de que los indicadores biológicos hayan sido expuestos al ciclo descrito anteriormente durante 25 minutos y que la exposición de los indicadores a un ciclo de temperatura reducida (600 mg/L, 30 °C y 60 % de humedad relativa) durante 50 minutos deja esporas viables.

La solicitud para la autorización de comercialización deberá contener la descripción del aparato utilizado, datos cuantitativos sobre la mezcla de gases empleados, datos sobre el bioburden antes del proceso de esterilización, el tiempo de exposición al gas, la temperatura y humedad antes y durante el proceso de esterilización y las condiciones para la eliminación del óxido de etileno. Todas estas condiciones deben ser monitorizadas mediante unos controles en proceso adecuados, los cuales deben describirse así como sus límites de aceptación.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se deben presentar datos sobre la validación del proceso que justifiquen los límites de aceptación para los controles en proceso. Los resultados deben demostrar tanto unos niveles de garantía de esterilidad aceptables como que se ha eliminado el gas a un nivel adecuado.

Se aceptan sin ninguna justificación adicional niveles inferiores o iguales a 1 ppm de óxido de etileno medidos mediante un método de extracción simulado y de no mayores de 50 ppm de etilenclorhidrina (o cualquier otra etilenclorhidrina halogenada) en envases esterilizados mediante este gas antes de su llenado con un producto acuoso, ya que la cinética de degradación del óxido de etileno en medios acuosos ha sido suficientemente demostrada. Estos límites están basados en los límites de detección correspondientes.

El límite de óxido de etileno residual y el método analítico validado deben ser incluidos en las especificaciones del producto.

6.2.5. Filtración esterilizante. Posibles problemas

La filtración esterilizante es un proceso mediante el que se pretenden eliminar los microorganismos de un fluido (sin entrar en consideraciones sobre virus y micoplasmas) haciéndolo pasar a través de un filtro de las dimensiones adecuadas.

Como método de esterilización y debido a que se trata únicamente de un proceso de separación física, la filtración esterilizante debería utilizarse únicamente cuando no haya otro sistema de esterilización que pueda aplicarse, sea por una incompatibilidad del producto sea por no resistirlo alguno de los componentes de los envases primarios en que viene el producto final.

Como parte del procedimiento de Registro de productos farmacéuticos, es necesario aportar la validación del sistema de filtración esterilizante empleado, así como la de los equipos involucrados en el resto de procesos que son aplicables al control de la filtración.

Habitualmente se suele disponer de la certificación de las membranas y de la validación realizadas por los propios fabricantes, si bien esta certificación y validación se han realizado utilizando Agua para inyectables como fluido de prueba, de manera que sólo en algunos casos concretos podrá asumirse la validación del fabricante como parte válida del proceso de filtración realizado con el producto (p. ej. En el caso de un antibiótico disuelto en agua, en el que para realizar la validación debe retirarse el antibiótico ya que éste inhibiría los microorganismos).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Consecuentemente, se dan cada vez más casos en los que la presentación de los dossiers estándar proporcionados por los proveedores se considera insuficiente, y la tendencia es que en cada vez más países, las Autoridades Sanitarias soliciten la validación de la membrana frente al producto final, punto ya exigido por los registros centralizados de las diferentes especialidades.

Otro aspecto relevante que no debe olvidarse es que este tipo de filtración es un proceso crítico que permite otorgar la categoría de estéril a un producto, con lo que deben tomarse todas las precauciones en cuanto a validación y control que se aplican a cualquier sistema o proceso de esterilización que se realice.

Por otra parte, al ser un proceso por el que todo nuestro producto pasa a través de un filtro o sistema filtrante debemos garantizar también que el método empleado no altera significativamente el fluido que se está filtrando, provocando algún tipo de alteración en su composición química o en sus propiedades físico-químicas.

Los filtros más empleados en la producción industrial son los de membrana o microporosos, por definición retienen en su superficie partículas de diámetro de poro mayor que el suyo. Las partículas de menor tamaño, pueden quedar retenidas también o pasar a través. Tienen un tamaño de poro y morfología perfectamente definidos.

Se usan en algunas aplicaciones críticas.

Entre sus ventajas tendríamos:

- Tamaño de poro absoluto perfectamente definido
- Facilidad de verificación de la integridad

Para la filtración esterilizante, tal y como se define hoy día, se emplean filtros de $0,22\ \mu\text{m}$ o inferiores, capaces de producir un filtrado estéril cuando se verifica con una solución que contenga una carga suficiente de *Brevundimonas diminuta* ATCC 19146 (anteriormente *Pseudomonas diminuta*) para dar una concentración de 107 organismos por cm^2 de área efectiva de filtración.

Hasta la década de los 60 en que se identificó este microorganismo que ahora se usa como estándar, se consideraba que los filtros de $0,45\ \mu\text{m}$ eran esterilizantes y se verificaban empleando *Serratia marcescens* como microorganismo de control.

Algunos trabajos ya en los 90 han identificado que algunos

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

microorganismos pueden traspasar los filtros de 0,22 μm , sugiriéndose el empleo de filtros de 0,1 μm como garantía, aunque aún no es un estándar de común aplicación. Estos filtros de 0,1 μm se verifican empleando *Acholeplasma laidlawii*.

Dado que como hemos comentado es el último sistema al que recurrir como método de filtración, se recomienda una segunda filtración por 0,22 μm y lo más cerca posible del punto de uso.

6.2.5.1. Normativa aplicable

Existe una serie de Normativas y Recomendaciones que avalan estos procesos siendo las más comunes:

Normas de Correcta Fabricación Europeas: En el Anexo 1. Fabricación de Medicamentos estériles, se incluyen dentro del apartado de Esterilización, las consideraciones a tener en cuenta para la utilización y desarrollo del método de esterilización por filtración en particular.

Es necesaria la determinación de la idoneidad del método, con lo que habrá que valorar los tipos de membranas existentes (composición en fibras, variabilidad de un fabricante a otro, etc.), los diferentes sistemas de filtración (filtración convencional o tangencial), la interacción de los filtros con el producto y a la inversa, la determinación de la capacidad filtrante a diferentes presiones, la comprobación de la presencia de poros que podrían provocar la inoperancia del filtro y aquellos aspectos que quedarán fijados, después de la validación, y que aportarán el conocimiento necesario para efectuar un control del proceso de filtración en cada uno de los lotes de producto que se realicen.

En concreto, respecto a la filtración esterilizante indica que “la mera filtración no se considera suficiente cuando puede realizarse la esterilización en el envase final. Respecto a los métodos disponibles actualmente, debe preferirse la esterilización por vapor. Si el producto no se puede esterilizar en su envase final, las soluciones o líquidos pueden filtrarse a través de un filtro esterilizante con tamaño de poro de 0,22 μm (o inferior)...en un envase previamente esterilizado....Debe considerarse la posibilidad de complementar el proceso de filtración con cierto grado de tratamiento por calor”.

Además, insiste en que “Debido a los posibles riesgos adicionales en el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

método de filtración respecto a otros procesos de esterilización, puede ser recomendable realizar una segunda filtración por medio de otro filtro esterilizado de retención microbiana inmediatamente antes del llenado. La filtración estéril final debe realizarse lo más cerca posible del punto de envasado”.

Las características de liberación de fibras de los filtros deben ser mínimas.

Será necesario comprobar antes de su utilización, la integridad del filtro esterilizado y deberá confirmarse inmediatamente después de su utilización, por un método adecuado (Punto Burbuja, Test de Difusión o Mantenimiento de Presión).

El tiempo empleado en filtrar un volumen conocido de solución a granel y la diferencia de presión que debe aplicarse al filtro deberán determinarse durante la validación y será necesario registrar e investigar cualquier diferencia importante que se dé en estos parámetros durante la fabricación normal. Los resultados de estos controles quedarán registrados en la documentación del lote. Después de cada utilización deberá confirmarse la integridad de los filtros críticos de las salidas de gas y de aire. La integridad de los demás filtros deberá confirmarse a intervalos apropiados

No deberá utilizarse el mismo filtro durante más de una jornada de trabajo salvo previa validación de dicho uso.

El filtro no deberá afectar al producto, reteniendo componentes de éste ni añadiéndole sustancias.

Code of Federal Regulations: En cuanto a la normativa americana encontramos indicaciones semejantes, aunque quizás algo menos detalladas, sobre las precauciones en el uso de la filtración esterilizante y la importancia de su validación.

PICs: Destaca la indicación de que la realización de las pruebas con B. Diminuta ha de ser justificada, ya que podría darse el caso que no fuera la bacteria más pequeña presente en una formulación o que no fuera representativa del bioburden presente en términos de aspectos y morfología.

Incluso puede haber casos en los que no fuera posible su incorporación atendiendo de nuevo a la formulación del producto o que presentara variaciones de tamaño o algún tipo de variación morfológica por producirse una cierta interacción con el mismo.

Según todo lo expuesto, también es necesario un estudio que avale el empleo de B. Diminuta (o la bacteria que finalmente se utilice) en la

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

realización de las pruebas de validación.

CTD (Common Technical Document) for Europe: De nuevo se hace hincapié en la necesidad de que los procesos de esterilización, así como los pasos y ensayos críticos realizados durante un proceso de producción, en los que hay que incluir la filtración y los ensayos y procesos realizados sobre las membranas, deben ser validados.

Además, hay que tener en cuenta que las validaciones de estos puntos críticos del proceso de producción en CTD, están sometidas al comité de evaluación.

Posibles Problemas

Debe tenerse en cuenta que el proceso de filtración esterilizante, debe garantizar que:

- El filtro seleccionado no altera el producto que queremos filtrar ni añadiendo componentes extraños, ni reteniendo alguno de los componentes de dicho producto.
- El filtro utilizado permanece integro tras el proceso, lo que nos dará la seguridad de que el líquido ha pasado por el proceso de la filtración esterilizante.

Por tanto los problemas que surjan irán ligados a incumplimiento en estos dos aspectos, así que veremos los tests que deberían contemplarse:

Test de biocompatibilidad de materiales

Es un test que suele hacer el fabricante del filtro, cuyo objetivo es garantizar que la seguridad del producto filtrado no se ve comprometida bajo los peores casos que puedan presentarse. Para ello se verifica que los materiales de construcción que entran en contacto con la solución filtrada son seguros biológicamente.

Aunque los filtros quedan fuera en su mayor parte de la Directiva Europea de Productos Sanitarios 93/42/EEC, y no hay unos tests específicos que las Autoridades Sanitarias hayan fijado, se han adoptado como un mínimo a cumplir los requerimientos de la USP Plastics Class VI para los materiales.

Hay dos tests fundamentales para la reactividad biológica definidos en la USP:

- <87> Biological Reactivity Tests, in vitro – “Test de citotoxicidad”

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- <88> Biological Reactivity Tests, in vivo – “Test de clase de plástico”
La Farmacopea Europea aplica la ISO 10993 para Evaluación Biológica de Productos Sanitarios.

Además, cuando proceda, los materiales deberán cumplir con los requerimientos de la FDA en el Title 21 CFR 177 “Indirect contact with food – Polymers”.

Entre estos tests típicamente se incluyen:

- Descripción de materias primas y métodos de producción
- Identificación usando descomposición térmica y espectroscopia IR
- Punto de fusión
- Densidad
- Tests de extracción en varios disolventes y bajo unas condiciones determinadas.

Compatibilidad Química

Los filtros están pensados para múltiples aplicaciones, lo que los lleva a estar en contacto con múltiples productos químicos que o son filtrados directamente o se usan para alguna fase concreta del proceso.

Habitualmente los proveedores suelen hacer estos tests y ya conocen a priori la compatibilidad de cada filtro en función del material de que está hecho, con una serie de productos químicos.

Además suelen ofrecerse a colaborar con el usuario en la fase que afecta específicamente al producto que quiere filtrar y que hay que verificar para cada uno de nuestros productos.

Los tests se pueden agrupar en 3 procedimientos funcionales:

- Determinación de la compatibilidad de componentes: Proporciona datos basados en los cambios físicos de los componentes siguiendo la exposición al producto químico concreto. Se juzga la compatibilidad comparando frente a los componentes no expuestos.
- Compatibilidad del filtro: Aquí se somete todo el filtro al producto químico. Se juzga la compatibilidad basándose en parámetros físicos y funcionales como dimensiones, tasas de flujo, resistencia a la rotura, punto de burbuja y cuando aplique los tests de integridad correlacionados con los tests bacterianos, como flujo de difusión y test de intrusión de agua.
- Validación del usuario: Son tests específicos necesarios para asegurar la compatibilidad del filtro con condiciones muy específicas (p. ej. Tiempos de exposición muy prolongados, temperaturas y presiones anómalas). Además se busca en esta parte tener la completa seguridad de que no hay incompatibilidad con nuestro producto juzgando dos parámetros:
 - Test de Extraíbles:
Si bien en el diseño del sistema de filtración ya se ha tenido en cuenta la compatibilidad, durante el proceso de filtración, el producto podría

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

extraer componentes del conjunto del sistema de filtración. Se suele hacer una verificación empleando alguna técnica clásica que compare los parámetros del producto antes y después de filtrarlo: No Volátiles, TOC, RP-HPLC, FTIR, etc.

- Test de retención:

Se trata de comprobar los efectos de la filtración sobre la composición del producto. Son conocidos los casos en que hay una retención de conservantes o de algún otro de los componentes, lo que puede requerir operaciones previas al uso del filtro como una filtración de una solución concentrada en alguno de los componentes que se retenga antes de pasar el producto que queremos filtrar o tener definida una cantidad de producto que actuaría como "purga" y que deberíamos desechar.

Es más habitual de lo que podría parecer y muy conocido en el caso de algunos conservantes (Cloruro de benzalconio, por ejemplo).

En cualquier caso es un tema a considerar en la validación del proceso, para evitar sorpresas posteriores.

Test de integridad

Aunque parezca un test superfluo pues se trata de demostrar que el filtro no tiene un tamaño de poro superior al que hemos fijado, es un test crítico, pues si hubiese alguna rotura en el filtro, el producto no pasaría con totales garantías por la filtración esterilizante. Tanto es así que en las GMP se solicita que se haga antes y después de la filtración, para asegurar que no se hubiese iniciado la filtración con un filtro mal encajado en su carcasa (en algunos modelos esto no es posible) y que por el propio flujo de producto se hubiese ido encajando en su posición correcta o con algún agujero que el propio producto al ir pasando hubiese tapado. Si lo aquí descrito hubiese pasado, un filtro al que sólo se hiciera el test de integridad después de la filtración, daría correcto, mientras que si se hubiese hecho antes de iniciar la filtración habríamos detectado que había un problema.

Los tests de integridad físicos tratan de hacer una correlación entre los resultados de un test físico y no destructivo con los tests de integridad clásicos biológicos, hechos con la *Brevundimonas diminuta* y que siempre son complicados de realizar.

Algunos otros inconvenientes de los tests biológicos serían:

- Los microorganismos no son viables en muchas fórmulas farmacéuticas, con lo que la adulteración de dicha fórmula para permitir que el microorganismo proliferase (eliminación de conservantes, antibióticos,...) va en contra de la fidelidad al producto real que queremos filtrar, dando unos resultados de compatibilidad relativos.
- La bacteria empleada podría no ser la de menor tamaño encontrado en una formulación.
- Aun siendo estable, siempre existe una variabilidad entre lotes.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Tests microbiológicos: Comprobar la capacidad de retención de bacterias mediante la membrana de esterilización utilizada.

- o Test con B. diminuta:

Se describe con detalle en el Technical Report Nr 26: Sterilizing Filtration of Liquids de la PDA del año 1998. Como se ha indicado en la definición de filtración esterilizante, consiste en filtrar una solución que contenga una carga suficiente de Brevundimonas diminuta ATCC 19146 (anteriormente Pseudomonas diminuta) para dar una concentración de 10^7 organismos por cm^2 de área efectiva de filtración. El resultado tiene que ser que el líquido es estéril.

Una variación de este test consiste en utilizar en lugar de una solución de B. diminuta, nebulizar un aerosol, aunque sigue teniendo unos inconvenientes parecidos a los del test con la solución.

- Tests físicos: Comprobar la capacidad de retención de bacterias mediante la membrana de esterilización utilizada.

En estos métodos será importante hacer un cálculo que nos permita correlacionar el valor que se obtiene en un filtro íntegro con agua para inyectables y el que se obtiene con nuestro producto, pues en función de los componentes del producto, el valor será superior o inferior al obtenido con el agua.

Actualmente existen aparatos que han automatizado este control permitiendo realizarlo de forma sencilla y repetitiva y evitando la subjetividad que implicaba que los realizaran diferentes personas.

Existen básicamente 3 métodos empleados para la integridad de filtros hidrófilos con 2 métodos adicionales empleados para filtros hidrófobos.

En filtros hidrófilos serían:

- o Punto de burbuja:

Es el test más clásico. Determina la mínima presión diferencial requerida para que un gas atraviese la membrana de un filtro mojado.

Requiere sobrepasar la presión que retiene el líquido y eso implica que el filtro debe estar bien mojado, por lo que puede dar algún test como incorrecto cuando no lo es.

- o Máxima difusión:

Se determina el flujo de gas a través de la membrana de un filtro mojado a una presión diferencial determinada que es aproximadamente el 80% de la del punto de burbuja para ese medio.

- o Caída de presión:

Determina la caída en la presión del gas (debido a la difusión)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

medida en el tiempo desde un volumen conocido conectado aguas arriba de un filtro mojado. Es simplemente otra forma de medir la máxima difusión.

En filtros hidrófobos serían:

- Test de intrusión de agua:
Determina el volumen de agua que penetra en la estructura de un filtro hidrófobo al aplicar una presión determinada (habitualmente durante 10 minutos). Realmente se trata una combinación del agua que penetra, con la que se evapora por la diferencia de presión en la interfaz líquido/gas.
- Penetración de aerosol:
Determina el porcentaje de aerosol que penetra aguas abajo en un filtro durante el test en que se utiliza una gran concentración de aerosol de tamaño muy pequeño (sub-micron).

Otros puntos que no son exactamente del proceso de filtración esterilizante, pero que se deberán tener en cuenta para garantizar la esterilidad del proceso serían:

- La verificación de las conexiones asépticas: Asegurar que dichas conexiones se llevan a cabo con las máximas precauciones para evitar una posible contaminación, pues es uno de los puntos más críticos de cualquier proceso aséptico. Será importante verificar las conexiones previas a la filtración, pero será crítico que no haya ninguna conexión que falle tras la filtración, pues comprometería seriamente la esterilidad.
- Determinación del periodo de vida útil del filtro, considerando tanto el tiempo que se puede emplear un filtro en aquellos casos en que no sufre un desgaste excesivo (p. ej. filtros de venteo o de líneas de gases), como el número de ciclos que puede resistir en caso de operaciones agresivas como procesos de esterilización en determinados filtros (p. ej. en filtros de venteo de autoclaves).
- Independientemente del sistema de filtración empleado, deben implementarse procedimientos de gestión de los cartuchos y/o elementos filtrantes, que contemplen aspectos tales como:
 - documentación,
 - recepción,
 - almacenamiento,
 - liberación,
 - distribución,
 - utilización y
 - destrucción.

Este sistema de gestión nos debe permitir tener una trazabilidad de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

las operaciones realizadas con dicho filtro asegurando además que siempre se han seguido los pasos adecuados que procedan:

- Esterilización
- Verificación de la integridad
- Lavado,
-

Es especialmente relevante tener un sistema eficiente en filtros de difícil acceso y con utilización repetida como los que van acoplados a equipos: autoclaves, máquinas de envasado, etc.

En algunas ocasiones se debe llevar un doble sistema que contemple las operaciones que se realizan con el cartucho y con la carcasa, lo que además ayudará en caso de requerirse una investigación o tenerse que realizar algún mantenimiento.

6.2.6. Otros sistemas de esterilización

Existen otros sistemas que se emplean menos o que no se acaban de considerar un método de esterilización quedándose en método de sanitización. En cualquier caso, reducen la población bacteriana de forma significativa.

Serían:

Radiación Ultravioleta: Es un método que sólo actúa superficialmente y por eso sólo se usa como sanitizante y no como un verdadero método de esterilización.

Suele emplearse en SAS para la entrada de materiales y mucho en sistemas de agua. También en algunas salas clasificadas se colocaban luces UV (ahora prácticamente no se hace) para que colaboraran en mantener un ambiente libre de contaminantes microbiológicos.

Peróxido de Hidrógeno (VHP): Se utiliza tanto vaporizado como en su versión ionizada (iHP) en la que se requiere menor concentración. Es un método que funciona bien y se utiliza habitualmente como método de esterilización en aisladores. Tiene la gran ventaja de no dejar residuos como otros métodos con esterilizantes químicos, pues el producto que queda como residuo es agua. Como inconveniente tenemos que requiere unas condiciones de humedad relativa baja. Se emplea también en air-locks y en algunas zonas clasificadas como sanitizante ambiental.

Ácido Peracético: Es similar en funcionamiento y aplicaciones a VHP y funciona bastante bien aunque el producto que queda como residuo es acético. Se emplea en aisladores y air-locks principalmente.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Formaldehido: Y sus derivados, se usan poco por ser cancerígeno, pero en algún caso es el método de elección. Se sigue empleando con una cierta frecuencia como sanitizante ambiental en salas clasificadas.

Otros métodos como pulsos de luz visible o microondas se están estudiando, pero no se consideran aún métodos de esterilización consolidados.

6.2.7. Elección del procedimiento de esterilización

La elección del método de esterilización es una de las actividades más importantes durante el desarrollo de un producto estéril. La guía europea CPMP/QWP/054/98 Corr "Árboles de decisión para la selección de métodos de esterilización. Anexo a la Guía de Desarrollo Farmacéutico (CPMP/QWP/155/96)", explica de manera clara como realizar dicho proceso.

Esta guía te permite elegir el método de esterilización mediante árboles de decisión (figuras 2 y 3) cuando el método de esterilización terminal recomendado por la Farmacopea Europea (vapor a 121 °C durante 15 minutos) no puede ser utilizado. Si al final no puede utilizarse ningún método de esterilización te lleva a la realización de un proceso de filtración y/o llenado aséptico. Presenta dos tipos de árbol de decisión, uno dedicado a productos acuosos y otro para productos no acuosos, semisólidos o en forma de polvo seco.

Deja claro que cuando nos movemos hacia abajo en el árbol de decisión los métodos decrecen en los niveles de garantía de esterilidad y, por tanto, resulta esencial para la calidad y seguridad del producto asegurar que se alcanza el más alto grado de nivel de garantía de esterilidad, en conjunción con el nivel más bajo de bioburden previo a la esterilización.

Se puede utilizar una aproximación similar en la selección de métodos de esterilización de componentes intermedios que serán incorporados en el producto acabado utilizando un proceso aséptico.

La utilización de un envase sensible al calor no puede ser por sí mismo una única razón para adoptar un proceso aséptico. Los fabricantes deben elegir el mejor procedimiento de esterilización para una formulación determinada y después seleccionar el material de envasado más adecuado. Sin embargo podría ocurrir que la elección de un determinado material de envasado para un producto determinado tuviera que tener en cuenta otros factores, además del método de esterilización. En este caso, tales factores deben ir documentados, explicados y justificados científicamente en el dossier de registro. Convencionalmente se ha aceptado que otros factores, tales como el tipo de envase, vía de administración y beneficio para el paciente contribuían a la elección de un determinado envase al que no se

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

podía aplicar un proceso de esterilización terminal (por ejemplo determinados productos oftálmicos) y que tales productos eran fabricados mediante un proceso aséptico validado. En tales casos, los fabricantes poseen la responsabilidad de continuar la búsqueda de un envase alternativo aceptable que permita cambiar el proceso hacia una esterilización terminal en un aceptable marco del proceso. Las consideraciones comerciales no deberían ser aceptadas como justificación para no utilizar una esterilización terminal con el máximo nivel de garantía de esterilidad.

Si vemos el árbol de decisión para productos líquidos acuosos, lo primero que se tiene que comprobar es si nuestro producto es capaz de ser esterilizado por vapor en autoclave a 121 °C durante 15 minutos, ya que éste es el proceso de esterilización terminal recomendado por las farmacopeas. En caso que no sea posible, se debe comprobar si el producto es capaz de ser sometido a un proceso de esterilización por vapor con un $F_0 \geq 8$ minutos que alcance un $NGE \leq 10^{-6}$. Se debe tener en cuenta que al disminuir la temperatura el tiempo se incrementa de manera exponencial y que el proceso que definamos ha de ser realista. En caso que este proceso no sea posible, se debe comprobar si el producto puede ser filtrado a través de un filtro que permita retener los microorganismos. Si es así, el proceso debe consistir en una combinación de filtración aséptica y proceso aséptico. Si tampoco el producto puede ser filtrado (por ejemplo en el caso de suspensiones) se debe utilizar un proceso aséptico de combinación de componentes previamente esterilizados y de llenado aséptico.

En el caso del árbol de decisión para productos líquidos no acuosos, semisólidos o en forma de polvo seco, vemos que la guía recomienda una esterilización terminal utilizando calor seco a 160 ° durante 120 minutos. En caso de que este proceso no sea posible, debemos comprobar si nuestro producto es capaz de resistir un proceso de calor seco con una adecuada combinación de tiempo y temperatura para alcanzar un $NGE \leq 10^{-6}$. Si tampoco es posible utilizar este proceso que utiliza calor, la guía te recomienda que compruebes si se puede utilizar otro proceso de esterilización diferente, como por ejemplo radiaciones ionizantes, con una dosis absorbida superior o igual a 25 kGy. Si tampoco este proceso es posible, la guía recomienda que se utilice el mismo método anterior con una dosis de irradiación inferior que se encuentre validada de acuerdo a la norma ISO 11137. En el caso que este proceso tampoco sea posible, la guía te lleva a la filtración y proceso aséptico y si esto tampoco es posible al proceso aséptico por combinación de componentes previamente esterilizados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

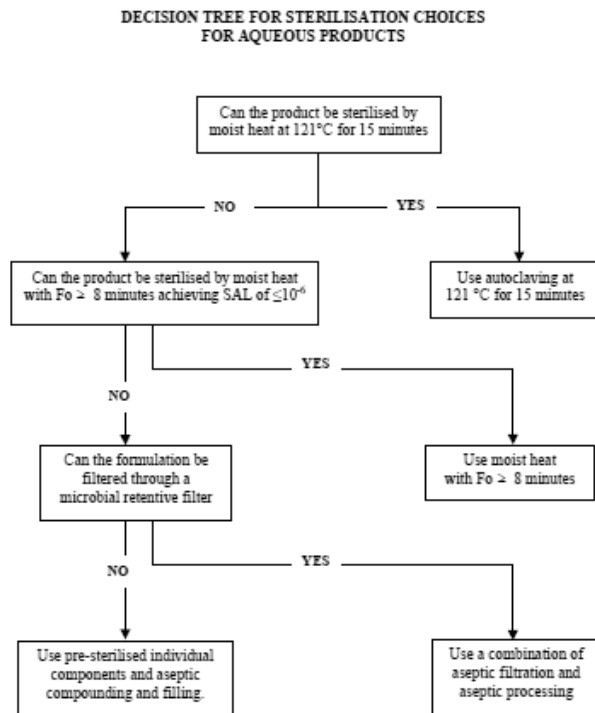


Figura 2: Árbol de decisión para elegir un proceso de esterilización en productos líquidos acuosos, según guía CPMP/QWP/054/98 Corr.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

DECISION TREE FOR STERILISATION CHOICES
FOR NON-AQUEOUS LIQUID, SEMI-SOLID OR DRY POWDER PRODUCTS

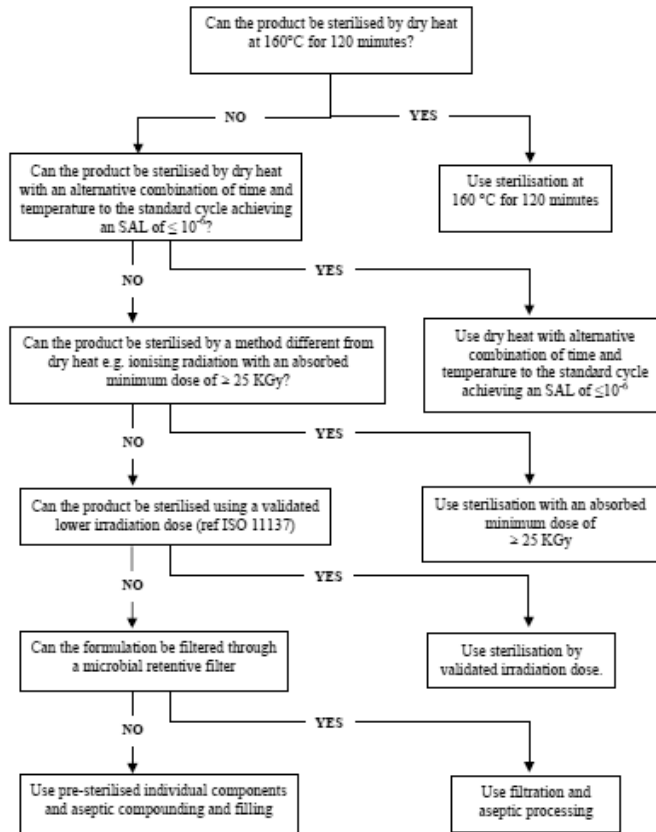


Figura 3: Árbol de decisión para elegir un proceso de esterilización en productos líquidos no acuosos, semisólidos y productos como polvos secos, según guía CPMP/QWP/054/98 Corr.

6.2.8. Ejemplo para la elección de un procedimiento de esterilización

Supongamos que tenemos un solución parenteral que va a ir en forma de infusión en un volumen final de 300 ml. Nuestra intención es que vaya en una bolsa de plástico, como muchos productos de la competencia.

Lo primero que tenemos que hacer, según el árbol de decisión de la guía, es comprobar si es posible utilizar un proceso de esterilización a 121 °C durante 15 minutos. Sabemos que el material plástico no resiste este proceso, pero comprobaremos si la formulación per se sí es capaz de resistirlo. Para ello introduciremos nuestra formulación en un envase de vidrio, ya que el vidrio se considera un material inerte. Lo sometemos a las condiciones determinadas y comprobamos su degradación. Si no se produce degradación, sabemos que el producto resiste el proceso y tendríamos un problema si queremos justificar delante de las autoridades la no utilización de este proceso de esterilización, claramente recomendado, a causa del envase. Sabemos que nuestro material de envasado resiste temperaturas de 114 °C, pero no superiores. Vamos a comprobar si podemos utilizar un proceso que consiga un $F_0 \geq 8$ minutos que alcance un $NGE \leq 10^{-6}$. Con el fin de no pasarnos la temperatura máxima de resistencia del material del envase, vamos a mirar el tiempo necesario a una temperatura de 110 °C para alcanzar un valor F_0 de 10 minutos.

Aplicaremos la ecuación siguiente:

$$F_0 = \Delta_t \times 10^{\frac{T_1 - T_2}{Z}}$$

F_0 es 10 minutos, T_1 110 °C, T_2 121 °C y el valor Z de 10 minutos, tal como se indica en la farmacopea para un proceso de esterilización por vapor. Por tanto sólo nos queda despejar el tiempo.

$$10 \text{ min} = \Delta_t \times 10^{\frac{110 - 121}{10}}$$

$$\Delta_t = \frac{10}{10^{-1.1}} = 10 \times 10^{1.1} = 10 \times 12.6 = 126 \text{ minutos}$$

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Por tanto para conseguir un F_0 de 10 minutos, si utilizamos 110 °C el proceso de esterilización debe durar 126 minutos en el punto más frío del autoclave. Con el fin de asegurar el proceso vamos a escoger un tiempo de 130 minutos y ahora debemos comprobar si nuestro producto no se degrada a 110 °C durante este tiempo contenido en un envase de vidrio y en el envase de plástico que queremos utilizar. Si el producto no se degrada, podríamos justificar la utilización de este proceso de esterilización basado en el F_0 en lugar del proceso recomendado de 121 °C durante 15 minutos, teniendo en cuenta los beneficios que representa la utilización de un material plástico en lugar del de vidrio.

Hemos también de tener en cuenta que una justificación de la no utilización de un proceso de esterilización terminal por calor basada únicamente en la degradación de nuestro producto es bastante comprometida. La degradación ha de ser manifiesta, ya que si hemos determinado las especificaciones de los productos de degradación de acuerdo con la Guía ICH 3B de impurezas, el único hecho de estar por encima de dichos límites podría no ser aceptado por las autoridades, ya que exigirían la cualificación de las mismas. Por ejemplo, supongamos que la especificación para un producto de degradación desconocido se encuentra en el 0.2 %, valor muy habitual de acuerdo con la guía, ya que por encima de dicho valor se exigiría la identificación y cualificación de dicha impureza. Si después de los ensayos para elegir el proceso de esterilización los niveles para dicha impureza se encuentran a niveles muy elevados (por ejemplo por encima del 0.6 %) podría ser fácil la justificación de la imposibilidad del proceso de esterilización, pero si los valores se encuentran por debajo de dicho valor, esta justificación podría ser difícil.

En resumen, para las autoridades se hace difícil un proceso que no conlleve una esterilización terminal por calor, que se haya justificado por el envase o por el nivel de los productos de degradación. Siempre se deberá estudiar las diferentes posibilidades de esterilización y evaluarlas adecuadamente.

Por otra parte, si al final decidimos ir a una filtración aséptica siempre deberemos valorar la posibilidad de realizar algún tratamiento térmico terminal a una temperatura que supere los 100 °C. Las autoridades valoran muy adecuadamente dichos tratamientos combinados con la filtración como garantía adicional de conseguir el NGE requerido.

7. PROCESO DE LLENADO

7.1. ESTERILIZACIÓN TERMINAL

Todas las farmacopeas recomiendan la realización de una esterilización terminal siempre que sea posible. Se entiende por esterilización terminal la esterilización del producto en su envase final, es decir en su envase primario.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Para una esterilización terminal se puede utilizar calor seco, vapor, radiaciones ionizantes o gas.

La *Farmacopea Europea 8ª* señala que para una esterilización terminal es esencial tomar en consideración la posible no uniformidad de las condiciones físicas o química dentro de la cámara de esterilización. En la cámara de esterilización se deben localizar los puntos menos accesibles al agente de esterilización para cada configuración de carga de cada tipo y tamaño de envase (por ejemplo el punto más frío en un autoclave). Se debe también determinar la mínima letalidad producida por el ciclo de esterilización y la reproducibilidad de éste con el fin de asegurar que todas las cargas reciben el tratamiento especificado. Todos estos aspectos deben ser considerados en la cualificación del equipo y validación del proceso.

Una vez establecido un proceso de esterilización terminal se debe conocer su eficacia en rutina monitorizando y registrando convenientemente las condiciones físicas y, si es relevante, químicas alcanzadas en la cámara para cada carga y cada ciclo de esterilización determinados.

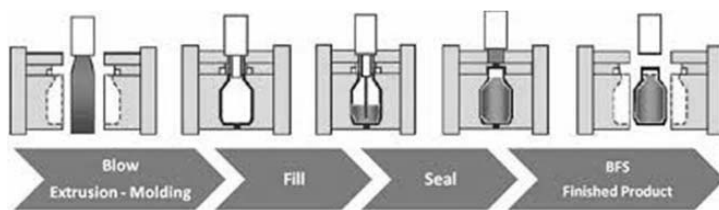
7.2. LLENADO ASÉPTICO

En caso de que no sea posible el empleo de la esterilización terminal, se usará el llenado aséptico en el que, como hemos visto en el apartado donde abordábamos el proceso de fabricación, los componentes se esterilizan de forma independiente, por un lado el producto en bulk y por otro el envase primario, y posteriormente se envasa bajo flujo laminar grado A.

Cada uno de los procesos de esterilización debe ser eficaz y ser validado de forma independiente. Se debe tener la máxima de las precauciones al abordar todos los puntos de riesgo del proceso, especialmente el momento en que los componentes esterilizados entran en la zona aséptica o cuando se hacen conexiones asépticas: Se deberán diseñar con la máxima seguridad posible y se validarán como parte del proceso de llenado con medio de cultivo (media fill).

Dado que precisamente en estos puntos de interacción en que los componentes estériles quedan expuestos y se manipulan es donde tenemos mayor riesgo de contaminación, se deben diseñar evitando en lo posible cualquier fuente potencial de contaminación. Se emplearán aisladores o sistemas de barrera similares, esterilizarán las conexiones tras hacerlas, sanitizarán los interlocks o pasos de una zona clasificada a otra y siempre buscaremos llevar cada paso lo más cerca que podamos a una esterilización terminal.

7.3. TECNOLOGÍA BFS



Cuando el envase final pueda ser plástico y podamos producirlo en el

momento utilizaremos la tecnología BFS (blow, fill and seal) en la que todas las operaciones se hacen en una misma máquina. Se parte de la granza del plástico, se fabrica el envase por soplado, se llena con el producto bajo flujo laminar grado A que tiene la propia máquina y se cierra el envase antes de ser expuesto.

Las dificultades de esta tecnología es que no es válida más que para un tipo de envase determinado (aunque pueda ser de volúmenes muy diversos), la velocidad es menor que la de las máquinas que dosifican sobre envases ya hechos y el coste del producto final es mayor.

En cuanto a ventajas, además de la mayor seguridad que proporciona al producto terminado, pues tratándose de un llenado aséptico, no hay manipulación entre fabricación del envase y su llenado, la máquina se puede colocar en una sala con entorno grado C, si luego no hay esterilización terminal, o grado D, si sometemos el producto a esterilización terminal.

Siempre que nuestra formulación lo permita, someteremos el envase terminado a un proceso de esterilización final, con la particularidad de que la temperatura será menor que la habitual en procesos de esterilización terminal, para que el envase plástico no se deteriore. Deberemos validar este proceso.

8. VALIDACIÓN

En cada uno de los capítulos hemos ido viendo algunos aspectos de la validación aplicables, si bien aquí se trata con más detalle.

8.1. VALIDACIÓN DE INSTALACIONES, SERVICIOS Y EQUIPOS

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Antes de proceder a la fabricación del producto estéril, deberemos asegurar que los elementos que intervendrán en el proceso cumplen con la calidad que esperamos y eso lo haremos mediante la validación de los mismos.

8.1.1. Validación de las instalaciones

Por lo que se refiere a lay out o acabados, aparte de una cualificación del diseño (DQ) en el caso de instalaciones nuevas, donde aseguremos que los requerimientos y GMP han sido tenidos en consideración y el diseño previsto es correcto de acuerdo a estos, sólo podremos llevar a cabo una Cualificación de la Instalación (IQ) que nos permita verificar que todo ha sido correctamente instalado y poco más. Lo habitual es verificar que las salas llevan los servicios previstos y que no se observa nada inadecuado en ellas, como parte de la IQ.

Es poco frecuente encontrar problemas en la validación de instalaciones. En caso de que alguna sala no tuviera todos los servicios debidos o algún acabado no fuera el esperado, procederemos a corregirlo, pero como la IQ se hace antes de empezar la producción, no existen consecuencias sobre el producto.

8.1.2. Validación de los servicios

A caballo entre las instalaciones y los servicios tendríamos el sistema HVAC que debemos validar inicialmente y revalidar periódicamente.

Lo mismo ocurrirá con los demás servicios, de los cuales destaca el agua para inyectables, que hemos visto que en este tipo de producto juega un papel más allá de un servicio, siendo el vehículo para el principio activo en la mayor parte de casos.

Otros servicios que no deberemos olvidar serán el vapor puro, aire comprimido y otros que encontraremos menos frecuentemente como nitrógeno o CO₂.

Además otros servicios secundarios, que no están en contacto directo con el producto, podrán requerir de una validación de menor nivel (generalmente se efectúa un commissioning) y hablaríamos de vapor industrial, otros tipos de agua fría y caliente (para las camisas de equipos) y oxígeno (empleado en máquinas en el sellado de ampollas).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

8.1.2.1. Validación del Sistema HVAC. Posibles problemas

Tratando de dar una visión general sobre la validación del sistema HVAC (que diferenciaremos del control periódico) deberemos siempre guiarnos por la normativa aplicable: Anexo 1 de las GMP y norma ISO 14644.

La IQ se centrará sobre todo en los climatizadores (unidades de tratamiento de aire – AHU ó UTA -) confirmando que están correctamente identificados, tienen los filtros adecuados y existen planos que recogen la distribución de conductos. Respecto a la instalación general confirmaremos la correcta identificación de todos los elementos y la calibración de los instrumentos que la requieran.

Por lo que respecta a la Cualificación Operacional (OQ), las pruebas que haríamos inicialmente son:

- Test de Integridad de filtros absolutos (Test DOP): Se trata de demostrar la ausencia de fugas en los filtros HEPA. Para ello inyectaremos un aerosol (antes se usaba DOP, de ahí el nombre del test) en la parte superior del filtro o en el conducto, midiendo en la parte limpia del filtro con un fotómetro y verificando que no hay fugas.
- Determinación del caudal de aire y tasa de renovaciones por hora: Con un anemómetro en el caso de filtros terminales se mide la velocidad de salida del aire y multiplicando el valor por la superficie del filtro tendremos el aire impulsado; en el caso de difusores con un caudalímetro se obtiene el caudal directamente. Se divide dicho valor por el volumen de la sala y tendremos la tasa de renovaciones/h.
En flujos laminares se medirá la velocidad para asegurar que esté en $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$.
- Contaje de partículas: Se medirán con un contador de partículas y verificaremos que se cumpla con el grado de sala requerido. Al ser al inicio de las operaciones, se suele hacer “as built” cuando se acaba la instalación aunque aún no se hayan instalado todas las máquinas para estar seguros de que el sistema cumple, repitiendo posteriormente “at rest”.
- Verificación de la presión diferencial: Se mide la presión entre salas y respecto al exterior para confirmar que el escalado de presiones se cumple.
- Determinación de la Hr y Temperatura: Son también pruebas que suelen hacerse en la validación inicial.
- Determinación del nivel de luminosidad: Empleando un luxómetro
- Determinación del nivel de ruido: Con un sonómetro

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Otros tests que se hacen con algo menos de frecuencia son:

- Recuperación: Se medirá con un contador de partículas lo que tarda una sala a la que hemos hecho pasar a un grado superior en volver al grado requerido. Es interesante en Air-locks y para conocer nuestra instalación y el tiempo a esperar hasta que se tienen las condiciones de partida tras un paro.
- Test de inducción: Con un fotómetro tras añadir aerosol en la sala con mayor presión para asegurar que no hay fugas que pasen de una a otra por techos, paredes,....., Se mide entre salas, sobre todo las que están en depresión respecto al exterior.
 - Visualización del flujo de aire (Air flow pattern): Se hace especialmente en flujos laminares con un generador de humo, viendo cómo influye la maquinaria que está bajo el flujo en el mismo.

Una vez confirmados que estos tests iniciales son correctos, se procederá a sanitizar la zona, generalmente con aerosoles, pasando a controlarla microbiológicamente tanto en ambientes (exposición y dinámico) como en superficies.

Otro sistema ligado al HVAC que se debe verificar es el sistema de control del mismo, al que suele hacerse una IQ y OQ específica siguiendo las recomendaciones de las GAMP, donde a grandes rasgos se verifican la correcta identificación de las entradas y salidas, contraseñas, que las alarmas funcionan, y que se almacenan históricos y cualquier cambio realizado así como la existencia de los procedimientos que se requieran.

Además de la OQ del sistema HVAC, se suele hacer una PQ conjunta con la sala y el sistema de control, donde se hacen controles de partículas y microbiológicos además de llevar una detallada anotación de cualquier incidencia. Es el último paso antes de pasar a la operación normal en dicha zona.

Por lo que se refiere a la frecuencia, también la norma ISO 14644-2 nos la indica, aunque la práctica habitual que se suele seguir es más estricta. Así, los controles de partículas y microbiológicos y presiones diferenciales en zonas clasificadas en que manejamos producto estéril (Grados A y B) suelen ser diarios, con una frecuencia al menos semanal en Grados C y mensual en Grados D.

Por lo que se refiere a los tests de integridad de filtros, la frecuencia habitual es semestral o anual. Los demás tests suelen repetirse anualmente.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Test	Frecuencia recomendada ISO 14644-2	Frecuencia habitual
Contaje de partículas	En ISO 5 cada 6 meses ISO 7 y 8 cada 12 meses	En Grado A/B diaria Grado C semanal Grado D mensual
Velocidad del aire	Cada 12 meses	Cada 12 meses
Caudal de aire		Cada 12 meses
Presión diferencial		Diaria
Fuga en filtros instalados	Cada 24 meses	Cada 6 meses
Visualización del flujo de aire		Cada 12 meses
Recuperación		Cada 12 meses
Fuga contenida		Cada 12 meses

Posibles Problemas

Los problemas con los que podemos encontrarnos tendrán que ver con que alguno de los parámetros no cumplan con la especificación que tenemos.

En ese caso, nos veremos obligados a valorar cuál es el parámetro que falla, corregirlo y ver cómo puede haber afectado a los lotes producidos desde que ese parámetro fue correcto la última vez. Así, no será lo mismo que las renovaciones/hora no sean correctas, lo que puede ser debido a unos filtros colmatados, aunque los valores de partículas y microbiológicos puedan seguir siendo correctos, que comprobar que los valores de partículas se van muy por encima de los que deberían ser, con una posible afectación del producto. En el primer caso, posiblemente baste con reemplazar los filtros colmatados, mientras que en el segundo deberemos evaluar lo ocurrido, reemplazar el filtro que pueda tener una fuga, si ese es el motivo, y considerar cómo afecta a lo producido hasta ese momento.

Si la prueba que no cumple es en la validación inicial, corregiremos el problema y la repetiremos antes de iniciar la producción.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

8.1.2.2. Validación del agua para inyectables

Dentro de la validación de los servicios, hablaremos del agua para inyectables (wfi) aunque ya hemos dicho que casi más que un servicio deberíamos considerarla una materia prima.

Aunque no se utilice en la fabricación de los productos estériles, el agua purificada (pw) también se puede encontrar presente en las zonas de fabricación de productos estériles. Aparte de para la generación de wfi, lo que se suele hacer fuera de zonas clasificadas, se utiliza en las operaciones de lavado, realizando sólo el último aclarado con wfi, lo que abarata la operación. No obstante, mucha gente prefiere evitar manejar dos tipos de agua diferente y emplea únicamente wfi para todo lo relacionado con productos estériles.

Sin pretender entrar a fondo en la explicación sobre cómo realizar una validación de un sistema wfi, como orientación diremos que suelen diferenciarse la parte de generación de la de distribución y también el software se tratará de forma independiente.

En la IQ de la generación se confirmará la naturaleza de materiales, conformidad con planos, correcta identificación de componentes, calibración de instrumentación y correcta documentación.

En la de la distribución, además se hará el control de soldaduras, verificará la pendiente de tuberías, ausencia de tramos muertos y pasivación.

En cuanto a la OQ, para la generación, se controlará la calidad del agua generada (conductividad, TOC, microbiología, endotoxinas), su caudal y las alarmas del sistema.

Por lo que se refiere a la distribución, además miraremos niveles del tanque de almacenamiento, temperatura, simultaneidad del consumo, sanitización y la calidad en los puntos de uso con un muestreo exhaustivo.

En la PQ se confirman las condiciones de trabajo habituales anotando cualquier incidencia. Se hace de forma concurrente para poder cubrir las diferencias estacionales, utilizando el agua tras haber dado la OQ por conforme.

Anualmente se deberá hacer un estudio de tendencias verificando las incidencias ocurridas y confirmando que la calidad de agua permanecerá bajo control.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En caso de que alguna de las pruebas no cumpla con los valores esperados, deberemos corregir el problema antes de poder utilizar el agua para inyectables.

Si lo que no cumple es alguno de los valores analíticos, sea físico-químicos, sea microbiológicos, deberemos buscar el origen del problema para corregirlo y repetir los muestreos hasta conseguir que el sistema nos de garantías en cuanto a su funcionamiento.

8.1.2.3. Validación del vapor puro

La validación de vapor puro será similar a la del agua para inyectables aunque en este caso la distribución no se hará por un anillo sino por una red. Las pruebas de IQ y OQ serán semejantes y en cuanto a la calidad del vapor puro se verificará sobre el condensado que deberá cumplir con las especificaciones de wfi.

8.1.2.4. Validación del aire comprimido

En la validación del aire comprimido, lo primero que deberemos hacer es realizar un Análisis de riesgos que nos permita acotar el alcance de la misma. Aparte de la generación, deberemos sólo validar aquellos puntos de uso que puedan afectar realmente al producto, pues muchos puntos de uso se utilizan sólo para maniobra de válvulas.

La IQ será similar a la de otros servicios y en la OQ deberemos verificar además de la presión, como parámetros relevantes el punto de rocío, nivel de hidrocarburos, partículas y microorganismos.

Como en los demás servicios, tras una OQ con un muestreo bastante exhaustivo, si los resultados son conformes se hará una PQ con un muestreo menos intensivo, permitiéndose la utilización del mismo.

8.1.2.5 Validación del otros gases: Nitrógeno, CO₂,.....

Generalmente otros gases que a veces se utilizan, suelen no generarse, sino sólo distribuirse, lo que facilita la validación, pues la calidad del gas de partida se garantiza por el certificado que viene con el mismo. Las pruebas de IQ y OQ son semejantes a las de otros sistemas de distribución de servicios, debiendo verificar en los puntos de uso la calidad del gas y su cumplimiento de las especificaciones.

Si en alguno de los casos se produce el gas, se deberá también incluir la generación del mismo como otro punto a validar.

Si en alguno de estos otros servicios no se cumple alguno de los valores

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

analíticos, sea físico-químicos, sea microbiológicos, deberemos buscar el origen del problema para corregirlo y repetir los muestreos hasta conseguir que el sistema nos dé garantías en cuanto a su funcionamiento.

8.1.3. Validación de equipos

Los equipos que intervienen en la fabricación de productos estériles deben ser validados. Siendo importante en cualquier proceso de fabricación farmacéutico la etapa de validación, en el caso de la producción de formas estériles aún lo es más.

Deberemos cualificar mediante la realización de la DQ, en equipos nuevos, que el diseño cumple con los requerimientos que hayamos establecido. En la IQ posterior, verificaremos los materiales empleados, sus acabados, adecuación a planos, identificación correcta de todos los elementos, correcta conexión a servicios y calibración de los instrumentos que tenga el equipo. En función de lo complejo que sea el mismo, en caso de tener un sistema de control se abordará la validación conjuntamente o por separado. En la OQ verificaremos que el equipo funciona correctamente en el rango de trabajo que hayamos establecido, así como su respuesta a condiciones límite.

Si el equipo tiene procesos CIP (clean in place) o SIP (sterilization in place), será muy importante prestar atención a estos procesos y su validación, pues es el momento en que veremos que a las condiciones que fijemos se realizan adecuadamente los procesos. Cuando después los repitamos en rutina, no tendremos todos los elementos de monitorización que emplearemos en la validación, de ahí que deba hacerse con gran rigor.

En caso de equipos que contendrán el producto ya estéril (tanques, reactores,...) un parámetro también muy relevante será la estanqueidad del mismo, pues una fuga podría ser el origen de una contaminación del producto. Se emplearán sistemas muy sensibles para asegurarnos de que no hay fugas, haciendo especial hincapié en las soldaduras y conexiones de instrumentos, servicios y válvulas.

8.1.4.-validación de proceso

En la validación de Proceso consideraremos la validación de los dos procesos principales en la producción de formas farmacéuticas estériles:

- Esterilización terminal
- Llenado aséptico.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En ambos casos veremos dichos procesos y los relacionados.

En la validación de cualquier proceso farmacéutico, debemos verificar que:

- El bulk, producto a granel, lo fabricamos siempre del mismo modo para obtener una calidad reproducible bajo el punto de vista físico-químico.
- El envasado posterior nos proporciona unidades homogéneas y con la dosificación correcta.
- La limpieza entre diferentes productos garantiza la ausencia de contaminación cruzada de unos a otros, en líneas multiproducto.

Siendo estos aspectos de la validación relevantes, no son específicos de las formas estériles, sino comunes a todas las formas farmacéuticas.

No vamos a revisar esta parte de la validación, sino que nos centraremos en aquellos puntos que son específicos de las formas estériles en los diferentes procesos de fabricación: la esterilización y calidad microbiológica resultante.

Dado que la esterilización es un proceso que disminuye el número de microorganismos y que nos proporcionará más seguridad cuanto menor sea la contaminación inicial, deberemos tratar de que siempre se mantenga bajo mínimos a lo largo de todo el proceso y en todas sus etapas. La toma de muestra para verificar la carga bacteriana (bioburden) justo antes de la esterilización, será la última prueba de que se ha mantenido siempre bajo control.

8.2.1. Validación de la Producción por Esterilización terminal. Posibles problemas

Ya hemos visto que el método de producción mediante esterilización terminal será el de elección siempre que los componentes lo permitan.

Partiendo de una carga bacteriana (bioburden) determinado, habremos diseñado un ciclo de esterilización que nos garantice un proceso que nos dé suficiente seguridad. Habitualmente se suelen emplear procesos sobredimensionados que nos proporcionan un buen margen de seguridad y que se denominan de "overkill".

Existen normativas específicas para los diferentes métodos de esterilización donde se indica su funcionamiento, cómo se realiza su diseño y cómo se deben validar. Estas normas no se han desarrollado pensando en

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

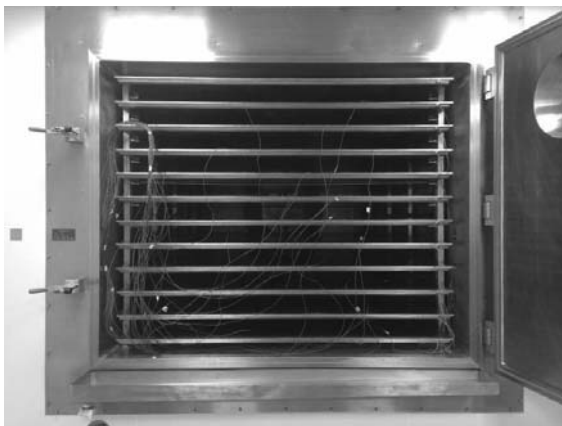
productos farmacéuticos y su esterilización, sino en productos sanitarios y hospitalarios, pero se usan habitualmente como referencia en la industria farmacéutica.

Las principales serían:

- EN ISO 17665-1:2006 - Esterilización de productos sanitarios - Calor Húmedo. Requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para productos sanitarios.
- EN 285:2006+A2:2009 Esterilización. Esterilizadores De Vapor. Esterilizadores Grandes
- EN ISO 11135-1:2007 Esterilización de productos para el cuidado de la salud. Óxido de etileno. Requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de los procesos de esterilización.
- EN ISO 61010-2-042 Requisitos particulares para autoclaves y esterilizadores que utilizan gases tóxico para el tratamiento de equipos de uso médico y en los procesos de laboratorio.
- EN ISO 11137 Esterilización de productos sanitarios - Radiación
 - o Parte 1: Requisitos para el desarrollo, validación y control de rutina de un proceso de esterilización para productos sanitarios.
 - o Parte 2: Establecimiento de la dosis de esterilización
 - o Parte 3: Guía en aspectos dosimétricos

También tenemos referencias a cómo llevar a cabo los procesos de esterilización y su validación en las GMP. Especialmente en:

- Anexo 1 - Fabricación de Medicamentos estériles
- Anexo 12 - Uso de las radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos



Sin entrar en todos los detalles, en líneas generales la validación de los métodos de esterilización tiene varias partes que dependerán del propio método, pero tendrán las siguientes etapas:

- Cualificación de la cámara de esterilización: Previa al

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

propio proceso de esterilización se demostrará que la cámara empleada alcanza condiciones homogéneas en toda la cámara. Se hace un mapeado con sondas de temperatura y humedad relativa (si procede) para confirmar que en todas las ubicaciones de la cámara la variación entre sondas no va más allá del límite fijado.

- En algunos casos (EtO, por ejemplo) la carga debe tener un acondicionado previo para lograr que las condiciones de temperatura y humedad de la misma sean las adecuadas para después abordar la esterilización en las mejores condiciones. También deberemos validar ese periodo y condiciones de forma que siempre que se mantengan las condiciones de la cámara de preacondicionado (en ocasiones puede ser la misma en que después se haga la esterilización), se reproduzcan las condiciones que hemos demostrado en la cámara.
- Cuando abordamos el proceso de esterilización, debemos considerar:
 - o Carga máxima, con su configuración y tipo de carga; una variación en la misma podría afectar a la esterilización del conjunto. Si por ejemplo hemos validado una carga de carcasas de filtros de acero y por necesidades productivas ponemos unos trajes, podría resultar que el ciclo empleado no lograra la correcta esterilización de estos trajes que podrían requerir condiciones diferentes. Lo mismo puede ocurrir en la esterilización de nuestro producto acabado, aunque a primera vista nos pueda parecer que alterar la composición o distribución de la carga puede no tener apenas efecto.
 - o Penetración de la temperatura en la carga, de modo que identifiquemos los puntos fríos y sepamos que cuando los instrumentos de la cámara marquen una temperatura determinada, después de un tiempo fijado de estabilización, toda la cámara tendrá como mínimo esa temperatura.
En caso de que la humedad relativa sea un parámetro a considerar (EtO, por ejemplo) también lo mediremos.

Cuando haya un gas esterilizante (EtO) o una radiación (Gamma, por ejemplo), deberemos emplear dosímetros que nos permitan confirmar que en toda la carga se alcanza la dosis mínima requerida.

Si es importante eliminar el aire (esterilización por vapor), emplearemos los tests adecuados para demostrar que se elimina todo el aire.

- o Usaremos los bioindicadores adecuados en número suficiente (muchas normas indican dicho número en

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

función del tamaño de la cámara) para demostrar la esterilización y los distribuiremos de forma homogénea en la carga, asegurándonos de que cubrimos los puntos menos favorables. Para cada método de esterilización hay un microorganismo que ha sido identificado como el más resistente a dicho método y que se utiliza para confirmar que el método de esterilización es eficaz, sabiendo que si podemos eliminar ese microorganismo, podremos eliminar la carga bacteriana de nuestro producto que no será tan resistente.

Dichos bioindicadores los incubaremos posteriormente para demostrar que los hemos esterilizado.

- Otro aspecto que deberemos validar es que el envase que empleamos para proteger el material esterilizado o el envase final si hablamos de la esterilización terminal, resisten el proceso adecuadamente manteniendo su integridad. Un buen proceso de esterilización puede ser inútil si después el envase tiene una fuga o se deteriora.
- En el caso de esterilización con productos químicos, habrá que demostrar una etapa adicional que es la aireación, que será el tiempo requerido para que el producto llegue a los niveles de residuo del agente esterilizante que establezcamos. Este tiempo puede ser en ocasiones muy largo en función del tipo de producto, por lo que deberemos considerarlo en el diseño del proceso de esterilización terminal.

En resumen, validaremos los ciclos que hayamos establecido con sus tiempos previos y de esterilización, temperaturas (y humedad relativa si se requiere), concentración de gas o dosis según proceda y para una carga o cargas determinada.

El ciclo de esterilización deberá revalidarse anualmente o en caso de cambios, sea en el proceso de esterilización, sea en la carga.

Posibles Problemas

En caso de que alguna de las validaciones del proceso de esterilización terminal nos dé un resultado incorrecto (bioindicadores positivos, valores de temperatura o dosímetros incorrectos,...) la acción a tomar será diferente si se trata de la validación inicial o de la periódica. Siendo la inicial, deberemos ver con detalle qué falla y posiblemente rediseñar el ciclo para hacerlo más seguro. Si falla la revalidación, deberemos investigar el origen del problema y cuestionar la producción que ha pasado por este proceso.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Este es el principal motivo por el que los ciclos se suelen diseñar con unos amplios márgenes de seguridad.

8.1.4. Validación de la Producción por Llenado Aséptico

En la validación del proceso de producción aséptica vamos a considerar por un lado la validación de la filtración esterilizante, como principal método que se utiliza para lograr la esterilización del producto. Por otro lado veremos la validación del llenado aséptico y sus requerimientos.

8.1.4.1. Validación de la Filtración Esterilizante. Posibles problemas

Según las características del proceso de filtración que hemos descrito y las reglamentaciones y normativas aplicables al respecto, se concluye que debería disponerse de una documentación que cubra los siguientes aspectos, tanto desde el punto de vista tecnológico como desde el químico-microbiológico:

- Descripción del sistema de filtración y del proceso de fabricación
- Descripción de filtros
- Descripción del proceso a que son sometidos los filtros

Y otras pruebas protocolizadas que cubran los diferentes ensayos a realizar.

Para permitir organizar y al mismo tiempo para que sirva de índice y guía, el conjunto de pruebas, tests, documentos, etc, se organizar en un Plan Maestro de Validación (PMV) que será el primer documento a generar.

Los aspectos a contemplar en este PMV no serán diferentes a los que se encuentran habitualmente en un PMV.

Pasamos a describir los aspectos más importantes a incluir, si bien siempre hay que tener en cuenta que el propio producto puede requerir

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

condiciones o controles especiales para la realización de la esterilización por filtración:

- Definir el proceso. Cuanto más sencillo y más lineal sea el proceso de filtración, tanto más rápido se determinarán los puntos críticos del mismo.
- Establecer los puntos de control críticos. En la validación se comprobarán los valores que determinarán en un futuro la conformidad de un proceso de filtración esterilizante.
- Plantear un análisis de riesgos. Más allá de los puntos críticos, tratar de determinar aquellos puntos que supongan un mayor riesgo para el proceso en general y establecer unas prioridades en cuanto a su impacto en el producto. A partir ahí, establecer las medidas de seguridad más adecuadas que se pueden adoptar para minimizar estos riesgos y en qué punto de la cualificación se encuentran contemplados.
- Verificar el cumplimiento con los requisitos de la Normativa aplicable. En función del país, ámbito de la propia empresa, producto, etc.
- Definir responsabilidades. Quién realiza y aprueba los protocolos, quién ejecuta las pruebas y quién revisa los resultados. En este punto la coordinación entre el fabricante de los filtros y el fabricante del producto es fundamental a la hora de conseguir el objetivo final de la validación.
- Definir los requisitos previos a la ejecución. Procedimientos normalizados de trabajo, formación, calibración, premisas.
- Definir los protocolos de validación. Cada uno deberá contener además de las pruebas a realizar, los criterios de aceptación que serán aplicables.
- Ingeniería de proceso. Aplicable al propio proceso de filtración, tiene como objetivo primario determinar los tipos de filtro a utilizar, en este apartado se deberían incluir los siguientes aspectos:
 - o Diseño del proceso
 - o Análisis de riesgos: fases de preparación, filtración y llenado.
 - o Control de carga biológica (bioburden)
 - o Características del producto
 - o Control medio ambiental
 - o Esterilización con vapor previa al proceso
 - o Ensayo de integridad de filtros

Posteriormente se entra en explicar aquellos tests específicos de la filtración esterilizante y que deben recogerse como parte de los protocolos de IQ y OQ que deben redactarse.

Hay que considerar el filtro o sistema filtrante como un equipo más desde

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

el punto de vista de la validación, por lo que deberán desarrollarse los protocolos de validación propios del mismo, en los que deberían incluirse los siguientes aspectos, adecuadamente encaminados a los procesos y productos que se van a realizar con los mismos:

- Diseño de diagramas de flujo
- Descripción funcional
- Tipo de filtro de proceso, según las siguientes características:
 - o Carga biológica de producto (puede requerir una batería de filtros)
 - o Tipo de membrana
 - o Condiciones de trabajo del filtro: temperatura, pH, presión.
 - o Proceso de esterilización del filtro
 - o Condiciones ambientales
- Protocolo de esterilización de los filtros
- Cumplimiento normativas aplicables
- Formación del personal de Validación y Producción

8.1.4.1.1. Validación de elementos auxiliares de filtración

Una vez definidos los filtros y sus procesos de validación, también debe incluirse como parte de la validación de la filtración, en este caso esterilizante, la validación de aquellos equipos encaminados a determinar la correcta funcionalidad del sistema de filtración, como son los equipo de verificación de integridad de los filtros y los equipos e instrumentos de control en proceso utilizados

- Protocolos IQ, OQ de los equipos automatizados para la realización del test de integridad de filtros
- Calibración de la instrumentación de control
- Procedimientos de: uso, limpieza, mantenimiento y calibración de todos los equipos e instrumentos considerados críticos que intervengan en el proceso de filtración esterilizante.

8.1.4.1.2. Validación de la esterilización de los filtros

Cuando ya se ha comprobado la idoneidad de un filtro para el proceso de esterilización, este debe asimismo validarse mediante el correspondiente protocolo de validación de la esterilización.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Aunque no se pretende entrar en el detalle de cómo llevar a cabo esta validación que por sus múltiples matices podría ser objeto de un tratamiento en exclusiva, sólo destacar que en este protocolo se incluirán todos los aspectos necesarios para validar el proceso de esterilización "in situ" del sistema de filtración.

Dado que el sistema de esterilización más empleado es el vapor (autoclave o preferentemente SIP), se realizarán las consiguientes pruebas con termopares e indicadores biológicos, colocados en aquellos puntos de más difícil acceso para el vapor que garantizarán la eficacia del proceso de esterilización.

Deberá comprobarse la integridad de los filtros después de la esterilización con el fin de determinar formalmente que la esterilización no afecta al filtro.

8.1.4.2. Validación del Llenado Aséptico. Posibles problemas

La validación del llenado aséptico, conocido por su nombre inglés media-fill, es una de las operaciones más delicadas que se efectúan en el campo de la validación. Consiste en realizar el proceso aséptico que hacemos habitualmente, sustituyendo el producto farmacéutico por medio de cultivo. Aunque sobre el papel no parece complicado, el hecho de que después haya que incubar las unidades envasadas y verificar si están contaminadas o no, nos llevará a hacer modificaciones que nos pueden complicar la operación. Algunos ejemplos serían:

- Si el envase que usamos habitualmente es opaco, usaremos un envase transparente que nos permitirá confirmar si está contaminado de forma más sencilla.
- Si la máquina de envasado es muy rápida, para tener un llenado con una representación significativa de la operación de rutina, podemos acabar con un número de unidades inmanejable para la incubación y no digamos para su lectura posterior. Por tanto en ocasiones modificamos la velocidad de la máquina, lo que puede causar problemas en el funcionamiento de la máquina si la velocidad que empleamos no se ha usado con una cierta frecuencia.
- Si el producto que llenamos es sólido, nos veremos obligados a hacer una operación adicional al añadir medio o líquido que permita que sea fértil.

En definitiva, estas operaciones diferentes de lo que se hace habitualmente estarían dificultando la propia prueba y de ahí la complicación añadida.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En la normativa se recoge ampliamente esta prueba. Así, las GMP europeas, en su Anexo 1 detallan cómo efectuarlo y sus límites indicando lo siguiente (traducción de la AEMPS):

- 66. La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación del proceso utilizando un medio nutritivo (llenado con medio de cultivo). La selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse basándose en la forma farmacéutica del producto y en la selectividad, la claridad, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio de cultivo.
- 67. La prueba de simulación del proceso debe imitar, lo más exactamente posible, el proceso de fabricación aséptica habitual e incluir todas las fases críticas posteriores a la fabricación. Esta prueba de simulación también debe tener en consideración las diversas intervenciones conocidas que se produzcan durante la fabricación habitual, así como las situaciones de peor caso.
- 68. La prueba de simulación del proceso debe realizarse como validación inicial con tres pruebas de simulación consecutivas satisfactorias por turno y repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa del sistema HVAC, equipos, proceso y número de turnos. Normalmente las pruebas de simulación del proceso deben repetirse dos veces al año por turno y proceso.
- 69. El número de envases utilizados para el llenado con medio de cultivo debe ser suficiente para que la evaluación sea válida. Para lotes pequeños, el número de envases para llenado con medio de cultivo debe ser al menos igual al tamaño del lote del producto. El objetivo debe ser crecimiento cero y debe tenerse en cuenta lo siguiente:
 - Cuando se llenen menos de 5.000 unidades, no debe detectarse ninguna unidad contaminada.
 - Cuando se llenen entre 5.000 y 10.000 unidades:
Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación, incluida la consideración de repetir el llenado con medio de cultivo;
Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.
 - Cuando se llenen más de 10.000 unidades:
Si se detecta una unidad contaminada, se debe llevar a cabo una investigación
Si se detectan dos unidades contaminadas, se debe hacer una revalidación tras la pertinente investigación.
- 70. La obtención de incidentes intermitentes de contaminación microbiológica pueden ser indicativos de un nivel bajo de contaminación que debe ser investigado para ciclos de cualquier tamaño. La investigación de fallos graves debe incluir el impacto

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado con medio de cultivo satisfactorio.

- 71. Debe procurarse que las validaciones no pongan en peligro el proceso de elaboración.

Aunque las GMP son claras, algunos puntos que conviene aclarar, de acuerdo a nuestra experiencia, serían los siguientes:

- Número de unidades a llenar: Se requiere un número representativo del lote que habitualmente se llene. En caso de tamaño de lote pequeño, se deberán llenar las mismas unidades que el lote. Aunque el tamaño de lote nos parezca muy pequeño, como ejemplo en algún caso como radiofármacos un tamaño de lote habitual son 6-8 unidades, no haremos más unidades, sino las del lote.
En caso de lotes muy grandes, los hay de más de 100.000 unidades, se deberá llenar un número de unidades que podamos manejar, pues recordemos que después se deben incubar y revisar una por una para ver si hay crecimiento. Un número razonable podría estar entre las 12.000 - 15.000 unidades.
- Medio de cultivo a emplear: Se suele aconsejar un medio de cultivo de amplio espectro como el TSB, aunque hay otros medios igualmente válidos. En cualquier caso, siempre deberemos confirmar la esterilidad de cualquiera de los medios empleados.
Cuando se reproduce un proceso de una solución estéril es relativamente sencillo, pues se filtra el medio para esterilizarlo (o se puede esterilizar por autoclavado) y se dosifica, como haríamos con el producto habitual.

En caso de que se trate de una suspensión, deberemos simular la operación de adición de la parte no soluble. Se puede hacer usando un TSB sin alguno de sus componentes y añadir este para reconstruir el TSB completo no poniendo en riesgo su fertilidad, como haríamos si al TSB completo le añadiéramos otro componente.

Si lo que se dosifica habitualmente es un producto viscoso, es posible que la máquina no pueda dosificar un medio completamente líquido y deberemos añadir al TSB un viscosizante que no perjudique su fertilidad (se suele emplear HPMC).

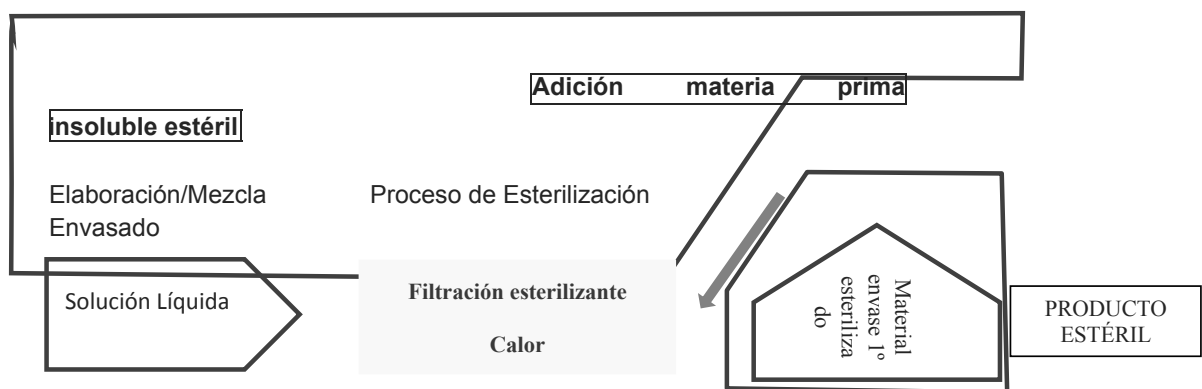
Si estamos dosificando un sólido, buscaremos un producto en polvo (glucosa, por ejemplo) y a continuación y antes de tapar el frasco dosificaremos el resto de parte líquida que nos permitirán conseguir un TSB fértil, pese al riesgo que esta segunda dosificación tiene, pues se suele tener que emplear otra máquina diferente.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En caso de pomadas o cremas estériles, la dificultad es no sólo el producto a dosificar sino además el envase sobre el que se hará. Siendo complicado sustituir el tubo de aluminio, la dificultad es la lectura posterior, pues deben abrirse todos los tubos y vaciar su contenido para ver si están contaminados o no.

- Otro aspecto a considerar tiene que ver con las operaciones a realizar en la sala: ¿Debemos reproducir cualquier eventualidad que pueda ocurrir o por el contrario debemos tratar de que todo funcione perfectamente y con muy pocas incidencias?
La práctica que es aconsejable es identificar todas las operaciones que hacemos y mediante un análisis de riesgos, reproducir siempre las más frecuentes (paros para cambio de personal, muestreos microbiológicos,...) dejando las menos frecuentes (cambio de una bomba dosificadora,.....) para ir las haciendo paulatinamente de modo que se hagan alguna vez pero no siempre.
- Por lo que se refiere al número de personas que deben estar presentes, es aconsejable que sea el número máximo de personas autorizadas a estar a la vez en la sala, pues así demostraremos que no afecta a la calidad de nuestra producción. Será importante que todas las personas que intervengan en la fabricación aséptica participen a lo largo del año en los llenados con medio de cultivo que se hagan, pues se puede tener la tendencia de olvidar a los turnos de tarde o noche.
- Una última consideración la haremos en cuanto a la forma de hacer la reproducción del proceso aséptico: ¿Debemos reproducir desde la fabricación del líquido hasta el envasado aséptico? Siendo lo ideal, dado el riesgo que representa cada operación, en ocasiones se aconseja dividirla en etapas, pasando a validar el proceso aséptico en cada una de esas etapas. La ventaja de esta metodología es que permite averiguar el origen de un eventual problema y acotar su origen.

En el caso de un proceso como el que veíamos al estudiar el proceso aséptico:



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Podríamos dividir el proceso en dos partes separadas:

1. Desde la preparación de la solución, con su esterilización y posterior adición de la parte insoluble de la suspensión.
2. El envasado del producto estéril

La parte 1ª se mantendría en el tanque de recogida a la temperatura adecuada, en lo que se conoce como “media bulk” y verificaríamos que no se ha contaminado.

La parte 2ª partiría de un recipiente con un medio de cultivo estéril, que conectaríamos a la máquina de dosificar y proseguiríamos con el llenado con medio de cultivo estándar.

Si hubiese contaminación, podríamos descartar una de las etapas. En caso de procesos aún más complejos, podemos dividirlo en más etapas.

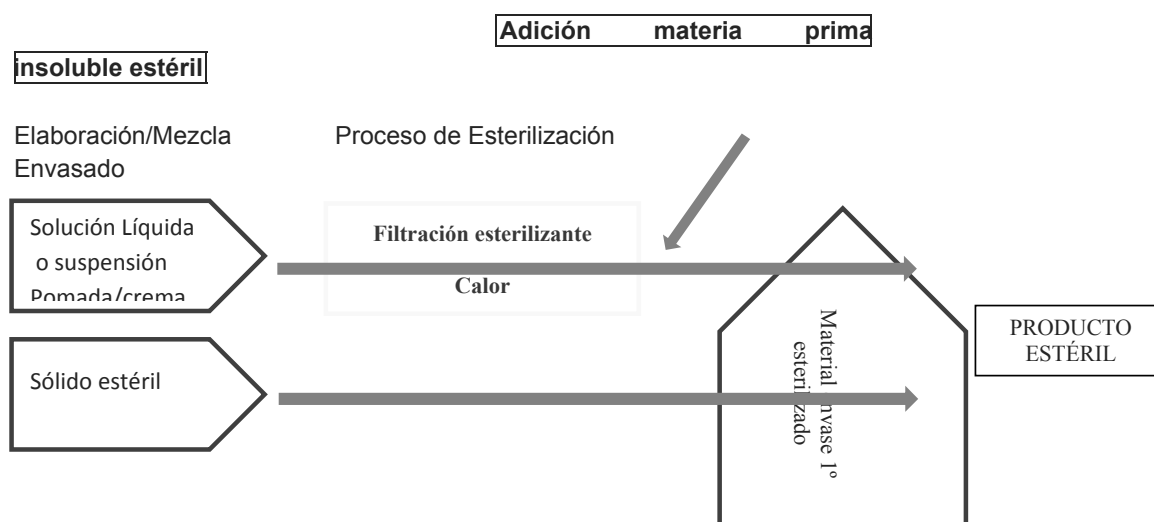
En caso de algunos procesos, no podremos reproducirlos como en la realidad por el riesgo de que el medio resultante no fuera fértil. Sería el caso de la liofilización, que no podremos hacer como en el proceso real, sino que cargaremos el liofilizador y reproduciremos el funcionamiento de bombas y aperturas y cierres de válvulas, pero sin sublimar el TSB y no poniendo en riesgo su fertilidad posterior.

Posibles Problemas

Los problemas con los que podemos encontrarnos serán los derivados de que el llenado realizado dé resultados fuera de límites. Inmediatamente pararemos la línea (por eso es conveniente hacer los llenados antes de los periodos vacacionales), investigaremos el origen, lo corregiremos (no siempre es fácil encontrar la causa de forma clara y normalmente debemos reforzar varias medidas en paralelo sobre posibles puntos débiles) y repetiremos. También deberemos evaluar si la causa que indicamos puede haber afectado a los lotes fabricados posteriormente al llenado con medio de cultivo o vemos razones para no dudar de que se han producido con todas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El esquema del proceso sería:



6.2. PROCESO DE ESTERILIZACIÓN

Según señala la *Farmacopea Europea 8ª Edición* "la esterilidad es la ausencia de microorganismos viables. La esterilidad de un producto no se puede garantizar mediante un ensayo; se tiene que asegurar por el uso de un proceso de producción validado. Es esencial investigar el resultado del procedimiento de esterilización elegido sobre el producto (incluyendo su envase o paquete definitivo), para asegurar la eficacia y la integridad del producto y que el procedimiento sea validado antes de que se lleve a la práctica. Se recomienda que el envase elegido permita una óptima esterilización. Si la fabricación no sigue meticulosamente el proceso que ha sido previamente validado, se corre el riesgo de obtener un producto no estéril o deteriorado. Debe efectuarse una revalidación siempre que se realicen cambios sustanciales en el procedimiento de esterilización, incluyendo cambios en la carga. Se supone que los principios de las normas de correcta fabricación (por ejemplo, como se describe en la Guía de la Comunidad Europea para las NCF) han sido respetados en la programación del proceso incluyendo, en particular, el uso de:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Tiempo de reconstitución
- Esterilidad
- Endotoxinas bacterianas
- Pirógenos
- Eficacia del conservante antimicrobiano
- Toxicidad anormal

9.1. CONTROLES FÍSICO-QUÍMICOS

9.1.1. Descripción

Se debe realizar una descripción cualitativa de la forma de dosificación (por ejemplo tamaño, forma y color). Si alguna de estas características cambia durante la fabricación o la conservación, se debe investigar el cambio y tomar una acción apropiada. El criterio de aceptación debe incluir el aspecto final aceptable. Si los cambios de color se producen durante el almacenamiento podría ser apropiado un procedimiento cuantitativo.

9.1.2. Identificación

El ensayo de identificación debe establecer la identidad del o los principios activos presentes y debe ser capaz de discriminar entre componentes de estructura relacionada que probablemente se encuentran presentes. El ensayo de identificación debe ser específico para la sustancia, por ejemplo espectroscopía infrarroja. La identificación realizada sólo con un simple tiempo de retención cromatográfico no se considera que sea específica. Sin embargo, el uso de dos procedimientos cromatográficos en los que la separación se basa en principios diferentes, o la combinación de ensayos en un procedimiento simple, tales como HPLC/UV diode array, HPLC/MS o GC/MS, es generalmente aceptado.

9.1.3. Contenido en principio/s activo/s

Se debe incluir un ensayo de determinación de contenido del o los principios activos presentes en el producto. Este ensayo debe ser específico e indicador de estabilidad. En muchos casos, es posible que se emplee el mismo procedimiento (por ejemplo HPLC) para el contenido en principio activo y el de las impurezas. Los resultados de la uniformidad de contenido pueden ser utilizados para el ensayo de contenido, siempre que los métodos usados en el ensayo de uniformidad sean apropiados.

En casos en que se encuentre justificado el uso de un ensayo no específico, se debe utilizar otro procedimiento analítico para conseguir una determinada especificidad. Por ejemplo, si se utiliza una valoración para determinar el contenido en principio activo se debe utilizar combinado con un ensayo de determinación de impurezas. Siempre que exista evidencia de interferencia con un excipiente, se debe utilizar un procedimiento específico.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

9.1.4. Impurezas

En esta categoría se deben incluir impurezas orgánicas e inorgánicas (productos de degradación), así como disolventes residuales. Para este tipo de especificaciones hemos de seguir las guías CPMP/ICH/2738/99 “Guía sobre impurezas en nuevos productos farmacéuticos” y CPMP/ICH/283/95 “Guía sobre impurezas: Disolventes residuales”.

9.1.5. Uniformidad de dosis

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* contiene un apartado para la uniformidad de dosis (2.9.40). Según ésta el término uniformidad de dosis se define como el grado de uniformidad en cantidad de principio activo entre diferentes unidades de dosis.

La uniformidad de dosis se puede demostrar por uniformidad de masa de la forma de dosificación o por la uniformidad de contenido en principio activo en la forma de dosificación. En general la especificación debe contener uno u otro, de acuerdo con los requerimientos que marca la farmacopea, pero no ambos. Este ensayo puede ser aplicado tanto a envases uni como multidosis. Un ensayo se basa en la determinación de la masa individual y el otro en la determinación de los contenidos individuales de principio activo de un número de unidades de dosificación. Evidentemente, el ensayo de uniformidad de masa es más sencillo de realizar, pero se debe tener en cuenta que en la evaluación final se debe calcular el contenido que corresponde a la masa determinada.

En el caso de soluciones en envases unidos se puede aplicar el ensayo de uniformidad de masa, pero en las otras formas (por ejemplo suspensiones) y en todos los casos de preparaciones multidosis se debe aplicar el ensayo de uniformidad de contenido.

Para determinar la uniformidad de contenido se toman 10 unidades individuales y se determina el contenido sobre una cantidad de producto bien mezclado mediante un procedimiento analítico adecuado. Se calcula el valor de aceptación de acuerdo con la tabla del apartado. Si el valor de aceptación es mayor a 15 %, se deben analizar 20 unidades más y volver a calcular el valor de aceptación. Para pasar el ensayo se deben cumplir las condiciones señaladas por la farmacopea.

Para determinar la uniformidad de masa se debe primero determinar el contenido en principio activo sobre una muestra representativa del lote, utilizando un método analítico apropiado. Se determina la masa individual de 10 unidades del producto retirado del envase en condiciones normales de uso. Se calcula el contenido en principio activo de cada unidad de acuerdo con el resultado obtenido en la muestra representativa. A partir de aquí el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

ensayo se realiza igual que el de uniformidad de contenido.

pH

El pH es un parámetro muy importante que debe incluirse en todas las especificaciones de productos líquidos. Su variación respecto a las especificaciones puede manifestar una composición incorrecta o la presencia elevada de impurezas. Se deben especificar y justificar sus límites,

La *Farmacopea Europea 8ª edición* incluye un apartado (2.2.3), donde se describe la determinación potenciométrica del pH y el aparato (pHmetro).

9.1.6. Densidad relativa

La densidad relativa de una sustancia es la relación entre la masa de un cierto volumen de sustancia a una temperatura determinada con la masa de un volumen igual de agua a la misma temperatura.

La *Farmacopea Europea 8ª edición* incluye en el apartado 2.2.5 la determinación de la densidad relativa. Se puede determinar mediante un picnómetro (sólidos y líquidos), una balanza hidrostática (sólidos), un hidrómetro (líquidos) o un densímetro con un transductor oscilante (líquidos y gases). Describe este último aparato, que es el más utilizado actualmente.

Es recomendable introducir la densidad relativa como especificación para líquidos, ya que es necesario conocer su valor para determinar otros parámetros incluidos en las especificaciones. En muchas ocasiones, también, se debe conocer como control en proceso para relacionar masa con volumen.

9.1.7. Viscosidad

La *Farmacopea Europea 8ª edición* incluye un apartado para la viscosidad (2.2.8) y describe que se puede utilizar un viscosímetro por capilaridad, para líquidos newtonianos (2.2.9) o un viscosímetro rotacional, para líquidos newtonianos y no newtonianos.

El método más utilizado en la industria farmacéutica es el que emplea un viscosímetro rotacional, que tiene como principio la medida de la fuerza que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

actúa sobre un rotor cuando éste gira en un líquido a una velocidad angular constante (velocidad rotacional). La Farmacopea describe completamente los diferentes tipos de aparatos y el método.

La viscosidad sólo se debería incluir en la especificación en el caso que esta característica pueda influir sobre otras propiedades y si vemos que varía durante el estudio de estabilidad. Puede ser muy importante en el caso de suspensiones, geles y en formas de liberación modificada.

9.1.8. Volumen extraíble

El volumen extraíble es el volumen de líquido que puede ser extraído de su envase mediante el procedimiento recomendado.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* posee un apartado para el volumen extraíble de preparaciones parenterales (2.9.17). En el caso de suspensiones y emulsiones, éstas deben ser agitadas antes de ser extraídas de su envase.

La farmacopea describe totalmente como se debe hacer este ensayo para envases unidos, envases multidosis, cartuchos y jeringas precargadas e infusiones parenterales. En ningún caso el volumen extraíble puede ser inferior al volumen nominal señalado en la etiqueta.

Con el fin de conseguir el cumplimiento de la especificación del volumen extraíble, es habitual incluir en los controles en proceso el volumen de llenado o el peso del contenido de los envases que salen de la máquina de llenado. Se trata de un control en proceso que se realiza a pie de máquina determinando en varias unidades a intervalos de tiempo determinados el volumen extraíble. Generalmente se utiliza un procedimiento más sencillo que el señalado por la farmacopea o el peso del contenido por substracción al peso total de la tara del envase. Si se determina el peso, siempre se debe referir al volumen, por lo que previamente se habrá determinado la densidad. En este ensayo se deben definir los intervalos del ensayo a lo largo del proceso y el número de envases sobre el que se realiza. Generalmente el volumen de llenado debe ir entre el volumen nominal y un 105-110 % del valor de éste, dependiendo del volumen del envase.

9.1.9. Osmolalidad

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* incluye un apartado para la osmolalidad (2.2.35). Se utiliza un equipo denominado osmómetro, el cual generalmente se basa en la depresión del punto de congelación del agua por la presencia de iones. Describe un método utilizando un aparato de este tipo, su calibración y la evaluación del resultado obtenido en función de los valores de la calibración. La osmolalidad se mide usualmente en miliosmol

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

por kg (mosmol/kg).

Es obligatorio incluir este parámetro en las especificaciones cuando se declara la tonicidad del producto en la etiqueta. También se debe incluir en el caso de parenterales de gran volumen (igual o superior a 100 mL). En los otros casos los datos generados durante el desarrollo y la validación pueden ser suficientes para justificar la realización de este ensayo como control en proceso, como control en únicamente determinados lotes por año o simplemente eliminarlo de las especificaciones.

9.1.10. Partículas

Los productos estériles en solución deben poseer un adecuado criterio de aceptación para su contenido en partículas, tanto para partículas visibles y/o claridad de la solución como para partículas subvisibles.

9.1.10.1. Partículas visibles

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* posee un apartado (2.9.20) que describe este ensayo. Según esta farmacopea las partículas visibles consisten en partículas extrañas que se mueven y no se encuentran disueltas, distintas de burbujas de gas y que se encuentran presentes en la solución de manera inesperada.

El ensayo se realiza por observación visual, tal como se describe en la farmacopea, aunque se podría utilizar cualquier otro método que se encuentre validado.

Este ensayo se debe realizar sobre el cien por cien del lote, por personas convenientemente entrenadas para tal fin y tomando las medidas de seguridad adecuadas, como por ejemplo los intervalos de trabajo y descanso (por ejemplo descansar 20 minutos cada dos horas). Se debe anotar el número de envases que poseen, los cuales deben ser rechazados.

9.1.10.2. Partículas subvisibles

Este ensayo se encuentra descrito en el apartado 2.9.19 de *la Farmacopea Europea 8ª Edición*. La definición es la misma que la de partículas visibles, pero en este caso, por su pequeño tamaño, no es posible observar dichas partículas por el ojo humano y se debe utilizar un equipo especial. Existen dos métodos posibles:

- Método 1: Recuento de partículas por obscuración de la luz
- Método 2: Recuento de partículas por ensayo microscópico

El método 1 es preferido al método 2, pero en determinados casos no es posible utilizar este método, como en el caso de preparaciones que poseen una claridad reducida o una viscosidad elevada, emulsiones, soluciones coloidales, liposomas o aquellas soluciones que desprenden gas en el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

aparato del método 1, para las cuales sólo es posible utilizar el método microscópico.

El ensayo se debe realizar sobre un número determinado de muestras y no se realiza en todo el lote. Por tanto, se debe realizar un plan de muestreo de forma estadística para calcular el número de muestra sobre el que se debe realizar el ensayo.

La farmacopea describe ambos métodos y su evaluación. En el caso de aplicar el método 1 y tratarse de un envase con un contenido superior a 100 mL, el número medio de partículas igual o superiores a 10 μm presentes en las unidades ensayadas no debe superar 25 por mL y en el caso de partículas iguales o superiores a 25 μm , no superar 3 por mL. En el caso de tratarse de un envase con un contenido igual o inferior a 100 ml, el número de partículas presentes de 10 μm no debe superar 6000 por envase y en el caso de partículas iguales o superiores a 25 μm , no debe superar las 600.

En el caso de utilizar el método 1 y no cumplir las especificaciones se debe utilizar el método microscópico.

En el caso de aplicar el método 2 (método microscópico) y tratarse de un envase con un contenido superior a 100 mL, el número medio de partículas igual o superiores a 10 μm presentes en las unidades ensayadas no debe superar 12 por mL y en el caso de partículas iguales o superiores a 25 μm , no superar 2 por mL. En el caso de tratarse de un envase con un contenido igual o inferior a 100 ml, el número de partículas presentes de 10 μm no debe superar 3000 por envase y en el caso de partículas iguales o superiores a 25 μm , no debe superar las 300.

9.1.11. Contenido en agua

El contenido en agua como especificación se debe incluir en el caso de productos estériles que no contengan agua y para productos parenterales que se deben reconstituir. El método más empleado es el de Karl-Fischer.

9.1.12. Contenido en conservante

En el caso de contener conservantes se debe incluir como especificación su contenido con unos límites, teniendo en cuenta que el contenido mínimo ha de ser eficaz y ha de pasar el ensayo de eficacia del conservante señalado por la farmacopea.

La eficacia del conservante debe demostrarse durante el desarrollo del producto, durante el escalado y durante la vida del producto (durante el estudio de estabilidad) y generalmente no se incluye en la especificación.

9.1.13. Contenido en antioxidante

Si existe antioxidante en un producto estéril se deben incluir especificaciones de su contenido.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

9.1.14. Extraíbles

El control de extraíbles de un envase/sistema de cierre se considera más importante en un producto estéril que en uno oral. Pero generalmente este estudio se realiza durante el desarrollo y el estudio de estabilidad. Si los datos muestran que los extraíbles se encuentran por debajo de valores que son considerados seguros y aceptables, se acepta normalmente no incluir dicho ensayo en las especificaciones.

9.1.15. Ensayo de funcionalidad de sistemas de administración o liberación

Los sistemas parenterales envasados en jeringas precargadas, cartuchos autoinyectores o colirios en envases multidosis deben demostrar que sus sistemas de administración funcionan correctamente. Se deben incluir controles de jeringabilidad, presión, integridad de sellado y otros parámetros que demuestren su funcionalidad en el tiempo. Generalmente estas determinaciones forman parte del desarrollo y de los estudios de estabilidad y no es necesario que sean incluidos en las especificaciones.

9.1.16. Distribución del tamaño de partícula

La distribución del tamaño de partícula es un control muy importante en el caso de suspensiones. En el caso que el producto posea una liberación rápida se puede justificar por datos de desarrollo y de estabilidad la no inclusión de este parámetro en las especificaciones. Pero para productos de liberación modificada el tamaño de partícula es una característica importante y debe formar parte de las especificaciones.

En el caso de que se demuestre que el tamaño de partícula es el parámetro de mayor influencia sobre la liberación del principio activo, podría justificarse no incluir en las especificaciones el ensayo de disolución y sólo incluir la distribución del tamaño de partícula.

Los criterios de aceptación deben incluir distribución de tamaños de partícula en término de porcentaje a determinados límites. Deben estar basados en la variación observada para diferentes lotes, de acuerdo con los perfiles de disolución que muestran un comportamiento aceptable in vivo y el uso habitual del producto. El crecimiento potencial del tamaño de partícula debe ser estudiado durante el desarrollo y estos resultados deben ser tenidos en cuenta para establecer los límites especificados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* incluye un apartado para la determinación del tamaño de partícula por difracción de rayos láser (2.9.13). También existe un apartado de microscopía óptica (2.9.37), que se refiere a la caracterización de cristalinidad, un ensayo límite de tamaño de partícula, una caracterización del tamaño de partícula, una caracterización de la forma de partícula y unas observaciones generales.

9.1.17. Redispersibilidad

En el caso de suspensiones en las que durante la conservación se produce un sedimento, puede ser interesante incluir en la especificación el parámetro redispersibilidad. La agitación puede ser un procedimiento aceptable, pero se debe tener en cuenta establecer un procedimiento (manual o automático), reproducible. El tiempo para alcanzar la resuspensión por el procedimiento indicado se debe definir claramente. Generalmente los datos generados durante el desarrollo y la estabilidad suelen ser suficientes para justificar la no inclusión de esta determinación en las especificaciones o, como mínimo, comprometerse a realizarlo en un número limitado de lotes por año.

9.1.18. Tiempo de reconstitución

En el caso de productos que requieran reconstitución se debe establecer una especificación para el tiempo de reconstitución. La elección del diluyente se debe justificar. En el caso de productos con rápida reconstitución porque se disuelven rápidamente, los datos generados durante el desarrollo, estudio de estabilidad y validación pueden ser suficientes para obviar este ensayo o realizarlo sólo en un número limitado de lotes por año.

9.2. CONTROLES BIOLÓGICOS

9.2.1. Esterilidad

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* en su apartado (2.6.1) detalla la forma de desarrollar el test que se deberá realizar en todos los productos inyectables. Es como hemos ido viendo en todo el capítulo, la especificación primordial de estas formas farmacéuticas y todo el proceso de fabricación va encaminado a conseguirla.

El test nos indica las unidades a controlar, los medios a emplear (medio líquido tioglicolato – FTM – y medio de digerido de harina de soja y caseína – TSB –) y las condiciones de incubación (30-35°C para FTM y 20-25°C para TSB) durante el tiempo establecido: 14 días. No deberá haber crecimiento.

El método de elección en el caso de soluciones acuosas será la filtración

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

por membrana existiendo la alternativa de la inoculación directa.

También se indica la necesidad de verificar la fertilidad de los medios empleados y cómo hacerlo.

9.2.2. Endotoxinas bacterianas

El test de endotoxinas bacterianas, se usa para cuantificar o detectar las endotoxinas de bacterias Gram negativas empleando LAL. La *Farmacopea Europea 8ª Edición* incluye un apartado (2.6.14) en el que se detalla cómo desarrollar el test que debe realizarse en todos los productos inyectables.

9.2.3. Pirógenos

El test de pirógenos consiste en medir el incremento de temperatura corporal en conejos tras inyectarles por vía intravenosa la solución estéril de la sustancia a examinar. Se describe en la *Farmacopea Europea 8ª Edición* apartado (2.6.8).

9.2.4. Eficacia del conservante antimicrobiano

Se describe en la *Farmacopea Europea 8ª Edición* apartado (5.1.3) donde indica que cuando un producto farmacéutico no tiene por sí mismo actividad antimicrobiana, se pueden añadir conservantes, especialmente en preparaciones acuosas para evitar la proliferación o limitar la contaminación que en condiciones normales de almacenamiento y uso, particularmente en preparados multidosis, podría ocurrir siendo un riesgo para el paciente de infección y de deterioro del producto. Los conservantes antimicrobianos no deben usarse para sustituir a las buenas prácticas de fabricación.

La eficacia del conservante antimicrobiano puede verse reforzada o atenuada por el propio producto al que se añade o por el envase en que se utiliza. Debemos verificar la eficacia del conservante antimicrobiano en su envase final a lo largo de la vida útil del producto para asegurar que se mantiene durante el almacenaje. Los ensayos se harán de muestras que han sido extraídas del envase que las contiene poco antes de la realización de los mismos.

Durante la fase de desarrollo del producto debe demostrarse que la actividad antimicrobiana del preparado por sí mismo o, si fuera necesario, con la adición del conservante o conservantes adecuados proporciona una protección correcta frente a los efectos adversos de una contaminación o proliferación microbiana durante el almacenado y uso del preparado.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La eficacia de la actividad antimicrobiana se puede demostrar con este test, que no pretende ser usado en el control en rutina.

Consiste en inocular en el producto en su envase final, siempre que sea posible un inóculo determinado de unos microorganismos específicos (Ps aeruginosa, Sr aureus, C albicans, As brasiliensis) almacenando el producto inoculado a la temperatura indicada por la tabla, tomando muestras a los intervalos de tiempo prescritos y contando los microorganismos en las muestras tomadas.

Las propiedades conservantes del preparado se consideran adecuadas si en las condiciones del test hay una caída significativa o no incremento, lo que sea apropiado, en el número de microorganismos en el preparado inoculado a los tiempos y temperaturas prescritas. El criterio de aceptación variará para los diferentes tipos de preparados de acuerdo a los diferentes grados de protección que se pretenda de acuerdo a las tablas que aparecen en el test. Hay una tabla para los preparados parenterales.

9.2.5. Toxicidad anormal

El test de Toxicidad anormal se realiza con ratones a los que se inyecta por vía intravenosa una solución estéril de la sustancia a examinar y se considera el test correcto si no mueren en 24h o el plazo establecido. Se describe en la *Farmacopea Europea 8ª Edición* apartado (2.6.9).

9.2.6. Controles en función del tipo de preparado

9.2.6.1. Preparaciones parenterales

En el caso de las preparaciones parenterales, los parámetros que se deben incluir en las especificaciones son:

- Descripción (siempre)
- Identificación (siempre)
- Contenido en principio activo (Assay) (siempre)
- Impurezas (siempre)
- Uniformidad de dosis (siempre)
- pH (siempre)
- Densidad relativa (recomendable)
- Viscosidad (geles, en el resto depende)
- Volumen extraíble (siempre)
- Osmolalidad (siempre si se declara en el envase y en parenterales de gran volumen: superior a 100 mL).
- Partículas (siempre)
- Contenido en agua (si no contienen agua en su composición)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Contenido en conservante (siempre si lo contienen en su composición)
- Contenido en antioxidante (siempre si lo contienen en su composición)
- Extraíbles (no se suele incluir)
- Ensayo de funcionalidad de sistemas de administración o liberación (no se suele incluir excepto en casos concretos)
- Distribución de tamaño de partícula (suspensiones)
- Redispersibilidad (no se suele incluir)
- Tiempo de reconstitución (no se suele incluir)
- Esterilidad (siempre, a no ser que exista liberación paramétrica)
- Endotoxinas bacterianas (siempre)
- Pirógenos (generalmente ha sido sustituido por el ensayo de endotoxinas, pero si se justifica se puede utilizar éste en lugar del de endotoxinas)
- Eficacia del conservante (no se suele incluir, se justifica en el desarrollo)
- Toxicidad anormal (no se suele incluir, pero puede estar recomendado en el caso de parenterales para administrar por vías agresivas, en el caso de vacunas o sueros inmunológicos).

9.2.6.2. Colirios

En el caso de colirios, los parámetros que se deben incluir en las especificaciones son:

- Descripción (siempre)
- Identificación (siempre)
- Contenido en principio activo (Assay) (siempre)
- Impurezas (siempre)
- Uniformidad de dosis (siempre)
- pH (siempre)
- Densidad relativa (recomendable)
- Viscosidad (geles, lociones, cremas, en el resto depende)
- Osmolalidad (siempre si se declara en el envase)
- Contenido en agua (si no contienen agua en su composición)
- Contenido en conservante (siempre si lo contienen en su composición)
- Contenido en antioxidante (siempre si lo contienen en su composición)
- Extraíbles (no se suele incluir)
- Ensayo de funcionalidad de sistemas de administración o liberación (no se suele incluir excepto en casos concretos)
- Distribución de tamaño de partícula (suspensiones)
- Redispersibilidad (no se suele incluir)
- Tiempo de reconstitución (no se suele incluir)
- Esterilidad (siempre)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Posibles Problemas

Un posible problema que se nos plantea en el momento de fijar y justificar las especificaciones de nuestro producto es el establecimiento de los límites para cada una de ellas. +Es evidente que las farmacopeas y guías ICH y europeas representan una gran ayuda, pero debemos siempre considerar que si señalan límites estos deben ser siempre considerados como los máximos admitidos. Debemos recordar que las especificaciones deben ser capaces de demostrar que los productos comerciales poseen una calidad representativa, es decir semejante a los lotes que hemos utilizado en nuestros estudios de desarrollo y clínicos. Es por ello que aunque la farmacopea o las guías nos permitan alcanzar unos determinados límites, las autoridades quizás requieran reducirlos para hacerlos semejantes a los resultados obtenidos con los lotes de desarrollo y clínicos. Las especificaciones deben siempre justificarse, lo mismo que sus límites.

Una especificación importante en el caso de inyectables es el contenido en endotoxinas bacterianas. Para fijar un límite en las especificaciones de nuestro producto deberemos tener en cuenta las especificaciones en endotoxinas del principio activo y excipientes utilizados. El límite de endotoxinas en nuestro producto nunca deberá superar al cálculo realizado teniendo en cuenta los límites para cada componente.

9.3. CONTROLES MICROBIOLÓGICOS

Siendo importante el control físico-químico del producto, el control que diferencia un producto estéril de uno no estéril es el microbiológico.

Tendremos la intervención del laboratorio microbiológico en el control de:

- Materias primas
- Materiales de envase
- Carga bacteriana del producto (bioburden)
- Esterilidad final

También intervendrá en los controles ambientales que se hagan en las salas clasificadas.

Los tests que hagamos, deberán desarrollarse en condiciones que aseguren que no se eliminará ningún microorganismo de las muestras a analizar y al mismo tiempo asegurando que no se producirá ninguna contaminación cuando ejecutemos dichos tests. Así mismo, se deberá realizar el control ambiental en las salas en que se hagan los tests.

Los medios de cultivo a emplear, así como las condiciones para desarrollarlos, se describen en las farmacopeas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

9.3.1. Materias Primas. Posibles problemas

Tanto si las especificaciones de farmacopea de la materia prima lo indican como si no lo hacen, deberemos controlar la carga bacteriana de las materias primas que intervienen en la fabricación del producto. Si la farmacopea lo indica, para cumplir con la misma; pero si no lo indica la farmacopea, para conocer la carga que aportará cada materia prima en la fabricación del producto final, pues ya sabemos que se debe mantener siempre en el nivel más bajo posible.

Si la materia prima la recibimos estéril, el control que deberemos hacer es el de esterilidad para confirmarlo. Dado el riesgo que cualquier manipulación de un producto estéril entraña, si es posible solicitaremos un tamaño de envase de la materia prima que no debamos manipular y una muestra para hacer el control de esterilidad, de modo que evitemos manipular el producto y contaminar el resto al tomar la muestra para hacer el control de esterilidad.

Posibles Problemas

Los problemas con los que podemos encontrarnos serán los derivados de que el control realizado nos dé un resultado fuera de límites: sea el control de esterilidad positivo de la materia prima estéril, sea un control de carga bacteriana por encima del límite que nos marca la farmacopea o que nosotros fijemos en caso de no haber un requerimiento normativo.

En caso del control de esterilidad positivo, nos veremos obligados a rechazar la materia prima. Lo mismo ocurrirá cuando excedamos el límite de carga bacteriana que establezca la farmacopea.

En el caso de una materia prima en que la carga bacteriana sea mayor que el límite que fijemos pero este no sea normativo, es posible adoptar otras estrategias que minimicen dicha carga (someterla a tratamiento térmico, radiaciones, soluciones con filtración esterilizante previa,...), siempre que sepamos que no afecta a la calidad y estabilidad de dicha materia prima lo que podría comprometer la calidad del producto final.

9.3.2. Materiales de envase. Posibles problemas

Será semejante al caso de las materias primas, si bien no solemos encontrar especificaciones de carga bacteriana en farmacopea para este tipo de material.

La relevancia de mantener la carga bacteriana también en mínimos deriva de que posteriormente estará en contacto con el producto, por lo que una

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

contaminación del envase primario podría llevar a un producto final contaminado.

Deberemos distinguir entre:

- Producto por envasado aséptico, en el que el material de envase primario se empleará estéril. Se deben utilizar ciclos validados para los procesos de esterilización de dicho material y asegurar mediante el test de esterilidad de que dicho material es estéril, en caso de que no sea un proceso realizado por nosotros mismos sino subcontratado.
Aun en estos casos en que los envases son esterilizados antes de su uso, se tendrán las máximas precauciones para que la carga bacteriana previa a la esterilización sea la menor posible: Se tratará este material en salas clasificadas y con las precauciones debidas, en material de vidrio en muchas ocasiones se procede al lavado con agua para inyectables a temperatura alta (por lo menos el último aclarado), los tapones de diferentes elastómeros se lavarán y manejarán en salas clasificadas (salvo que se adquieran ya lavados o su fabricación se haya realizado en zonas limpias), el material plástico se fabricará en salas clasificadas manipulándolo siempre en entornos controlados, los tubos de aluminio en sus etapas finales de fabricación también se manejarán en salas controladas. En resumen, trataremos siempre de que la carga bacteriana previa al proceso de esterilización se mantenga bajo mínimos y esto implicará en muchas ocasiones que deberemos extender estas precauciones hasta nuestros proveedores con los que deberemos pactar que trabajen en unas condiciones que aseguren la no contaminación del material de envase que posteriormente esterilizaremos. Deberán formar parte de nuestro sistema de calidad, entendiéndolo que cualquier variación en su proceso productivo puede afectar a la calidad de nuestro producto. Si tratamos con proveedores que trabajan habitualmente con el sector farmacéutico, no tendremos problemas, pero si vamos a proveedores que no conocen el sector, nos podemos encontrar con sorpresas.
- Producto esterilizado terminalmente, en el que la esterilización del producto ya envasado nos da un mayor grado de seguridad, pero aun así, deberemos controlar la carga bacteriana de los envases primarios de modo que no sea superior al límite que fijemos y la esterilización final parta de un nivel de contaminación lo más bajo posible.
- Envases en el caso de la tecnología BFS, son un caso aparte, pues el envase se produce en el momento de su uso lo que impide la manipulación y contaminación del mismo y los equipos están diseñados de modo que tanto las operaciones de fabricación del envase como el posterior llenado se hagan en grado A.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Posibles Problemas

Los problemas con los que podemos encontrarnos, igual que en el caso de las materias primas, serán los derivados de un control fuera de límites: ya hemos visto que si el control de esterilidad da positivo deberemos rechazarlo...Y si la carga bacteriana es mayor que el límite fijado deberemos minimizar dicha carga.

9.3.3. Carga bacteriana del producto (bioburden). Posibles problemas

El control de la carga bacteriana del producto (en inglés bioburden) es un requerimiento de las GMP. Concretamente el Anexo 1 nos indica:

80. La carga biológica será controlada antes de la esterilización. Habrá límites de trabajo de la contaminación inmediatamente antes de la esterilización que estarán en función de la eficacia del método utilizado. El ensayo de carga biológica debe realizarse en cada lote, tanto para productos elaborados por llenado aséptico como productos con esterilización terminal. En el caso de productos con esterilización terminal, si se establecen parámetros de esterilización para conseguir una sobreesterilización (overkill), la carga biológica podría controlarse únicamente a intervalos programados apropiados. En los sistemas de liberación paramétrica, el ensayo de carga biológica deberá realizarse en cada lote y debe considerarse como un control en proceso. Cuando sea pertinente, se controlará el nivel de endotoxinas. Todas las soluciones, especialmente las destinadas a perfusiones de gran volumen, deberán pasar a través de un filtro de retención microbiana, a ser posible situado inmediatamente antes del llenado.

Posibles Problemas

Como vemos, independientemente de si el producto lo elaboramos por llenado aséptico o por esterilización terminal, la carga bacteriana debe ser controlada. Una carga alta, podría darnos problemas posteriores en el proceso de esterilización.

En caso de que la carga bacteriana fuera más alta que el límite establecido nos podemos ver obligados a realizar alguna etapa de sanitización adicional: empleo de temperatura, filtración adicional,....

Este proceso extra no debe afectar a las características del producto ni a su estabilidad y el objetivo será que los niveles de contaminación de partida sean siempre los mismos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

9.3.4. Esterilidad final. Posibles problemas

El ensayo de esterilidad, que ya hemos visto entre los tests finales de producto, se deberá realizar siguiendo las indicaciones de la farmacopea y es sólo el último paso de todo el sistema de control que nos permite asegurar la esterilidad del producto. Una prueba de que no es sino un paso más, lo tenemos en la liberación paramétrica en la que el producto se puede liberar sin aguardar al control de esterilidad.

En la descripción del test, la farmacopea nos indica “un test satisfactorio sólo indica que no se han encontrado microorganismos contaminantes en la muestra examinada en las condiciones del test”, en línea con lo que hemos venido diciendo.

El método más habitual, es por filtración con membrana, pues se trata de soluciones. En caso de que la solución contenga algún antibiótico o conservante, deberá inactivarse adecuadamente o acabar diluyéndolo tanto que no tenga efecto sobre posibles contaminantes para no enmascarar el resultado del test.

El ensayo deberá hacerse en condiciones asépticas y evitando siempre generar un “falso positivo”. Hoy día, además de emplear medios filtrantes cerrados que se esterilizan y no se manipulan hasta el momento de la incubación, cada vez más se utilizan aisladores que ayudan a dar mayor seguridad.

Posibles Problemas

El problema que podemos tener es que el control de esterilidad sea positivo. Si ocurre, además de rechazar el lote, tendremos que poner en marcha una investigación exhaustiva que nos permita averiguar lo ocurrido para tomar las acciones preventivas pertinentes. Se hará una investigación similar a la que debe hacerse en caso de que las condiciones ambientales de las salas salgan de límites. Otro aspecto a considerar es cómo actuar con los lotes previos y posteriores al lote afectado: Antes de la fabricación del lote con la esterilidad positiva, habremos fabricado múltiples lotes que con un resultado de esterilidad correcto, habremos liberado. No obstante, ya sabemos que la representatividad estadística de un test de esterilidad es limitada y según cuál sea la causa que identifiquemos como causante del positivo, habrá que evaluar cómo afecta a esos lotes previos. Por lo que respecta a los lotes



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

posteriores, desde el momento de la fabricación de nuestro lote positivo hasta que hemos conocido el resultado y antes de haber tomado ninguna medida correctora (recordemos que el test de esterilidad requiere de 14 días de incubación) se ha seguido elaborando producto, por lo que también deberemos evaluar cuidadosamente el impacto de la causa identificada sobre estos productos.

9.3.5. Condiciones ambientales de las salas

También intervendrá el laboratorio de control microbiológico en los controles ambientales que nos permitirán asegurar que el entorno en el que trabajamos mantiene las condiciones adecuadas dentro de los límites que nos marca la normativa GMP.

Como se ha insistido, el test de esterilidad no es sino un elemento más para garantizar la esterilidad de nuestro producto, de ahí la importancia de los controles ambientales que nos darán la verdadera medida de la "limpieza" del ambiente de las salas de elaboración.

Dichos controles serán:

- Estáticos
- Dinámicos
- Superficies
- Personal, especialmente manos de quienes intervienen en el proceso de fabricación de los productos estériles.

Posibles Problemas

Cuando alguno de los controles dé un valor superior al límite fijado tendremos que evaluar dónde está situado dicho control y cuánto sobrepasa el límite. No será lo mismo un valor que sobrepase en muy poco el límite que un valor altísimo; del mismo modo, no será lo mismo superar el límite en una zona auxiliar que hacerlo en un punto donde el producto esté expuesto.

Otro aspecto a considerar y que no siempre se tiene presente será la identificación de microorganismos: Incluso estando dentro de límites, si en una zona crítica identificamos un microorganismo patógeno, deberemos actuar.

La forma de actuar por tanto dependerá de lo que hemos comentado, debiendo actuarse en función del tipo de contaminante, de su número y de su posición: si consideramos que la situación puede afectar a la calidad microbiológica del producto, podríamos incluso tener que rechazarlo independientemente del resultado del control de esterilidad.

Otra actuación será sobre el sistema que haya resultado contaminado que deberemos descontaminar, sea la sala con los controles estáticos o dinámicos o la superficie o el personal.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

No se debe olvidar buscar la causa responsable de la contaminación para corregirla y evitar que se vuelva a producir. Evaluaremos el sistema HVAC (integridad de filtros HEPA, velocidades, resultados de partículas, sobrepresiones), los sistemas de limpieza y sanitización de las salas, superficies, guantes, la documentación de fabricación buscando posibles incidencias y la trazabilidad de las diferentes operaciones, los ciclos de esterilización de los diferentes elementos que hayan intervenido, mantenimientos preventivos realizados, validaciones y su vigencia,..... En definitiva, buscaremos el origen la contaminación para actuar en consecuencia.

9.4. LIBERACIÓN PARAMÉTRICA. Posibles problemas

El concepto de liberación paramétrica viene descrito en la Farmacopea Europea, la USP, normativa GMP y las guías de la EMA.

La *Farmacopea Europea 8ª Edición* se refiere a la liberación paramétrica en su apartado "Métodos para la preparación de productos estériles": "Cuando el método de esterilización terminal por vapor, calor seco o radiación ionizante esté plenamente validado, puede realizarse la liberación paramétrica, que es la liberación del lote esterilizado basado en los datos del proceso en lugar de basarse en el cumplimiento de unas muestras con el ensayo de esterilidad, sujeto a la aprobación de la Autoridad competente.

La *USP 38* describe en los mismos términos la liberación paramétrica en su apartado 1122 "Productos farmacéuticos con esterilización terminal. Liberación paramétrica".

La liberación paramétrica sólo puede aplicarse a productos con esterilización terminal, es decir en su envase final, en los que se utilice las recomendaciones indicadas por las farmacopeas para los procedimientos de esterilización por vapor, calor seco o radiación ionizante. La liberación de los lotes se realiza basándose en parámetros físicos monitorizados del proceso, como por ejemplo la temperatura, presión y el tiempo de duración de las fases de esterilización terminal del producto fabricado; soportados por ensayos de laboratorio apropiados, como pueden ser con el uso de indicadores físicos o químicos. En el caso de utilizar un método de radiaciones ionizantes la liberación se basará en ensayos microbiológicos y de dosimetría, teniendo un especial cuidado en su medición y control.

Es importante que el proceso de esterilización se encuentre validado adecuadamente antes de solicitar la validación paramétrica, y que el mantenimiento del estado de validez se encuentre demostrado con revalidaciones a intervalos establecidos.

De acuerdo con el anexo 1 del manual GMP en la Unión Europea en el caso de realizar una liberación paramétrica se debe llevar a cabo la determinación del bioburden antes del proceso de esterilización en todos los lotes y considerarse un control en proceso.

La solicitud a las autoridades de una liberación paramétrica debe basarse en una suficiente experiencia en el proceso y en la evaluación del historial del cumplimiento de las GMP por parte del fabricante, que debe ser buena o

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

excelente. Los criterios para aceptar una liberación paramétrica han de incluir un periodo de resultados satisfactorios en el que se demuestre con datos físicos, control del bioburden, indicadores químicos o biológicos y el ensayo de esterilidad, que el proceso de esterilización terminal es robusto y reproducible. Por estas razones, es poco probable que un producto nuevo se considere adecuado de entrada para la liberación paramétrica. Necesita, como hemos comentado, de un periodo de tiempo en el que el ensayo de esterilidad forme parte de las especificaciones y sus resultados sean plenamente satisfactorios. En cambio sí que podría solicitar una liberación paramétrica en un producto nuevo que consista en una variación menor de otro largamente comercializado y con datos existentes del ensayo de esterilidad.

Una solicitud de liberación paramétrica del ensayo de estabilidad debería estar soportada por:

- Descripción del proceso de esterilización, incluyendo el tipo de ciclo, el esquema de la carga, las especificaciones de los parámetros del ciclo (temperatura, tiempo, presión, valor F_0 , humedad relativa, etc) e indicadores químicos (si es aplicable).
- Las especificaciones y métodos de los controles en proceso, por ejemplo bioburden antes del proceso de esterilización, monitorización de los parámetros del ciclo y verificación de la carga de esterilización.
- El informe de validación del proceso de esterilización ha de contener datos sobre evaluaciones de distribución y penetración de calor, gas o absorción de radiaciones, según el proceso, para las tres últimas cargas y una cualificación microbiológica que muestre un suficiente nivel de garantía de esterilidad (NGE) a un nivel mínimo del ciclo, incluyendo información de los indicadores biológicos utilizados (tipo, valor Z, valor D, estabilidad) y características del valor de bioburden (número, tipo, resistencia).
- Datos de integridad del envase (si es aplicable).

Se ha de tener en cuenta que una vez concedida la liberación paramétrica por parte de las autoridades, la liberación de los lotes se deberá realizar con las nuevas especificaciones aprobadas y que el incumplimiento de las mismas no podrá sustituirse con la realización y superación del ensayo de esterilidad.

En el anexo 17 del Manual GMP de la Unión Europea se detallan algunos puntos adicionales tener en cuenta para la liberación paramétrica:

- En el lugar de producción y esterilización deberán estar presentes normalmente un ingeniero cualificado y con experiencia en garantía de esterilidad y un microbiólogo cualificado.
- Debe existir un sistema para controlar la contaminación microbiológica en el producto antes de su esterilización.
- Debe existir una separación física o un sistema electrónico validado que garantice la separación de productos esterilizados de los productos no esterilizados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Se verificará que los protocolos de los procesos de esterilización cumplen las especificaciones mediante dos sistemas independientes como mínimo. Estos sistemas podrán ser dos personas o un sistema informático validado más una persona.
- Antes de la liberación de cada lote se deberá confirmar los siguientes puntos:
 - o El equipo esterilizado utilizado posee una cualificación actualizada y se han realizado todas las tareas de mantenimiento y de verificación.
 - o Todo el instrumental se encuentra calibrado.
 - o Todas las reparaciones y modificaciones han sido aprobadas por el ingeniero y el microbiólogo.

Actualmente este anexo 17 se encuentra en fase de revisión, con el fin de incluir conceptos de "Process analytical technology" (PAT), Quality by Design (QbD) and Quality Risk Management (QRM), principios que aplicados al desarrollo farmacéutico y a la fabricación han mostrado que la combinación de controles en proceso con la monitorización en el tiempo y la verificación de atributos de los materiales pre-establecidos suministran una mayor garantía de calidad que la realización única del control de calidad sobre el producto terminado. Está previsto que este anexo entre en vigor a mediados de 2016.

Posibles Problemas

Pocas empresas han solicitado a las Autoridades la liberación paramétrica para un determinado producto. Es de suponer que la gran carga de trabajo a realizar hace que las empresas sólo la consideren rentable para determinados productos con un elevado número de lotes. Creemos que la inclusión de procesos de PAT puede hacer que la liberación paramétrica se haga mucho más habitual.

10. BIBLIOGRAFÍA

- **FDA - GMP for Large Volume Parenterals (Draft). 1976**
- **Domnick hunter – Process Filtration – Product support series. 2002**
- **R. Myers, J. Parent. Drug Assoc., 32, 216 (1978)**
- **M. J. Akers, K. M. Ketron and B. R. Thompson, J. Parent. Sci. Techn., 36, 23 (1982)**
- **E. J. Leuthner. Autoclaves and Autoclaving, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (eds. J. Swarberick and J. C. Boylan). Volume 1. Marcel Dekker, Inc, New York. 1988**
- **F. M. Groves and M. J. Groves. Dry Heat Sterilization and**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Depyrogenation, in (eds. J. Swarberick and J. C. Boylan). Volume 4. Marcel Dekker, Inc., New York. 1991

- Eudrallex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 12: Use of ionizing radiation in the manufacture of medicinal products.
- FDA - Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing (June 1987) Reprinted June 1991
- 3AQ4a "The use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products". December, 1991
- J. Agalloco and J. Akers. Validation of Sterilization Processes and Sterile Products, in Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications (eds. K. E. Avis, H. A. Lieberman and L. Lachman, eds.). Volume 3. 2nd. Marcel Dekker, Inc. New York. 1993
- British Pharmaceutical Codex (ed. W. Lund). 12th. The Pharmaceutical Press. London. 1994
- CPMP/QWP/486/95 "Note for guidance on manufacture of the finished dosage form". April, 1996
- P. Baker and T. Deeks, Eur. J. Parent. Sci., 2, 47 (1997)
- J. Agalloco, PDA letter, July, 26 (1997)
- CPMP/QWP/155/96 "Note for guidance on development pharmaceuticals". January 1998"
- PDA - Technical Report Nr 26: Sterilizing Filtration of Liquids. 1998
- Technical Report N° 28 PDA/PhRMA, August 1998, PDA J. Pharm. Sci. & Techn., 52 (5), 1998
- CPMP/QWP/054/98 Corr "Decision trees for the selection of sterilisation methods. April, 2000
- ICH Q6A CPMP/ICH/367/96 "Note for guidance specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical Substances". May, 2000
- CPMP/QWP/159/01 "Note for guidance on limitations to the use of ethylene oxide in the manufacture of medicinal products". March, 2001
- Eudrallex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 17:: Parametric Release. Brussels, July 2001
- CPMP/QWP/2054/03 "Annex II to Note for guidance on process validation CHMP/QWP/848/99 and EMEA/CVMP/598/99 Non standard processes. August, 2004
- ICH Q3B(R2) CPMP/ICH/2738/99 "Note for guidance on impurities in new drug products". June, 2006

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **J. Amela, Validación de la fabricación de formas de dosificación líquidas parenterales, en Cualificación y Validación. Elementos básicos de la calidad y productividad (ed. R. Salazar). Barcelona: Romagraf, 2007**
- **Validación de los Sistemas de Filtración Esterilizante - Joan Ramón Obiols Alvarez (SVS), Rafael Beaus Romero (SVS). 2007**
- **European Pharmacopoeia, 8rd edition, 2014 Council of Europe, Strasbourg, 2013**
- **USP 38, NF 33 The United States Pharmacopeia. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. Rockville. 2014**
- **ICH Q3C (R5) CPMP/ICH/283/95 “Guideline for impurities: guideline for residual solvents”. May, 2014**
- **R. Beaus – Especialidad de Farmacia Industrial y Galénica – Curso de fabricación de Productos Estériles. 2014**
- **R. Beaus – Especialidad de Farmacia Industrial y Galénica – Curso de validación de Servicios: Agua, HVAC y otros servicios. 2014**
- **Eudralex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1: manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version). European Commission. October, 2015**

Tema 8 .- Problemas tecnológicos en la fabricación de productos liofilizados

Jo Cardoso, Enric

1. Introducción	' (
1.1. Descripción del proceso de liofilización	' (
1.2. Características de un producto liofilizado)
1.3. Propiedades térmicas de las formulaciones	*
&"Ingeniería básica	(\$
&1. Ingeniería conceptual	(\$
&2. Influencia de los equipos en el proceso	(+
&3. Adquisición de equipos	(,
&4. Control del proceso: Instrumental apropiado)\$
&5. Cualificación)&
&6. Mantenimiento)'
' . Formulación)(
'.1. Entidades químicas o bioquímicas (o biotecnológicas))(
'.2. Excipientes)
'.3. Diseño de formulaciones)*
(. Desarrollo de ciclos de liofilización)-
(.1. Enfoque clásico)-
(.2. Enfoque Calidad por el Diseño	*'
(.2.1. Mapeo de proceso	*'
(.2.2. Atributos críticos de calidad	**
(.2.3. Atributos críticos de materiales	**
(.2.4. Parámetros críticos de proceso	**
(.2.5. Análisis de riesgos	*+
(.2.6. Diseño de experimentos	*-
(.2.7. Espacio de diseño	+%
(.2.8. Estrategia de control	+&
) . Escalado	+'
).1. Lotes de ingeniería	+'
).2. Cualificación de equipos	+(
).3. Validación del proceso)+
*. Problemas relacionados con los equipos	+,
*.1. Transferencia de energía y masa	+,
*.2. Geometría	, %
*.3. Problemas asociados al frío	, &
*.4. Problemas asociados al vacío	, (
*.5. Problemas asociados al fluido termorregulador	, (
*.6. Problemas asociados al sistema de filtración de gases	,)
*.7. Problemas en el sistema de control	,)
+ . Problemas relacionados con el proceso	, +
+.1. La dualidad producto-proceso	, +
+.2. Problemas sistemáticos y problemas puntuales	, ,
+.3. Miscelánea de problemas	, ,
, . Glosario	- (
- . Bibliografía	- *

1. Introducción

1.1. Descripción del proceso de liofilización

Murgatroyd define la liofilización como un proceso en el que se consigue el secado de una sustancia congelándola y eliminando una cierta proporción de cualquier solvente asociado por sublimación directa desde la fase sólida hasta la fase gaseosa, sin pasar por la fase intermedia líquida.

En la mayoría de las aplicaciones farmacéuticas de esta técnica el solvente es agua y el producto a liofilizar es una solución. Cabe señalar que en algunas tecnologías relativamente recientes (liposomas) el producto a liofilizar es una suspensión, por lo que la preparación del producto final puede presentar diferencias en el caso de querer obtener un preparado estéril; en el caso de las nanopartículas, también formuladas como suspensiones, el solvente puede ser orgánico por lo que no sólo las características de la preparación varían sino también las características del propio liofilizador donde se llevará a cabo el proceso.

La Figura 14.1 muestra la evolución del proceso. En este capítulo trataremos básicamente de proceso en viales y de productos liofilizados a partir de soluciones acuosas. El término "totalmente seco" no debe dar lugar a confusión: la mayoría de las soluciones liofilizadas de uso farmacéutico alcanzan valores de humedad bajos, con límites no superiores al 7% y con la peculiaridad de presentar mejor estabilidad cuanto menor sea la humedad del producto final obtenido; esto, en moléculas pequeñas, es decir, en preparados de origen químico se cumple habitualmente. No sucede lo mismo en preparados biotecnológicos cuyo principio activo (en adelante API: *Active Pharmaceutical Ingredient*) es una proteína; las proteínas presentan actividad en función del mantenimiento de su estructura cuaternaria, por lo que la presencia de agua en localizaciones específicas de la macromolécula es clave para mantener su actividad y, por tanto, su eficacia. En este último caso el contenido en agua debe mantenerse en un intervalo definido; dicho de otra manera, la liofilización de proteínas no es mejor cuanto más seco es el producto final obtenido sino cuando el contenido en agua se especifica entre un valor mínimo y uno máximo.

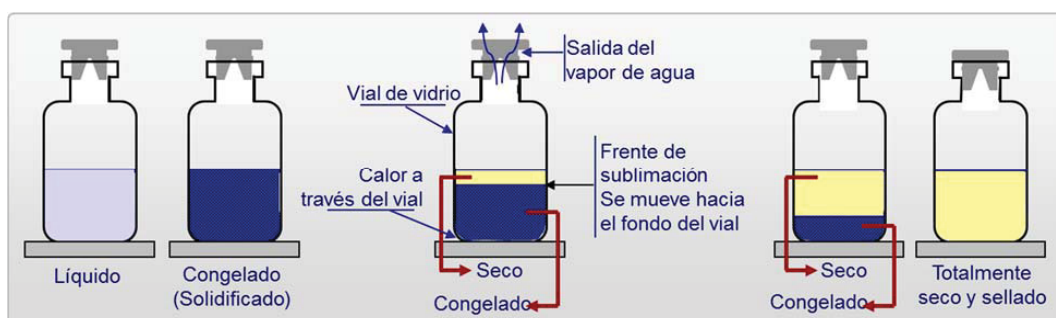


Figura 14.1. Sinóptico del proceso

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Las etapas básicas del proceso de liofilización son tres: congelación, sublimación y desorción:

Etapa de Proceso	Proceso físico que tiene lugar
Congelación	Solidificación
Secado Primario (SP)	Sublimación
Secado Secundario (SS)	Desorción

Las etapas de proceso en el ciclo completo de liofilización y considerando un proceso estéril para un producto dosificado en viales son:

Ciclo completo de liofilización
ESTERILIZACIÓN
CICLO DE LIOFILIZACIÓN
Carga
Congelación
Preparación del Condensador
Secado Primario
Secado Secundario
Incorporación de gas inerte
Tapado
Aireación
Descarga
DESCARCHE
LIMPIEZA / ESTERILIZACIÓN
PRUEBA DE INTEGRIDAD DE FILTRO
PRUEBA DE FUGAS

1.2. Características de un producto liofilizado

Retención de actividad: Suponiendo que una sustancia se formule adecuadamente la liofilización es el proceso más delicado de todos los métodos de secado. Se utiliza por tanto para proteger moléculas que presentan actividad biológica o que tienen facilidad para la degradación química. El proceso tiene lugar a bajas temperaturas protegiendo por tanto las especies lábiles; la inmovilización asociada con la congelación previene el contacto entre moléculas químicamente reactivas; por otra parte las enzimas de degradación o las bacterias no pueden actuar a semejantes temperaturas. Por último, y debido a que el proceso tiene lugar en condiciones de vacío, la ausencia de oxígeno previene reacciones de oxidación.

Retención de forma: La inmovilización que se produce como consecuencia de la congelación previene la migración de moléculas no volátiles en el límite de secado, resultando en una retención de forma. La pastilla liofilizada ocupará el mismo volumen que la solución de partida y presentará uniformidad de color. El resultado cosmético es de interés. Sin embargo, recientemente se ha comprobado que la obtención de pastillas de liofilización colapsadas o micro-colapsadas debido al propio proceso de liofilización puede no ser un obstáculo en la liofilización de proteínas. La uniformidad

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

de color y una pastilla consistente y suficientemente porosa son elementos clave en muchas ocasiones.

Facilidad de reconstitución: Depende de que la pastilla obtenida esté suficientemente seca y sea suficientemente porosa. Cuando una solución se congela, bajo condiciones apropiadas, el agua pura congela en una estructura cristalina ramosa conocida con el nombre de hielo dendrítico. La solución concentrada congela entonces intersticialmente dentro de esa matriz. El material liofilizado estructuralmente consiste en un entramado formado por la eliminación del hielo dendrítico de su alrededor. Esta estructura tiene un área superficial grande y es, por tanto, fácilmente soluble.

Amplio tiempo de caducidad: El bajo contenido en humedad da como resultado una buena estabilidad en el tiempo. El mantenimiento de la estabilidad del producto facilita la fabricación, almacenamiento y distribución reduciendo potencialmente el coste del producto.

El contenido del producto final deberá tener la **dosis apropiada**, estar **libre de partículas**, mantenerse **estéril y libre de pirógenos**, y **las impurezas** deberán mantenerse en los límites aceptados durante el ciclo de vida del producto.

1.3. Propiedades térmicas de las formulaciones

Aunque la caracterización de las formulaciones candidatas a ser liofilizadas incluye un elevado número de parámetros, nos centraremos aquí en aquellos que condicionan el proceso por las características térmicas del mismo. Al conjunto de dichos parámetros le llamaremos *huella dactilar térmica* (HDT). Sin la determinación previa de la HDT no es posible establecer los parámetros de presión y temperatura (P,T) idóneos para la formulación. Muchos problemas que aparecen en los ciclos de liofilización son debidos al desconocimiento de dichos parámetros o a parametrizaciones realizadas en la frontera de lo físicamente posible para el proceso físico de sublimación de cada producto.

La tabla siguiente muestra algunas propiedades térmicas críticas en las formulaciones a liofilizar, la etapa en la que intervienen y el método para determinarlas cuando existe.

Etapa	Propiedad	Determinación
Congelación	Grado de <i>Supercooling</i>	-
	Temperatura de Total Solidificación (T_{ts})	Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)
	Temperatura de Fusión (T_f)	CDB
SP (Sublimación)	Temperatura Eutéctica (T_e)	Conductividad, Análisis Térmico Diferencial (ATD), CDB
	Temperatura de Transición Vítrea (T_g')	CDB
	Temperatura de Colapso (T_{co})	Microscopio de Liofilización (ML)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Congelación. El grado de *supercooling* ha sido definido como el número de grados por debajo de la temperatura de congelación en el equilibrio donde tiene lugar la nucleación, es decir, la formación primaria de cristales de hielo. Cuando la nucleación se produce y se forman los primeros puentes de hidrógeno la temperatura del sistema hielo-agua se incrementa de forma que se aproxima al punto triple del agua. El grado de *supercooling* afecta a la estructura de la solución y condiciona radicalmente el proceso de secado.

En la Figura 14.2 se muestra un esquema del fenómeno de *supercooling*, donde “a” es la temperatura de nucleación, “b” la temperatura de *supercooling* y “c” el grado de *supercooling*.

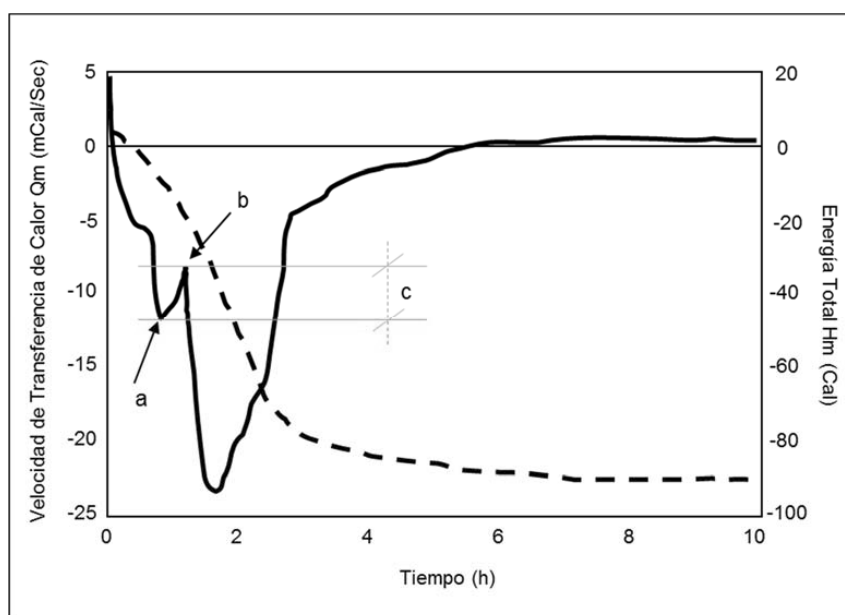


Figura 14.2. Fenómeno de *supercooling*

A partir del momento de la nucleación el hielo empieza a crecer por todas partes mientras la temperatura se encuentre por debajo de la temperatura de fusión del agua. Se producirá una nucleación **homogénea** como resultado de la distribución de los agregados del agua; si el grado de *supercooling* aumenta, entonces disminuye el tamaño medio de los agregados. Se producirá una nucleación **heterogénea** si los agregados se forman en diferentes zonas del vial de forma aleatoria y, en este caso, el grado de *supercooling* es menor. El grado de *supercooling* define la naturaleza de la matriz congelada y ésta, a su vez, influirá en el proceso de secado.

Nucleación	Velocidad de Congelación	Grado de <i>supercooling</i>	Tamaño de cristales	Tiempo de SP	Tiempo de SS
Homogénea	Alta	Mayor	Pequeño	Mayor	Menor
Heterogénea	Baja	Menor	Grande	Menor	Mayor

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La nucleación puede controlarse no solo mediante la velocidad de congelación sino también mediante procesos como el Ice-fog (patentado por Linde-IMA) o mediante despresurización rápida durante la congelación. Son preferibles los procesos de nucleación homogénea.

Una vez alcanzada la Temperatura de Total Solidificación (T_{ts}) se reduce la movilidad de las soluciones acuosas hasta el punto en que la sublimación puede superar la transición vítrea. La mayoría de soluciones farmacéuticas tiene muy poco carácter cristalino y, por tanto, un elevado porcentaje de carácter amorfo; si no se alcanza la solidificación total, la etapa de sublimación pasará por un estado de transición vítrea, la matriz perderá consistencia y se producirá el derrumbe de la misma (colapso). La deducción final, importante, es que la temperatura de congelación debe situarse, al menos, por debajo de la T_{ts} .

La Temperatura de Fusión (T_f) es un parámetro importante en los procesos donde se requiere una reducción del carácter amorfo de la solución. A mayor carácter amorfo, menor será la T_g' y habrá más dificultades para la sublimación; en ese caso es de aplicación un proceso de reestructuración cristalina que se obtiene mediante el recalentamiento de la solución congelada desde valores inferiores a la T_{ts} hasta valores inferiores a la T_f . Este proceso se conoce con el nombre de *annealing*.

Sublimación (SP). La Temperatura Eutéctica (T_e) es de escaso valor en el caso de soluciones farmacéuticas que tienen muy poco porcentaje de grado cristalino.

La Temperatura de Transición Vítrea (T_g') es de mucha importancia para determinar la temperatura a la que evolucionará el frente de sublimación sin que se produzca el colapso de la matriz durante la etapa de SP. La Figura 14.3 muestra el diagrama de estado para soluciones de este tipo.

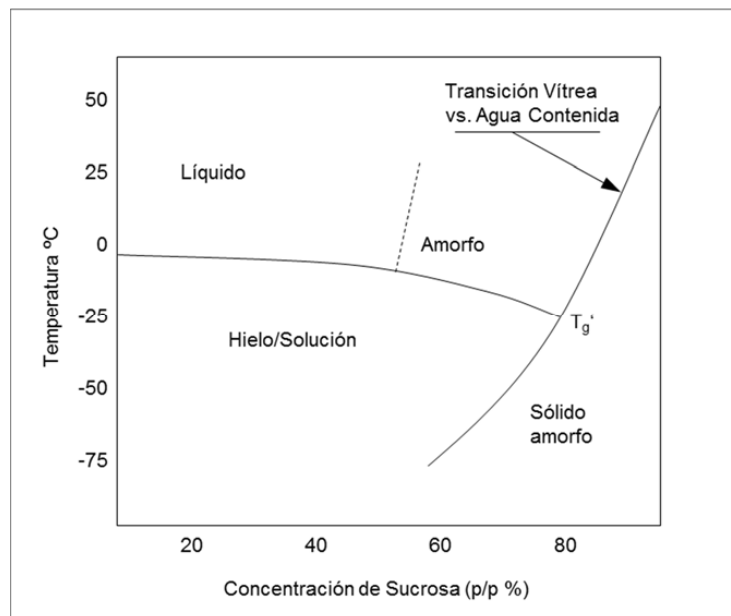


Figura 14.3. Diagrama de estado para un sistema binario de sacarosa y agua

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Como acabamos de indicar la T_g' es por lo general el límite superior para la temperatura del frente de sublimación durante la etapa de SP; si en esta etapa la temperatura del frente supera la T_g' se puede producir colapso. Este fenómeno incrementa mucho el tiempo requerido para secar el producto y la probabilidad de descomposición durante el proceso.

El colapso se produce degradando la estructura del producto seco cuando el frente de sublimación pasa a través del material. Este fenómeno depende mucho de la temperatura y está habitualmente asociado con el secado primario. Tiene lugar cuando la temperatura del producto supera unos pocos grados el valor de T_g' . Por encima de T_g' , se produce un incremento en la viscosidad provocando una deformación viscosa. La Temperatura de Colapso (T_{co}) está relacionada con T_g' . Pikal y Shah establecen la distinción entre T_{co} y T_g' definiendo el colapso como el resultado de la transición vítrea en la región seca formada durante el secado primario, mientras que T_g' se refiere a la transición vítrea en la fase amorfa en contacto con el hielo. Por lo general se considera que T_{co} , la temperatura a la que se produce el colapso, es ligeramente diferente de T_g' . Sin embargo, algunos investigadores (Hatley y Franks) asumen que son iguales. En su estudio del colapso, Pikal y Shah encuentran que el colapso depende de la velocidad de sublimación y a menudo se produce a una temperatura algo superior a la T_g' . También debe tenerse presente que T_g' se refiere a la temperatura de transición vítrea de la fase amorfa antes de que el hielo haya sido eliminado. Después de que el frente de sublimación pase por un punto dado en el material, la cantidad de agua residual puede incrementar o disminuir por adsorción o desorción y, por consiguiente, modificar el valor de T_g' ; el efecto subsiguiente será la inhibición o promoción del colapso. La Figura 14.4 muestra un sinóptico del fenómeno de colapso, siendo T_p la temperatura del producto en el frente de sublimación.

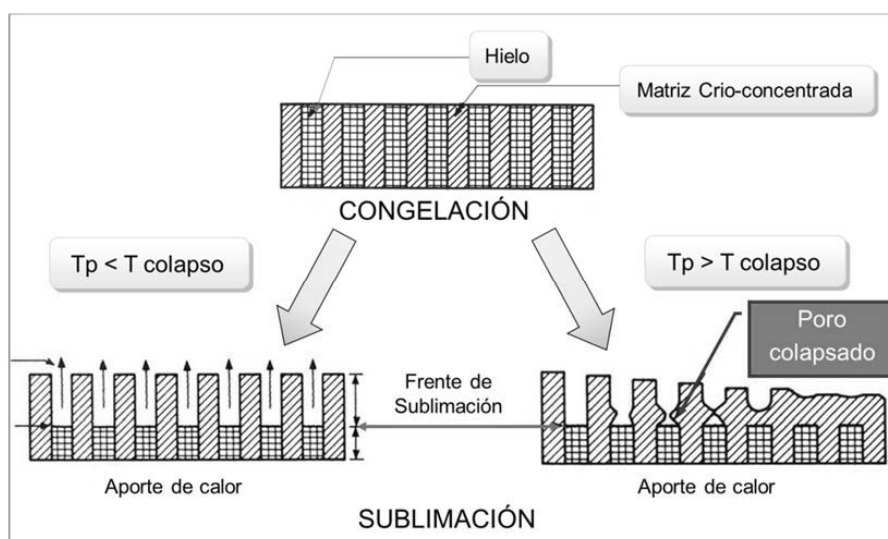


Figura 14.4. Fenómeno de colapso durante el proceso de sublimación

La tabla siguiente presenta un listado de temperaturas de colapso y de transición vítrea de algunas materias primas de uso corriente en la industria farmacéutica.

Sustancia	T_{co} (°C)	T_g' (°C)
Fructosa	-48	-42

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Gelatina	-8	
Glucosa	-40	-43
Inositol	-27	
Lactosa	-32	
Maltosa	-32	-29,5
Manitol	-30	
Sorbitol	-45	-43,5
Sacarosa	-32	-32

Los valores de T_g' se han determinado mediante la técnica de CDB; el método utilizado para establecer T_{co} es una técnica microscópica (FDM: *Freeze Drying Microscopy*).

2. Ingeniería básica

2.1. Ingeniería conceptual

Un equipo básico de liofilización consta de 5 elementos fundamentales: Cámara, condensador, equipo de fluido térmico, grupo frigorífico y grupo de vacío. La Figura 14.5 indica el esquema de montaje.

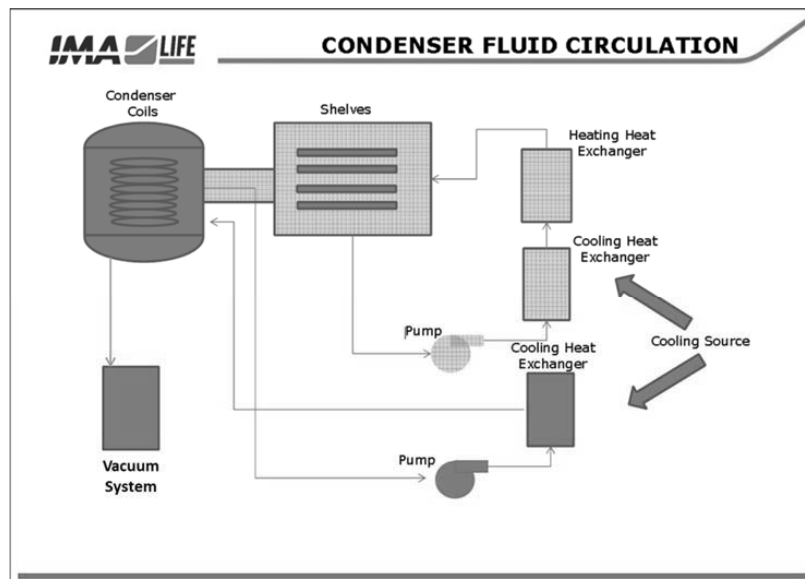


Figura 14.5. Esquema sencillo de un liofilizador industrial (Cortesía de IMA Life)

Cámara. La cámara de liofilización tiene dos características esenciales: la fuerza física y la integridad estructural. La cámara deberá resistir el trabajo en condiciones de vacío hasta valores cercanos a 0,001 mbar y, debido a la necesidad de esterilizar, presiones cercanas a los 3 bar por lo que deberán ser construidas de acuerdo a la normativa industrial de equipos a presión. Considerando el sistema automático de cierre (stoppering) que funciona mediante un pistón hidráulico el conjunto deberá resistir, en equipos industriales, presiones diferenciales en un intervalo entre 100 y 200 bar. El conjunto deberá estar aislado del exterior debido a las bajas y altas temperaturas que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

tienen lugar durante el proceso, considerando como parte del proceso la esterilización mediante vapor puro. Dos consideraciones importantes para evitar problemas de proceso son:

- A. No debe presentar fugas. Las entradas (para gas, visores, sondas, etc.) deben mantenerse correctamente selladas mediante juntas elastoméricas apropiadas.
- B. Los bordes exteriores de los pisos sobre los que se disponen los viales reciben menor energía térmica que las posiciones internas, por lo que, salvo que la cámara disponga de fluido térmico en las paredes, se apreciarán diferencias en los viales situados en dicha localización. Esta circunstancia contribuye a la variabilidad de resultados obtenidos y deberá ser tenida en cuenta durante la cualificación (efecto *edge*).

Las bandejas (pisos) del liofilizador presentan un circuito interno por el que circula un fluido termostático que aporta las frigorías necesarias para la congelación y las calorías requeridas para suministrar la energía consumida en la sublimación (SP) y en la desorción (SS). A mayor distancia entre los pisos más eficiente es el ciclo en cuanto a la dinámica de fluidos que afecta al vapor de agua que sublima desde el hielo, si bien se reduce la aportación de calor radiante desde el piso superior. Es de señalar que los liofilizadores disponen de $n+1$ pisos para que el último que carga viales reciba también energía radiante.

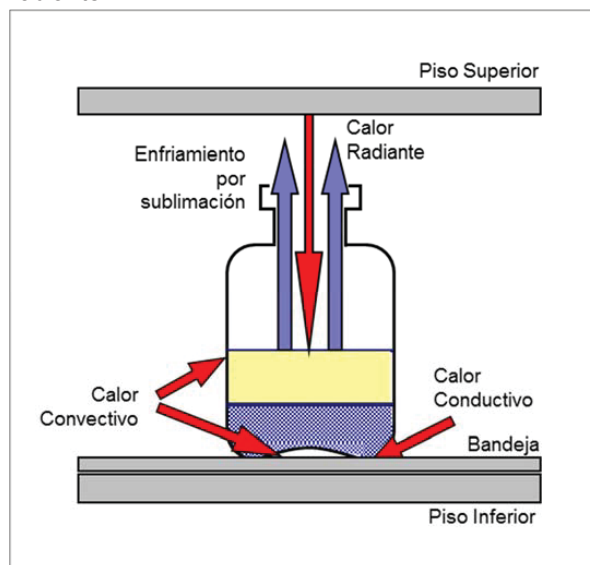


Figura 14.6. Transferencia de calor en secado primario

Se debe considerar que el calor conductivo alcanza el vial en los puntos en que el vidrio contacta con la bandeja, por lo que la planaridad, tanto de las bandejas portaviales (o de los pisos en el caso de cargas automáticas) como del propio fondo de los viales interviene de manera fundamental en la eficacia del proceso.

La puerta del liofilizador puede ser de apertura completa (en condiciones de trabajo: carga y descarga) o bien de apertura parcial (*pizza door*). En este último caso se facilita el mantenimiento de temperaturas cercanas a 0°C durante la carga evitando la formación de escarcha en los pisos del liofilizador; también se facilita el mantenimiento de atmósferas inertes cuando se requiere.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Asociada a la cámara se encuentra normalmente una bomba de anillo líquido, sellada por agua, que permite el secado de la cámara después de un proceso de limpieza o de esterilización por vapor.

El material comúnmente utilizado es acero inoxidable AISI 316L. Las temperaturas a soportar oscilan entre -60°C y $+125^{\circ}\text{C}$.

Condensador. Tiene como misión la condensación del vapor de agua emanado desde el producto y su inmovilización, protegiendo al mismo tiempo, la bomba de vacío. Si llega agua al grupo de vacío el aceite que sella las bombas se contamina, entonces el sistema pierde vacío y se produce fallo del proceso.

El condensador de hielo consiste en una superficie tubular de condensación. Debe estar construido con el mismo material, y el mismo acabado en la superficie, que la cámara del liofilizador. Los tubos (colectores) son enfriados por expansión directa de un refrigerante que circula en su interior y, dependiendo del refrigerante utilizado, se pueden alcanzar temperaturas entre -50°C y -90°C .

Una fuente alternativa de refrigeración del condensador es el nitrógeno líquido. El uso de nitrógeno líquido es un tema de creciente interés y puede presentar algunas ventajas: la capacidad de enfriamiento es constante en el rango de temperatura, y los picos de carga pueden ser fácilmente condensados.

El tamaño del condensador es crítico para el desarrollo de la operación y debe ser cuidadosamente definido. Se basa en dos criterios:

- A. La capacidad de carga de hielo
- B. La capacidad de captura de vapor

La capacidad de carga de hielo es calculada como la cubierta de hielo en placas o colectores de un espesor determinado. Los condensadores son habitualmente dimensionados para una capa de hielo de un espesor entre 11 mm y 15 mm. En términos simples se asume alrededor de 20 kg de hielo por metro cuadrado de superficie. Esta medida no depende del tiempo. La capacidad de captura de vapor depende de la capacidad de refrigeración y de la superficie disponible en los tubos del serpentín o colectores. Se define para un tiempo determinado. Un compresor de 20 caballos de potencia, con 5 m^2 de superficie de evaporador (hielo condensado) y utilizando un refrigerante corriente, capturará alrededor de 5 kg de hielo por hora a -50°C .

Fluido térmico. El sistema de circulación de fluido, o sistema de termorregulación, permite que un fluido con temperatura controlada circule a través de las placas, controlando la temperatura de las mismas. Este método presenta un ajustado control. La variación de temperatura entre dos puntos de una placa puede llegar a ser no mayor de $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ en condiciones de equilibrio, y a cualquier temperatura del rango de trabajo. El fluido es, casi sin excepciones, aceite de silicona dimetilsiloxano. Estos aceites se clasifican según su viscosidad. El más corriente es el de código M5 que tiene una viscosidad cinemática de 7,3 cSt a 0°C que se eleva a 30 cSt a -50°C . Este tipo, el M5, presenta un *flash point* suficientemente elevado como para no constituir factor de riesgo y puede ser utilizado en equipos esterilizables. El tricloroetileno y otros hidrocarburos halogenados han sido utilizados como fluidos termorreguladores pero en la actualidad el Protocolo de Montreal prohíbe su utilización. En cualquier caso los aceites de silicona presentan una mejor capacidad de transferencia de calor.

Los elementos del sistema de circulación de fluido, que se localizan fuera de la cámara, permiten el control de la temperatura del fluido y están compuestos por las tuberías de transferencia de fluido, intercambiadores de frío-calor, bomba(s) de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

circulación y tanque de expansión. Es normal que los conductos estén fabricados en acero inoxidable aunque puede utilizarse acero templado. El fluido y, por lo tanto, los conductos pueden variar en temperatura desde -55°C a $+70^{\circ}\text{C}$, y como las tuberías pueden tener algunos metros de longitud es necesario recubrir con un material aislante que impida la pérdida o ganancia de calor, por lo general se recubre con Armaflex®.

El intercambiador de calor consta de un depósito donde el aceite de silicona es calentado mediante resistencias eléctricas que pueden llegar a presentar un consumo eléctrico de 200 kW. Para controlar con exactitud la temperatura del aceite de silicona sin sobrepasar las temperaturas de consigna, estos calentadores están a menudo divididos en elementos más pequeños. Tal como la temperatura se acerca al punto de consigna los calentadores se van apagando secuencialmente. Para evitar el sobrecalentamiento puede también utilizarse un elemento electrónico conocido como *tiristor* que consiste en un semiconductor de silicio constituido por cuatro capas alternativas tipo PNP, este semiconductor funciona como un diodo rectificador controlado permitiendo circular la corriente en un solo sentido y actúa como un interruptor eléctrico. Un tercer método de control consiste en la disposición de un segundo intercambiador de calor de bajo poder. La mayoría de los liofilizadores contienen un único intercambiador de calor.

El intercambiador de frío-calor utiliza la expansión de un refrigerante, desde el grupo de refrigeración, para enfriar el aceite de silicona. Debido a la alta velocidad de circulación ($\approx 1\text{m}^3 / \text{m}^2$ de superficie de placa / hora) sería suficiente colocar una sonda única con funciones de control y registro en el circuito; sin embargo todos los equipos modernos presentan sonda de temperatura en la entrada y en la salida del circuito, este hecho permite determinar como sonda de control cualquiera de las dos lo que representa una ventaja importante. El aceite es bombeado por el circuito mediante una bomba de impulsión. Con objeto de incrementar la seguridad del sistema es habitual incorporar una segunda bomba en paralelo con la primera. El circuito debe disponer de un adecuado juego de válvulas que permita la sustitución de una bomba sin necesidad de drenar el fluido. Suele incorporarse un sistema de medida de presión para detectar el fallo de la bomba.

Entre cámara y condensador se sitúa el conducto de paso del vapor sublimado; en dicho conducto se sitúa la válvula principal que aísla la cámara del condensador; puede ser de mariposa, de champiñón o de escotilla. Consideramos como más eficiente la de champiñón.

Grupo frigorífico. Un liofilizador presenta dos elementos que utilizan el sistema de refrigeración: los pisos y el condensador. El sistema de refrigeración enfría los pisos a través del intercambiador de frío-calor en el sistema de circulación del fluido termostático; el condensador es enfriado por expansión directa del refrigerante en los tubos del mismo.

El proceso por el que se desarrolla un ciclo de liofilización indica que el requisito para máximo frío en los dos elementos (pisos y condensador) no se produce nunca de forma simultánea. El frío del condensador está desconectado durante la fase de congelación del producto en la cámara. La necesidad de enfriar placas durante el

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

secado primario y el secundario se produce para neutralizar el aporte de calor de la bomba de circulación de fluido y cualquier calor que pueda fugar al interior de la cámara. Estos aportes de calor son parcialmente balanceados por la sublimación del producto; cada gramo de agua que sublima elimina 680 calorías del sistema de placas. El aporte externo de calor es pequeño cuando el sistema trabaja en condiciones de baja presión y la cámara y las conducciones están correctamente aisladas. Sin embargo se requiere control de frío en los pisos cuando se trabaja a temperaturas elevadas durante el secado secundario.

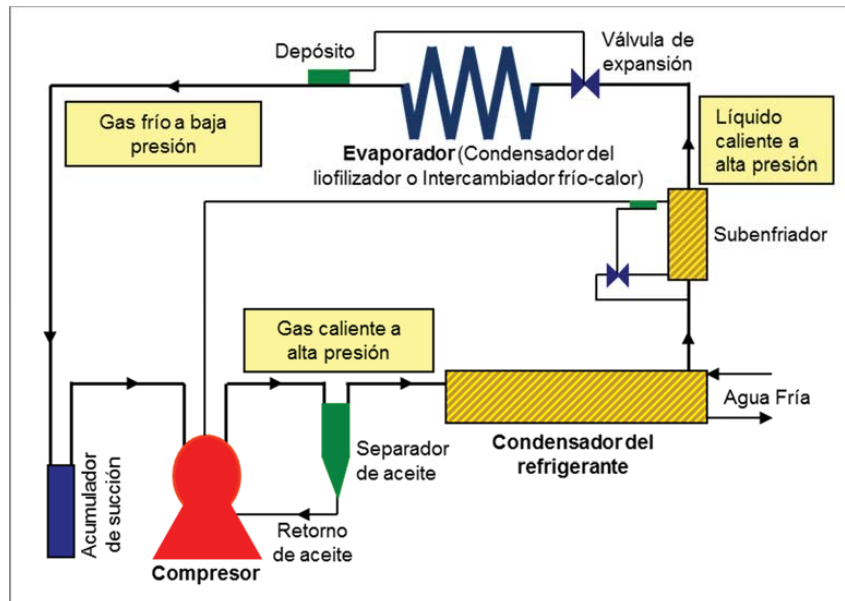


Figura 14.7 Circuito de refrigeración simplificado

Un sistema de refrigeración eficazmente diseñado utilizará frío del mismo sistema de refrigeración, tanto para los pisos como para el condensador, aunque permitiendo la flexibilidad de aportar frío de control a los pisos sin que se perjudique el frío del condensador. El sistema también debe permitir el mantenimiento del frío en los pisos cuando se inicia el enfriamiento del condensador y los pisos se encuentran en su temperatura más baja. Esto se puede alcanzar por diferentes caminos pero, con objeto de comprender mejor cómo se alcanza, es necesario describir como trabaja un circuito refrigerante. El esquema simplificado del proceso se describe en la Figura 14.7.

Un circuito de refrigeración es un lazo cerrado que contiene un gas que experimentará un cambio de estado hacia el estado líquido a la presión y temperatura encontradas en el circuito. Este gas se conoce con el nombre de refrigerante. El gas refrigerante es comprimido por un compresor, provocándose un importante calentamiento del gas. El gas pasa a través de un separador de aceite que devuelve las gotas de aceite, que están suspendidas en el gas, de nuevo al compresor. A alta presión el gas caliente entra en un intercambiador de calor donde es enfriado, perdiendo su calor latente de evaporación, condensando en un líquido caliente, que aún está a alta presión debido al gas que entra en el intercambiador. Este intercambiador de calor se conoce como el condensador del sistema de refrigeración y no debe confundirse con el condensador del liofilizador. El gas entrante fuerza el paso del líquido hacia la válvula de expansión.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La válvula de expansión es simplemente un orificio cuyo tamaño puede ser controlado por un mecanismo de retroalimentación de temperatura. Debido a la alta presión el líquido caliente pasa a través del orificio, experimenta una caída drástica de presión y sale por el orificio como un spray que evapora a presión reducida. El calor latente necesario para evaporar el líquido caliente, que pasa de alta a baja presión, enfría el gas y este calor es absorbido desde el entorno. Este robo de calor desde el entorno provoca el efecto de enfriamiento deseado en el circuito de refrigeración; la zona aguas abajo del orificio de la válvula de expansión se conoce como el evaporador del sistema de refrigeración. Este evaporador puede ser, o bien el intercambiador de frío-calor del fluido termostático, o bien el condensador del liofilizador. Al final del evaporador se dispone un depósito que se llena con el mismo gas del circuito refrigerante. El depósito es conectado a la válvula de expansión mediante un estrecho tubo. La temperatura al final del evaporador cambiará la presión en el depósito; esta presión es transmitida a la válvula de expansión a través del tubo estrecho, que modificará el tamaño del orificio, consiguiendo de esta forma el control de retroalimentación. El gas es entonces impulsado al acumulador de succión, que recoge cualquier fracción de líquido que no se haya evaporado, previniendo así cualquier retorno de líquido al compresor que pudiera dañarlo. El líquido que se recoge en el acumulador de succión eventualmente evaporará y será entonces recogido por el compresor a través de la línea de succión, donde el ciclo comienza de nuevo.

El logro de bajas temperaturas se ve facilitado por enfriamiento a alta presión del líquido caliente (aguas arriba de la válvula de expansión) por medio de un subenfriador. Este equipo trabaja tomando algo del líquido refrigerante y expandiéndolo a través de una segunda válvula de expansión que lo lleva entonces a un intercambiador de calor que enfría el líquido en la línea líquida.

Una alternativa a la refrigeración mecánica es el nitrógeno líquido. El nitrógeno líquido es utilizado por el liofilizador de forma similar al refrigerante líquido, pero el intercambiador de calor y los tubos del condensador están especialmente fabricados para prevenir el aumento de una capa aislante de nitrógeno gas en las superficies de intercambio de calor.

En teoría el nitrógeno líquido permite alcanzar una temperatura de -196°C ; en la práctica la temperatura de los pisos viene limitada por la viscosidad del aceite de silicona a unos -70°C , el condensador puede presentar algunos puntos con una temperatura extremadamente baja. Su eficiencia no es inferior a la de los sistemas mecánicos de refrigeración y puede lograr un enfriamiento rápido de los pisos. El consumo aproximado, dependiendo del producto y de la eficiencia del liofilizador, es de 15 litros de nitrógeno líquido por kilogramo de producto húmedo.

La principal ventaja del nitrógeno líquido está en que se minimiza el espacio, el mantenimiento y el ruido. Tampoco se requiere agua fría para los compresores. El inconveniente reside en que el nitrógeno líquido debe ser almacenado y conducido al liofilizador, por lo general, con conductos aislados al vacío. El coste se puede reducir si el gas de nitrógeno obtenido puede aprovecharse para otros procesos.

Grupo de vacío. A menudo se piensa en el sistema de vacío como si sólo fuera el grupo de bombas de vacío; sin embargo, no sólo es necesario generar baja presión sino también mantenerla. Por tanto el sistema de vacío está constituido por las conducciones, la cámara, el condensador y el grupo de bombas. Las conducciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

deben ser herméticas y las válvulas que incorporen de apropiada calidad. Deben presentar una hermeticidad del orden de 10^{-4} mbar / litro/ segundo, pero deben también resistir los rigores de la esterilización por vapor.

La cámara, condensador y conducciones deben ser considerados como un sistema de trabajo. Una especificación adecuada para el conjunto general del sistema debería dar valores de 5×10^{-2} mbar / litro / segundo. Este valor es menor que el requerido para un autoclave.

Normalmente se disponen dos tipos de bombas: una rotativa o de palas, la otra, alineada en serie, aguas arriba de la primera, del tipo Roots. En ocasiones dicho grupo de bombas puede duplicarse para prevenir el fallo del sistema. Como el sellado de la bomba de vacío es por aceite no pueden utilizarse estos equipos para el trabajo de retirada de condensados en los procesos de esterilización por vapor, para estos últimos es habitual utilizar bombas de anillo líquido. La mayoría de las bombas utilizadas trabajan en un sistema de dos etapas que permite incrementar la eficacia del equipo, se trata de dos cámaras de bombeo, en serie, dentro del cuerpo de la bomba. Este diseño permite alcanzar presiones de 10^{-3} mbar cuando gira a una velocidad aproximada de 1500 rpm. Una única bomba de este tipo puede ser utilizada en liofilizadores de tamaño medio o pequeño. En liofilizadores industriales se acopla previamente una bomba auxiliar del tipo Roots.

La bomba Roots disminuirá la baja presión conseguida unas diez veces incrementando significativamente la eficacia de bombeo del grupo. Si la bomba Roots inicia su funcionamiento al mismo tiempo que la rotativa podría dañar esta última al suministrar demasiado gas que provocará exceso de presión en la rotativa. Para evitar esto el sistema se diseña de forma que la Roots sólo arranca cuando se ha logrado un cierto grado de vacío. La bomba auxiliar Roots consta de dos lóbulos rotatorios, llamados impulsores, que giran en direcciones opuestas y atrapan el gas a través de la bomba. La velocidad de rotación está entre 1500 y 4000 rpm. A pesar de que el sistema de bomba de paletas sellada con aceite es el más común en la construcción de grupos de vacío para liofilizadores, estos equipos sufren contaminación por parte del vapor de agua que pueden arrastrar; este vapor de agua reduce las propiedades lubricantes del aceite y, finalmente, causa un desgaste acelerado de la bomba. Aunque el condensador del liofilizador retiene casi toda el agua, una pequeña cantidad alcanzará la bomba. Para reducir este efecto se aplica, en las bombas rotativas, un dispositivo denominado *gas ballast* que permite la entrada de una pequeña cantidad de aire en la cámara de bombeo durante la etapa de compresión del ciclo de bombeo. Este aire reduce el porcentaje de vapor de agua y previene la condensación del mismo que contaminaría el aceite de la bomba. El uso del *gas ballast* puede llegar a reducir diez veces el último vacío logrado por la bomba, pero permite mantener el rango de trabajo en las especificaciones necesarias para la sublimación. Es aconsejable utilizar el *gas ballast* durante el secado primario y desactivarlo en el secundario. Este régimen es fácil de automatizar. Si llega una cantidad importante de agua a la bomba, emulsionará con el aceite y se observa con facilidad a través del visor de vidrio de la misma. La norma general en ese caso es cambiar el aceite de la bomba tan pronto como sea posible. Los disolventes orgánicos ennegrecen el aceite; el remedio, obviamente, es el mismo.

Dado que una nube de aceite va siendo expelida por la bomba es necesario reconducir el escape de la misma fuera del edificio. Los sistemas pequeños permiten

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

el uso de un filtro de retención de dicho aceite. Una especificación de uso corriente es que el grupo de bombeo permita la evacuación del liofilizador a una presión de 1 mbar en 20 minutos.

2.2. Influencia de los equipos en el proceso

No existen dos liofilizadores exactamente iguales. Incluso si dos equipos se compran al mismo fabricante pequeñas modificaciones de diseño pueden alterar o modificar un mismo ciclo de liofilización aplicado a un mismo producto. Esta circunstancia dificulta el establecimiento de equivalencias entre procesos realizados en dos equipos distintos. A la hora de definir el proceso de un producto que deba ser fabricado en dos equipos distintos, o que deba ser transferido de un equipo a otro se debe considerar:

Parámetros independientes de proceso relacionados con el liofilizador
Marca del liofilizador
Considerar que cada fabricante puede incorporar ventajas que favorecen el proceso (sistema de sellado de pisos, cobertura del cierre hidráulico de pisos, detección de fugas de silicona, detección de flujo de masa entre cámara y condensador, etc.)
Tamaño del liofilizador
Importante en liofilizadores industriales por el espacio requerido en la ubicación. Considerar el peso de la máquina y la resistencia del pavimento que debe soportarlo. Son equipos que pueden pesar entre 10 y 20 toneladas.
Número de viales por piso
Definirá el tamaño de lote.
Distancia entre pisos
A mayor distancia entre pisos mayor eficiencia en la sublimación pero menor eficiencia del calor radiante que procede de cada piso hacia los viales que tiene en el piso inferior.
Flujo de la bomba de vacío
La bomba de vacío tiene que alcanzar valores de vacío próximos a 0,001 mbar en boca de bomba. El caudal debe permitir llegar a valores de proceso en tiempos inferiores a 30 minutos.
Capacidad nominal del condensador
Es la cantidad de hielo que puede acumular a máxima eficiencia de deposición.
Capacidad máxima del condensador
Es la cantidad máxima de hielo que puede acumular. La eficiencia disminuye a partir de alcanzar la capacidad nominal.
Tipo de válvula principal
Los equipos con válvula de champiñón presentan en general mayor eficiencia.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Parámetros independientes de proceso relacionados con el liofilizador
Geometría de la cámara
Estudios de dinámica computacional de fluidos permiten predecir cuál será el flujo de vapor de agua en el interior de la cámara.
Sistemas de seguridad y software
Dado el coste del proceso es conveniente tener redundancia de equipos críticos: refrigeración del grupo de compresores por circuito de agua fría y/o por agua de red; actuadores de las válvulas automáticas movidos por aire comprimido y/o nitrógeno; suministro de electricidad directo de compañía y/o a través de un grupo electrógeno; dos grupos de vacío independientes; doble bomba de circulación de fluido termorregulador; dos sondas de temperatura redundantes, tanto en la entrada como en la salida del circuito de fluido termorregulador; doble sistema de software; etc.

2.3. Adquisición de equipos

Los requisitos de usuario (URS: *User Requirement Specifications*) en un proceso de adquisición de un liofilizador deben especificar, al menos:

- Geometría de la cámara
- Área de los pisos
- Número de pisos (+1 radiante)
- Tamaño de pisos
- Distancia entre pisos
- Temperatura máxima y mínima requerida para cámara
- Temperatura mínima requerida para el condensador
- Si el propósito es viales (contenedores) o si es materia prima (*bulk*)
- Sistema de cerrado de tapones (si procede)
- Si se utilizará para cerrar al vacío o bajo presión parcial de gas inerte
- Capacidad nominal del condensador
- Capacidad máxima del condensador
- Tipo de condensador (normalmente de circuito tubular)
- Velocidad de condensación
- Tipo de compresores de frío (mecánicos de doble etapa / de tornillo)
- Sistema de refrigeración de los compresores
- Tipo de válvula principal (champiñón -con actuador hidráulico-, mariposa)
- Sistema de control, normalmente PLC/Scada. Si debe cumplir CFR 21 Part11
- Requisitos de control y alarmas
- Sondass de temperatura
- Puertos de validación
- Mirillas
- Sondass de vacío y presión: las de vacío (Pirani o Baratron, o ambas); las de presión para la esterilización de la cámara
- Definición de las sondass de control, tanto para vacío como para temperatura
- Caudal y vacío final del grupo de vacío
- Tipo de fuga controlada: mediante incorporación de gas inerte o mediante aislamiento del flujo hacia la bomba de vacío

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Si se requiere limpieza automática (CIP)
- Tipo de esterilización: por vapor puro (SIP), o mediante vapor de peróxido de hidrógeno (VPH)
- Sistemas redundantes requeridos (bomba de recirculación de fluido termostático, grupo de vacío, refrigeración de compresores, actuación de válvulas, sistema Scada,...)
- Sistema de carga/descarga automático
- Voltaje de la instalación
- Si se requiere cualificación (IQ/OQ) por parte del proveedor del equipo
- Si se requiere formación/entrenamiento

Para resolver estas cuestiones se debe atender a los locales donde se desea instalar el equipo y al propósito, es decir, al tipo de producción que se desea gestionar; para ello se debe conocer:

- Qué producto se va a liofilizar
- Cuál es el porcentaje de contenido en sólidos del producto
- Si el producto contiene solventes distintos del agua:
 - Si es así, qué solventes y en qué proporción
 - Cuál es la humedad residual admisible en el producto seco
- Si se dispone de protocolo de proceso
 - Si es así, cuál es el tiempo normal del ciclo
- Qué temperaturas requiere el producto:
 - Durante la congelación
 - Durante el secado
- Cantidad de producto en Kg o L que debe liofilizarse en 24 horas
- Qué contenedores de producto se utilizarán:
 - Botellas (frascos), dimensiones y altura
 - Viales, diámetro y altura
 - Bandejas: dimensiones, espesor y material
 - Otros: dimensiones
- Número de contenedores por carga
- Volumen de llenado de los contenedores
- Si el producto requiere cierre bajo vacío o bajo presión parcial de gas inerte
- Cómo se desea esterilizar el equipo en función de las posibilidades de la instalación
- Tipo de suministro eléctrico disponible en la instalación
- Sistema de refrigeración del grupo frigorífico

Se debe tener presente que modificaciones posteriores resultan muy caras y difíciles y que errores en la definición de requisitos conducirán a procesos con problemas difíciles de solucionar.

La Figura 14.8 muestra el aspecto foto de un liofilizador industrial, en toda su complejidad:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



Figura 14.8. Liofilizador industrial. Cortesía de Telstar-Azbil

2.4. Control del proceso: Instrumental apropiado

La Figura 14.9 muestra el aspecto de la gráfica obtenida en un ciclo de liofilización:

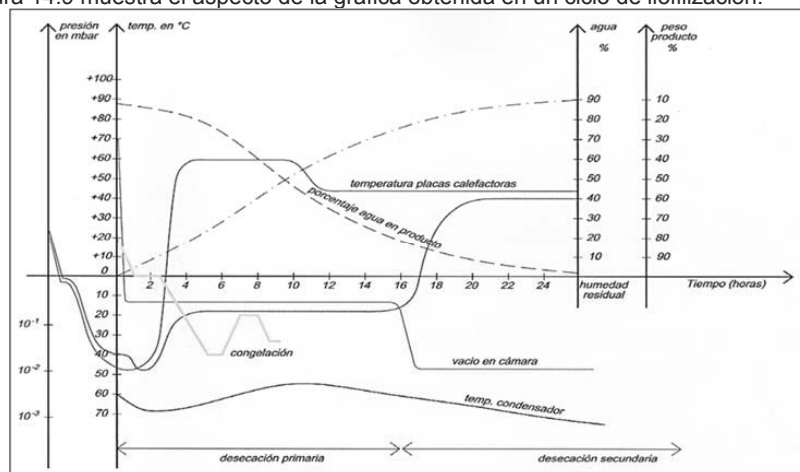


Figura 14.9. Gráfica modelo de un ciclo de liofilización

Tal como se aprecia en la gráfica el sistema recoge datos de temperatura y presión durante el tiempo de duración del ciclo.

Es importante aquí hacer referencia a la iniciativa PAT (*Process Analytical Technology*) de la FDA norteamericana. En septiembre de 2004 la Agencia publicó la guía considerando PAT como un sistema para diseñar, analizar y controlar la fabricación a través de medidas tomadas en el tiempo (durante el proceso) de atributos críticos de calidad y de atributos o señales del propio proceso, con el objetivo de asegurar la calidad final del producto. Es importante destacar que el término análisis en PAT presupone una amplia visión que incluye características químicas, físicas, microbiológicas, matemáticas y de gestión del riesgo llevadas a cabo de forma integrada. La meta del PAT es facilitar la comprensión y el control de los procesos de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

fabricación, haciéndolos consistentes con el criterio del sistema de calidad: la calidad no puede ser *ensayada* en el producto sino que debe ser *construida* durante el proceso o bien, dicho de otra forma, *diseñada*. Las herramientas PAT contribuirán a este sistema de control de la calidad.

Los elementos básicos de control utilizados en los equipos industriales son sondas de temperatura y de vacío.

Las sondas de temperatura se utilizan en el control del fluido termostático, en la temperatura del condensador y, en algunas ocasiones, en el control del producto. Desde la perspectiva del equipo, el control de temperatura en fluido y en condensador son apropiados, pero no son en sí mismos elementos PAT por cuanto no miden atributos del producto sometido al proceso, aunque sí lo hacen respecto al propio proceso; solo un análisis apropiado, estadístico, de estos controles pueden ayudar a comprender y controlar el proceso. Respecto a las sondas en el producto nos encontramos con otro problema, descrito en la Figura 14.10.

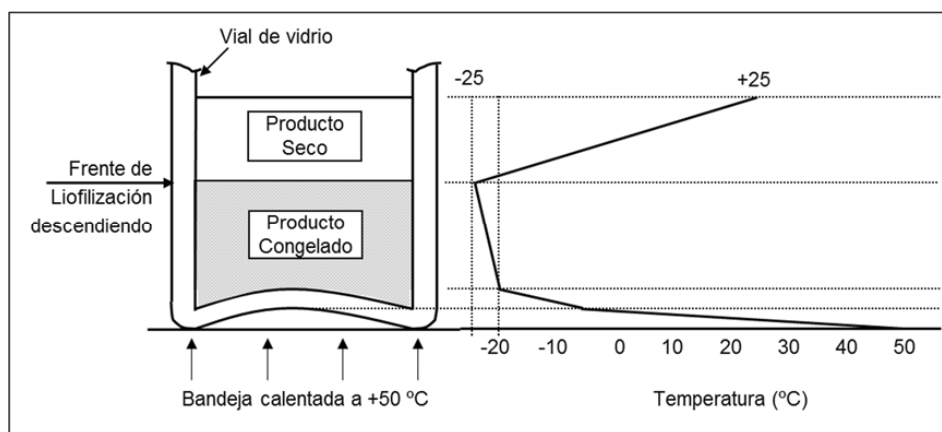


Figura 14.10. Medición de una sonda de temperatura

Las sondas de temperatura pueden ser, en general, de dos tipos: termopares y Pt100. Las sondas termopares miden la temperatura en su extremo y se suelen utilizar en planta piloto; las sondas Pt100 son más robustas y se utilizan en equipos industriales. Estas últimas miden la temperatura a lo largo de la vaina que envuelve la sonda. Esta circunstancia hace que una sonda de temperatura introducida en un vial con producto esté midiendo al mismo tiempo la temperatura del aire, la del producto seco, la del frente de sublimación, la del producto congelado y, por si fuera poco, si la sonda está en contacto con el fondo del vial, la del vidrio. ¿Cuál es el resultado? Un valor obtenido como media de todos los anteriores y, por tanto, no representativo de la temperatura del frente de sublimación que interesa controlar. Podemos concluir que las mediciones de este tipo de sondas no son interesantes desde la perspectiva de PAT porque no dan medición de la temperatura del frente. Si se utilizan pueden dar una idea de la aproximación al final de la etapa por coincidencia con la temperatura del fluido térmico; son de interés en planta piloto y en ciclos de ingeniería o de validación. Por otra parte el calor aportado por la propia sonda modifica el proceso en el producto del vial donde se coloca la sonda, razón de más para que su medición no sea significativa, al menos durante el secado primario. Hay que tener en cuenta también que manejar este tipo de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

sondas en procesos asépticos puede introducir riesgos de manipulación indeseables. Los equipos con carga automática no permiten su utilización.

En cuanto a las sondas de vacío hay que hacer una distinción entre sondas Pirani y sondas tipo Baratron (Capacitativas). El vacuómetro tipo *Pirani*, de conductividad térmica, utiliza la relación del calor dispersado por los gases, con respecto a la presión. Los valores que mide dependen de la naturaleza del gas. A igualdad de presiones mide presiones distintas para el vapor de agua y para el aire. Se utiliza un factor de corrección. Así, 1 mbar con el vacuómetro calibrado con aire, corresponde a una presión parcial del vapor de agua de 0,65 mbar. El vacuómetro tipo Baratron, capacitativo, permite medidas de presiones totales (condensables más incondensables). Esta medida no depende del tipo de gas. La utilización de uno u otro sistema condiciona los valores de presión de la receta de liofilización.

Esto se traduce en una utilidad PAT: el uso de ambas sondas en la misma posición de la cámara del liofilizador dará dos medidas distintas, con un porcentaje aproximado de diferencia entre ambas de alrededor de un 65%; cuando los valores indicados por ambas sondas coinciden, es señal de que no hay vapor de agua en la cámara y, por tanto, que se ha llegado al punto final de la etapa de secado primario. Y esto sí es una herramienta PAT.

Otras herramientas PAT pueden ser:

- El uso de una sonda de humedad en cámara: indicará la reducción de humedad a medida que el ciclo avanza. Tienen el inconveniente de no soportar la esterilización y por tanto solo son útiles a escala piloto o de laboratorio.
- Medidores del flujo de vapor: indican la cantidad de vapor de agua que pasa de la cámara al condensador. TDLAS (*Tunable Diode Laser Adsorption*). Son caras, difíciles de validar y su eficiencia no alcanza el 100%.
- NIR (*Near Infrared Spectroscopy*), Espectroscopia del Infrarrojo Cercano. Mide muy bien la cantidad de agua presente en el producto. Es de utilidad en planta piloto. También para la medición directa de humedad residual en los viales. Se debe calibrar frente al método de referencia (Karl Fisher), y dicha calibración no es sencilla si se quiere obtener un modelo de NIR validado con robustez.

2.5. Cualificación

Se basará en un pliego de requisitos de usuario (URS). Es importante que el proveedor del equipo proporcione las especificaciones funcionales (FS: *Functional Specifications*), es decir, el detalle de cómo la máquina llevará a cabo los procesos e interpretará las instrucciones que se le suministren.

A partir de esos dos grandes paquetes de información se construirá el proceso de IQ/OQ y PQ. No entraremos en todo el detalle de la cualificación pero cabe destacar que en la etapa de OQ se deben completar, al menos, las siguientes pruebas:

Ensayo de OQ	Detalles
Ciclo de descongelación del condensador	Verificación de secuencia
SIP	Por triplicado (*)
SIP filtro	Por triplicado (*)
<i>Leak Test</i> (Test de fugas)	No sobrepasar 0,02 mbar x L / seg

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Integridad fuelle castillo de pisos y la del fuelle de la válvula principal (si procede)	En los equipos modernos el fuelle recubre el cilindro del hidráulico y se protege mejor al producto
Uniformidad de T en bandejas y mantenimiento de T (Rampas)	A las presiones (vacío) de trabajo Por triplicado (*)
Verificación de capacidad del condensador	Nominal y máximo
Verificación tiempo evacuación (Vacío)	Tiempo y grado de vacío alcanzado
Test de arrastre de vapor de agua	Crítico para determinar la eficiencia de la máquina
(*) Estos ensayos se realizan por triplicado cuando se realiza la cualificación inicial del equipo	

Finalmente y a efectos de PQ se recomienda liofilizar un producto estándar (tipo solución de manitol), de parámetros y proceso bien conocidos, para confirmar el correcto funcionamiento, a carga completa, en un ciclo completo. Si se trata de proceso aséptico se deben ejecutar tres ciclos de *media fill*. Los ensayos de *media fill* presentan tres características específicas:

- Los viales dosificados con medio de cultivo que se colocan en el liofilizador no deben congelarse.
- Durante el ciclo, el grado de vacío a aplicar no debe suponer una presión inferior a 500 mbar, de lo contrario el medio podría hervir.
- La rotura de vacío y aireación de cámara antes de la apertura se debe hacer con aire, incluso si los ciclos de proceso normal se realicen con gas inerte. Esto es debido a que en la mayoría de las instalaciones la contaminación procede de organismos aerobios. Si en el mapa microbiológico de la instalación se sospecha (o no se puede descartar la ausencia) de organismos anaerobios, entonces hay que airear con gas inerte.

Si bien la cualificación debe cubrir la mayor parte de incidencias evitables durante la rutina normal, y dada la sensibilidad del proceso, se recomienda, a partir de los resultados obtenidos durante OQ y PQ, establecer un adecuado plan de contingencias que resuelva qué actuaciones llevar a cabo en caso de fallo o alarma del sistema.

2.6. Mantenimiento

Es preceptiva la implementación de un plan adecuado de mantenimiento preventivo. Debe incluir la calibración de todas las sondas del equipo con una frecuencia, al menos, anual. Debe cumplirse con la normativa aplicable a equipos térmicos con funciones de esterilización. Se debe revisar frecuentemente la existencia de fugas, el estado del fluido termorregulador, el aceite de las bombas del grupo de vacío y el funcionamiento de las mismas y el estado y la carga del gas refrigerante de los compresores de frío. Cualquier incidencia en condiciones de proceso o durante operaciones de mantenimiento debe ser reportada al responsable del equipo y al sistema de calidad para evaluar el posible impacto y las medidas correctivas que se deban aplicar para corregir la situación.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Cuando se trabaja en liofilización pequeños incidentes no corregidos a tiempo pueden degenerar en graves problemas que afectarán al funcionamiento de la instalación y, lo que es peor desde el punto de vista de salud pública, a desviaciones de calidad en el producto que sean difíciles de detectar a priori pero que pueden afectar a su estabilidad durante el periodo de validez.

3. Formulación

3.1. Entidades químicas o bioquímicas (biotecnológicas)

Cuando hablamos de proceso de liofilización la consideración principal consiste en un procedimiento que alcance la estabilidad del producto a largo plazo. La estabilidad está relacionada principalmente con la presencia de agua en el producto. El agua puede producir reacciones indeseables tales como oxidación, hidrólisis o, en general, diferentes reacciones de degradación que hacen que el producto farmacéutico no sea apropiado para el uso previsto. Las moléculas pequeñas, las drogas químicas típicas, responden de una manera bien conocida; esto significa que en la mayoría de los casos es posible formularlos prácticamente sin excipientes o simplemente mediante la adición de un agente de carga o un modificador de pH, así se puede obtener una formulación líquida lo suficientemente estable como para soportar el tiempo de proceso necesario antes del inicio del proceso de liofilización. Los productos obtenidos, a valores de contenido de humedad residual suficientemente bajos, pueden ser estables en los recipientes finales durante largos periodos de tiempo. En el caso de las proteínas la cuestión es más complicada: Las proteínas son moléculas lábiles para las que la estabilidad está relacionada con el contenido en agua de la formulación, pero, al mismo tiempo, la forma activa de una proteína está relacionada con la estructura conformacional que necesita cierto contenido en agua para evitar procesos de desnaturalización. Estos problemas de estabilidad se pueden evitar por medio de la optimización de la formulación y control adecuado del proceso. Esta estabilidad se puede describir como la estabilidad termodinámica y se refiere a la posición de equilibrio entre las conformaciones nativa y desplegada. Mientras que una proteína puede exhibir inestabilidad termodinámica durante la liofilización y desplegamiento, si no se producen reacciones irreversibles (es decir, agregación) durante el almacenamiento o durante la reconstitución, la proteína reconstituida puede replegar completamente en segundos y acabar presentando una perfecta estabilidad farmacéutica.

En la bibliografía (Pikal y Searles) es posible encontrar dos tipos de mecanismos para estabilizar la formulación de proteínas: los criterios basados en mecanismos termodinámicos y los basados en mecanismos cinéticos puros. Para el primero de ellos un estabilizador que aumenta la energía libre de la desnaturalización puede ser útil. En ese caso, la estabilidad es conferida por el desplazamiento del equilibrio entre la conformación nativa estable y la desplegada inestable hacia el estado nativo. Este tipo de estabilización se explica mediante dos hipótesis: La primera es la hipótesis de la exclusión de soluto (por el proceso de congelación), y la segunda es la hipótesis de la sustitución del agua, a menudo utilizado para estabilizar por medio de sacáridos durante el secado. En cuanto a los segundos criterios, mecanismos cinéticos puros, podemos decir que este tipo de funciones de estabilización disminuyen la velocidad de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

proceso de degradación, que opera a través de un mecanismo cinético puro. La hipótesis de la vitrificación nos ayuda a explicarlo: un sistema, por debajo de su temperatura de transición vítrea, se estabiliza debido a la inmovilización de la entidad reactiva en un sistema vítreo; eso significa que, cuanto más baja es la movilidad, más alta será la estabilidad. Las cosas pueden ir mal durante la congelación o bien durante el secado. Por lo que afecta a la congelación, si hay sales o tampones en la formulación, estos excipientes pueden solidificar antes que las proteínas que permanecen en un estado vítreo conteniendo una cantidad importante de agua sin congelar (hasta 20%); la cristalización de los tampones puede resultar en cambios drásticos de pH estresando dramáticamente la proteína; por otro lado, el aumento de la concentración de proteína produce problemas debido a las interacciones hidrofóbicas proteína-proteína, aumentando la tasa de reacciones de degradación. Durante el proceso de secado, si el excipiente no reemplaza realmente el agua perdida, sustituyendo la acción de las interacciones de puente de hidrógeno, más proteína desplegada puede aparecer en forma irreversible.

3.2. Excipientes

Hay muy diferentes acciones proporcionadas por los excipientes para mejorar los resultados y garantizar la estabilización del API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) durante el proceso de liofilización. Centrándose en los aspectos relacionados con las proteínas, los más importantes pueden ser surfactantes, lio-protectores y crio-protectores. La adsorción de proteínas es un problema significativo que puede ser evitado por medio de tensioactivos. Una capa de moléculas de tensioactivo que bloquea el acceso de las moléculas de proteínas a la superficie impide que la proteína experimente desnaturalización superficial. Los crio y lio-protectores son excipientes que pueden estabilizar durante la congelación y el secado. Un ejemplo de tales moléculas son los disacáridos (trehalosa, maltosa, sacarosa). La cantidad de disacárido que se añade a la formulación depende de si está destinado a actuar como crio-protector (no menos de 300 mM), o como un lio-protector (por lo general 1: 1 relación de masa). Crio-protectores puros, tales como PEG (polietilenglicol) estabilizan solamente durante la congelación. Usando una combinación de disacáridos y PEG permite estabilizar durante el proceso completo de liofilización. Algunas reacciones de degradación tales como la oxidación y desamidación de péptidos se pueden evitar mediante el uso de una combinación de glicina y manitol que, al mismo tiempo, se puede utilizar como agente de carga. Sin embargo, el uso de manitol o glicina sola, proporciona casi un 100% de excipiente cristalino y, por lo tanto, no mejora la estabilidad. Las formulaciones con lactosa proporcionan un sistema completamente amorfo que reduce la agregación dramáticamente. Sin embargo la lactosa es un azúcar reductor, y como cabe esperar, se forma una gran cantidad de producto de degradación después de unas semanas de almacenamiento a temperatura ambiente (25° C). Por lo tanto, mientras que un sistema excipiente amorfo 100% ofrece el mejor potencial para la estabilización, un sistema excipiente reactivo, tal como un azúcar reductor, es claramente inaceptable. Otro ejemplo importante de excipientes es el tampón utilizado para la preparación de la proteína. Aunque los tampones no se

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

consideran como crioprotectores, deben ser cuidadosamente seleccionados. La crioprotención de los solutos durante la congelación puede causar una pérdida completa de la capacidad reguladora de los tampones y, por tanto, provocar en la proteína un elevado estrés inducido por pH.

La forma correcta de abordar los excipientes adecuados, debido a la complejidad de las interacciones, es por medio de un diseño adecuado de experimentos (DoE). No hay otro camino.

La siguiente tabla muestra la actividad de diferentes excipientes utilizados en liofilización:

EXCIPIENTES UTILIZADOS EN LIOFILIZACIÓN			
AGENTES DE CARGA	AGENTES TAMPONANTES	AGENTES SOLUBILIZANTES	MISCELÁNEA
AZÚCARES	<ul style="list-style-type: none"> Ácido cítrico Citrato sódico Citrato potásico Ácido tartárico Sodio fosfato Tris base Tris HCl Tris acetato Cloruro de Zinc Acetato sódico Acetato potásico Arginina 	AGENTES COMPLEJANTES	AGENTES ISOTÓNICOS
<ul style="list-style-type: none"> Manitol Lactosa Sucrosa Trehalosa Sorbitol Glucosa Rafinosa 		<ul style="list-style-type: none"> EDTA Alfa ciclodextrina HP-β-ciclodextrina 	<ul style="list-style-type: none"> Cloruro sódico Sucrosa Manitol Dextrosa
AMINOACIDOS		SURFACTANTES	AGENTES ANTIMICROBIANOS
<ul style="list-style-type: none"> Arginina Glicina Histidina 		<ul style="list-style-type: none"> Polisorbato 80 	<ul style="list-style-type: none"> Alcohol bencílico Phenol m-cresol Metilparabeno Etilparabeno
POLÍMEROS		AGENTES DE AJUSTE DE pH	COSOLVENTES
<ul style="list-style-type: none"> Dextrano Polietilenglicol 	<ul style="list-style-type: none"> Ácido clorhídrico Hidróxido sódico Meglumina 	<ul style="list-style-type: none"> Alcohol tert-butílico Alcohol isopropílico Diclorometano Etanol Acetona Glicerol 	<ul style="list-style-type: none"> Dextrano Hidroxietil starch Ficoll Gelatina

3.3. Diseño de formulaciones

Los CQA (*Critical Quality Attributes*) específicos a tener en cuenta con las proteínas son los relacionados con la agregación, pH, contenido en agua, estructura nativa y sustancias relacionadas que aparecen como consecuencia de reacciones de degradación tales como desamidación, oxidación y otras. Los CPP (*Critical Process Parameters*) para el proceso de liofilización son la temperatura y la presión, tanto durante la congelación como durante el secado, así también el tiempo, es decir, la velocidad a la que se lleva a cabo cada etapa y las rampas relacionadas. Estos CPP deben establecerse de acuerdo con los CMA (*Critical Material Attributes*) de la

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

formulación, como son T_{ts} , T_m , T_g' y T_{co} . Todos estos CMA nos proporcionan la huella digital térmica de la formulación.

Un análisis previo del comportamiento de la proteína con respecto a la agregación, el equilibrio plegamiento/desplegamiento, los efectos de desplazamiento de pH, y las reacciones de degradación, debe llevarse a cabo en función del tipo y cantidad de excipientes añadidos propuestos (para alcanzar ambas estabilidades: termodinámica y cinética). Una vez diseñado el DoE apropiado en relación con la formulación se debe aplicar un ciclo conservador basado en la huella digital térmica de las formulaciones candidatas, y estudiarse los resultados analíticos para determinar si los CQA están dentro de los rangos esperados. La formulación óptima obtenida se tomará como punto de referencia y sobre ella se ensayarán diferentes ciclos en los que la variación de factores (T , P , t) a, al menos, dos niveles, proporcionará producto cuyo análisis indicará la formulación idónea.

En cualquier entidad, sea o no proteínica, se puede aplicar el mismo proceso, siempre considerando los CQA que definen el estado de calidad del producto obtenido.

Otros elementos clave a considerar son:

- El volumen de formulación en el vial no debería ocupar más de un tercio de la altura del vial. Dicho contenido corresponde aproximadamente a un 40% del volumen nominal.
- El contenido en sólidos debería estar en un intervalo de 2 - 20%. Valores inferiores dan como resultado matrices poco estructuradas que se desmoronan con facilidad empeorando el aspecto y valores superiores enlentecen mucho el proceso debido a la elevada resistencia que ofrece la capa seca, a medida que avanza el frente de sublimación.
- Los excipientes, sea cual sea su función específica, debe procurarse que contribuyan a elevar el valor de la T_{co} si se espera obtener ciclos no demasiado largos.

Un problema bastante común se produce cuando formulaciones que deben ser liofilizadas se patentan sin haber hecho pruebas previas de liofilización. La prisa por proteger la propiedad de ciertas formulaciones no es compatible con el desarrollo de ciclos apropiados; esta circunstancia dificulta mucho la finalización de algunos desarrollos en los que los excipientes no pueden modificarse, por motivos de patente, y la formulación desarrollada no es apta para ser liofilizada.

Debemos precisar el concepto de "Temperatura Crítica" (TC) de una formulación que requiere ser liofilizada por motivos de estabilidad. Se considera, en general, que, para formulaciones de productos con carácter amorfo, la TC es aquella por encima de la cual el producto al liofilizarse colapsa con los subsiguientes problemas que ello supone en cuanto a aspecto, tiempo de reconstitución y, en ocasiones, estabilidad; es por tanto deducible que dicha TC se corresponde con la T_{co} . Por tanto la temperatura del frente de sublimación no debe superar la temperatura de colapso de la formulación.

¿Cómo controlamos la temperatura del frente de sublimación (T_{fs})? Como hemos dicho antes una sonda de temperatura no puede precisar dicho valor debido, entre otras cosas, a que este se mueve desde la superficie libre congelada hacia abajo y hacia el centro del vial. Entonces, ¿cómo aseguraremos la temperatura del frente? Aquí se debe recordar que a una temperatura dada, el agua o cualquier sustancia volátil, presentará una presión de vapor determinada. La sustancia siempre tenderá a

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

evaporarse produciendo una presión parcial de su vapor equivalente a su presión de vapor saturado (**PVS**) a esta temperatura. Como la sustancia evapora para alcanzar su **PVS**, a menos que se produzca un suministro de calor, la evaporación enfriará la sustancia, y el equilibrio se producirá a una temperatura inferior a la de partida. Los valores de **PVS** para el agua a diferentes temperaturas se muestran en la tabla siguiente. Se debe distinguir entre los valores de presión obtenidos según se utilice un vacuómetro tipo Pirani o uno de tipo capacitativo:

Temp. (°C)	PRESIÓN SAT. (mbar)	LECTURA PRESIÓN (mbar)	Temp. (°C)	PRESIÓN SAT. (mbar)	LECTURA PRESIÓN (mbar)
	Vac. Capacitativo	Vac. Pirani		Vac. Capacitativo	Vac. Pirani
-60	$1,1 \times 10^{-2}$	$1,7 \times 10^{-2}$	-35	$2,2 \times 10^{-1}$	$3,4 \times 10^{-1}$
-59	$1,2 \times 10^{-2}$	$1,9 \times 10^{-2}$	-34	$2,5 \times 10^{-1}$	$3,8 \times 10^{-1}$
-58	$1,4 \times 10^{-2}$	$2,2 \times 10^{-2}$	-33	$2,8 \times 10^{-1}$	$4,3 \times 10^{-1}$
-57	$1,6 \times 10^{-2}$	$2,5 \times 10^{-2}$	-32	$3,1 \times 10^{-1}$	$4,7 \times 10^{-1}$
-56	$1,8 \times 10^{-2}$	$2,8 \times 10^{-2}$	-31	$3,4 \times 10^{-1}$	$5,3 \times 10^{-1}$
-55	$2,1 \times 10^{-2}$	$3,2 \times 10^{-2}$	-30	$3,8 \times 10^{-1}$	$5,8 \times 10^{-1}$
-54	$2,4 \times 10^{-2}$	$3,7 \times 10^{-2}$	-29	$4,2 \times 10^{-1}$	$6,5 \times 10^{-1}$
-53	$2,7 \times 10^{-2}$	$4,1 \times 10^{-2}$	-28	$4,7 \times 10^{-1}$	$7,2 \times 10^{-1}$
-52	$3,1 \times 10^{-2}$	$4,7 \times 10^{-2}$	-27	$5,2 \times 10^{-1}$	$8,0 \times 10^{-1}$
-51	$3,5 \times 10^{-2}$	$5,3 \times 10^{-2}$	-26	$5,7 \times 10^{-1}$	$8,8 \times 10^{-1}$
-50	$3,9 \times 10^{-2}$	$6,0 \times 10^{-2}$	-25	$6,3 \times 10^{-1}$	$9,7 \times 10^{-1}$
-49	$4,4 \times 10^{-2}$	$6,8 \times 10^{-2}$	-24	$7,0 \times 10^{-1}$	$1,1 \times 10^0$
-48	$5,0 \times 10^{-2}$	$7,7 \times 10^{-2}$	-23	$7,7 \times 10^{-1}$	$1,2 \times 10^0$
-47	$5,7 \times 10^{-2}$	$8,7 \times 10^{-2}$	-22	$8,5 \times 10^{-1}$	$1,3 \times 10^0$
-46	$6,4 \times 10^{-2}$	$9,8 \times 10^{-2}$	-21	$9,4 \times 10^{-1}$	$1,4 \times 10^0$
-45	$7,2 \times 10^{-2}$	$1,1 \times 10^{-1}$	-20	$1,0 \times 10^0$	$1,6 \times 10^0$
-44	$8,1 \times 10^{-2}$	$1,2 \times 10^{-1}$	-19	$1,1 \times 10^0$	$1,7 \times 10^0$
-43	$9,1 \times 10^{-2}$	$1,4 \times 10^{-1}$	-18	$1,2 \times 10^0$	$1,9 \times 10^0$
-42	$1,0 \times 10^{-1}$	$1,6 \times 10^{-1}$	-17	$1,4 \times 10^0$	$2,1 \times 10^0$
-41	$1,1 \times 10^{-1}$	$1,8 \times 10^{-1}$	-16	$1,5 \times 10^0$	$2,3 \times 10^0$
-40	$1,3 \times 10^{-1}$	$2,0 \times 10^{-1}$	-15	$1,7 \times 10^0$	$2,5 \times 10^0$
-39	$1,4 \times 10^{-1}$	$2,2 \times 10^{-1}$	-14	$1,8 \times 10^0$	$2,8 \times 10^0$
-38	$1,6 \times 10^{-1}$	$2,5 \times 10^{-1}$	-13	$2,0 \times 10^0$	$3,1 \times 10^0$
-37	$1,8 \times 10^{-1}$	$2,8 \times 10^{-1}$	-12	$2,2 \times 10^0$	$3,3 \times 10^0$
-36	$2,0 \times 10^{-1}$	$3,1 \times 10^{-1}$	-11	$2,4 \times 10^0$	$3,7 \times 10^0$

El hielo también presenta una **PVS** asociada, tal como si fuera agua líquida. El hecho de que sea agua congelada no introduce ningún cambio en su **PVS**. Así, la inmovilización de agua como hielo no disminuye significativamente su **PVS** excepto por la caída de temperatura.

El mecanismo de eliminación de agua es por sublimación en condiciones de baja presión y comprende el paso de la frontera entre la fase sólida y la gaseosa. Para prevenir el colapso, la **PVS** en la cámara de liofilización debe ser inferior a la que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

corresponde a la TC, es decir, a la T_{co} . Concluimos pues que la manera de controlar la T_{fs} es a través de la presión en la cámara que deberá, como máximo, ser la correspondiente a la T_{co} .

Este dato es de vital importancia porque define la forma de establecer la presión de cámara durante el secado primario; dicho en términos modernos, podemos definir científicamente uno de los parámetros críticos del proceso en base a un atributo crítico del material a liofilizar.

Se debe ser prudente en la aplicación de todos estos criterios; estudios muy recientes (Gerhard Winter, Universidad de Múnich) demuestran que la liofilización de proteínas, en algunos casos, da moléculas con menos problemas de agregación si se sobrepasa la temperatura de colapso durante la sublimación.

4. Desarrollo de ciclos de liofilización

Partiremos de la solución a liofilizar que normalmente tendrá, una vez reconstituido el producto terminado, las mismas características que el medicamento a suministrar al paciente. Es de suponer que el desarrollo previo de la formulación ya ha considerado las características necesarias de pH, presión osmótica, etc., que lo harán viable para la administración como inyectable, sea intramuscular, intravenoso, etc., de acuerdo al propósito terapéutico y a la farmacocinética del fármaco.

La solución debe presentar una estabilidad lo más amplia posible. Hay que considerar que la fabricación de la solución que se desea filtrar y su posterior dosificación requieren un tiempo mínimo, conocido en la instalación industrial. El término *holding time* refleja el requisito regulatorio que contempla dicha estabilidad. *Holding times* inferiores a 24 horas dificultan el proceso previo al inicio del proceso de liofilización y pueden ser causa de degradaciones no deseadas a tiempos cortos.

Una vez la solución se ha liofilizado, la caducidad del producto final deberá alcanzará tiempos mínimos de 18 meses, si se desea comercializar el producto.

Distinguiremos entre enfoque clásico y enfoque de calidad por diseño debido a la necesidad de destacar las mejoras que, tanto en desarrollo como en el ciclo de vida del producto, introduce este último enfoque.

4.1. Enfoque clásico

Una vez hecha la consideración anterior nos centraremos en el ciclo de liofilización. Las consideraciones siguientes han sido tenidas en cuenta desde los años 80, como elementos clave (sin ser exhaustivos) en la definición del ciclo:

Factor clave	Consideraciones
Temperatura crítica de la solución	Será la T_e en cristalinos o la T_{co} en los amorfos. Es la temperatura máxima que no debe sobrepasar el frente de sublimación si se quieren evitar colapsos, ebulliciones y/o fusiones. Como ya se ha explicado antes está controlada por la presión de la cámara de liofilización, de acuerdo al concepto de PVS.
Concentración de la solución	Soluciones con concentraciones de sólido inferiores al 2% dan lugar a pastillas poco consistentes; también a la migración de producto seco desde el interior del vial a la cámara, perdiéndose el contenido declarado.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Factor clave	Consideraciones
	Concentraciones superiores al 20% presentan una elevada resistencia de la capa seca, a medida que el frente avanza, el proceso se alarga y puede dar lugar a problemas de rotura de fondos, por las dificultades para que el vapor sublimado migre; también puede aparecer microcolapso y/o microfusión debido a que la energía recibida se acumula en el hielo que no consigue sublimar; por último, y por la misma causa, se pueden producir degradaciones en el API.
Estabilidad frente al pH	El incremento de la concentración de la solución durante la congelación da lugar a modificaciones de pH que pueden alterar la estabilidad del producto durante esa etapa.
Uso de excipientes polimorfos	El uso de ciertas sustancias de carga que presentan polimorfismo, como pueden ser manitol o glicina, pueden provocar la aparición de partículas subvisibles en la solución reconstituida.
Presencia de grupos cromóforos en la molécula de API	Esta circunstancia puede dar lugar a variaciones de color asociadas finalmente a degradaciones, por incremento de la absorbancia.
Estabilidad térmica de la solución	Normalmente los candidatos a ser liofilizados tienen poca estabilidad térmica, las etapas finales de los ciclos deberán considerar que la temperatura en el proceso, aunque sea por unas pocas horas, no induzca degradaciones.
Estabilidad lumínica de la solución	Condicionará todo el proceso previo a la liofilización (fabricación, filtración, dosificación).
Estabilidad frente al oxígeno	Las soluciones que presentan degradación importante por oxidación deberán procesarse con gas inerte para eludir la presencia de oxígeno y las oxidaciones subsiguientes. Puede ser necesario trabajar en liofilizadores cuya cámara permita mantener atmósfera de gas inerte durante el tiempo de carga, antes de iniciar la congelación y el vacío (puerta tipo pizza).
Diámetro del contenedor	Cuanto mayor sea el diámetro, menor será la altura de la solución en el vial y menos resistencia a la capa seca se producirá durante el proceso. Una altura de 1/3 del contenedor es ideal para el proceso. Alturas superiores al 50% dan problemas similares a los que presentan soluciones de concentración superior al 20%, debido a la resistencia de la capa seca. No es aconsejable utilizar viales "altos" para disponer de un mayor contenido y mejorar el número de viales que se cargan en el equipo, los ciclos serán más largos y arriesgados.
Diámetro de la boca del contenedor	En viales las bocas estándar son de 13, 20 o 32 mm. Estos diámetros están condicionados por el volumen nominal del contenedor y no suelen ser problemáticos, pero contenedores grandes con bocas pequeñas (no estándar) dificultan la evacuación del vapor sublimado.
Tapón	Normalmente clorobutilo o bromobutilo. Asociados a la boca del vial, con una abertura suficiente para la evacuación del vapor. Es importante que tengan estabilidad suficiente para soportar el proceso sin torcerse, insertarse (antes de tiempo), o, simplemente, "saltar".
Capsulado	Los viales ya liofilizados y tapados dentro del liofilizador, deben ser capsulados a la mayor brevedad posible para garantizar el cierre hermético, principalmente si se tapan a presión atmosférica.

A partir del análisis de estas características se pueden establecer una serie de pruebas con el siguiente enfoque:

Congelación. La temperatura debe ser inferior a la temperatura crítica (T_e o T_{co}). Estas temperaturas se han podido determinar tradicionalmente mediante técnicas de conductividad térmica y/o análisis térmico diferencial (ATD). En la actualidad, se mejora su determinación mediante el uso del microscopio de liofilización (ML) y la técnica, ahora bien conocida, de calorimetría diferencial de barrido (CDB). Hoy en día, mediante CDB es sencillo establecer la temperatura de total solidificación (T_{ts}),

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

suficiente para la inmovilización de la solución congelada antes de iniciar la sublimación; el tiempo de esta etapa del ciclo puede oscilar, dependiendo del producto y de la máquina entre 3 y 6 horas, por norma general. Por criterio de seguridad es conveniente reducir 5 o 10°C este valor; también debido a que durante el cambio entre congelación y secado primario (SP) la temperatura puede subir algunos grados. El tiempo de estabilización, para garantizar una temperatura homogénea en todo el lote oscila entre 90 y 180 minutos. No es conveniente alargar demasiado la estabilización si hay sospecha de polimorfismo. La velocidad de la congelación dependerá de la capacidad del equipo y condicionará el tamaño de los cristales. El uso de técnicas (solo disponibles en algunos equipos) de nucleación homogénea inducida mejora espectacularmente los resultados. El uso de *annealing* facilita el proceso en el caso de soluciones con T_g o T_{co} muy bajas; ayuda a mejorar la velocidad de SP y a mejorar el estorbo de la nucleación heterogénea; el uso de *annealing* puede alargar el proceso entre 3 y 5 horas.

Secado primario (SP). La presión de cámara se debe seleccionar por debajo de 500 microbar, por encima de dicha presión la velocidad de proceso disminuye. La presión máxima debe corresponder a la PVS de la temperatura crítica; lo más apropiado es tomar la presión a una temperatura 10-20°C por debajo de la TC, por motivos de seguridad. La temperatura del fluido termostático debe ser suficiente para proveer la energía necesaria para el cambio de estado; en un diseño clásico se trata de probar, en laboratorio o planta piloto, temperaturas altas (alrededor de +20°C, o incluso más altas) e ir reduciéndola, hasta conseguir que el producto no sufra colapso; una vez conseguida dicha temperatura se puede mejorar el rendimiento del proceso incrementándola, a costa de reducir la presión de cámara. Dicho en otras palabras el factor limitante en la velocidad de sublimación es la temperatura suministrada, la cual puede incrementarse a costa de reducir la presión de cámara.

La curva, en formato sinóptico, de Chang y Fischer de la Figura 14.11 indica cómo, para una misma temperatura crítica (TC) de producto, se puede incrementar la temperatura de fluido sin que el producto alcance la TC, siempre que se reduzca la presión en cámara. Este aumento de temperatura, asociado a la reducción de presión, provoca un incremento considerable en la velocidad de sublimación.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

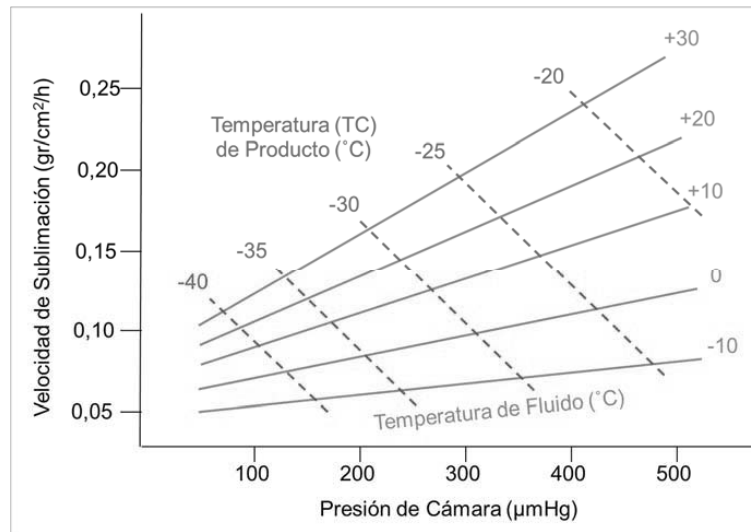


Figura 14.11. Curva de Chang y Fischer

Valores de presión de cámara inferiores a 100 microbar disminuyen la transferencia de energía por convección y, aunque en ocasiones no se puede evitar debido al valor de la TC del producto, es conveniente, cuando sea posible, trabajar por encima de dichos valores. No se debe trabajar de forma escalonada en el suministro de temperatura. Hasta que no quede hielo en el producto no se debe incrementar su temperatura; este último paso, el incremento final de temperatura, se debe realizar antes del SS y cuando la etapa de SP ha alcanzado su punto final. En el punto final del SP se producen tres fenómenos:

- Confluencia de temperatura entre las sondas de producto y la indicada por las sondas de fluido.
- Disminución de la temperatura del condensador (ya no se deposita vapor).
- Confluencia de los valores indicados por las sondas de vacío. Para ello es preciso utilizar dos sondas: la Pirani y la Capacitativa que, como ya se ha explicado, sólo marcan valores iguales cuando no queda vapor en la cámara.

Para mantener la presión constante durante esta etapa se utilizará el sistema de fuga controlada por un método apropiado (aislamiento de la fuente de vacío o suministro de gas inerte).

Los tiempos de esta etapa pueden oscilar entre 10 y más de 100 horas, dependiendo del producto y la altura dosificada. La eficiencia dependerá, en proceso, del diámetro de la válvula principal y de la fuerza motriz de arrastre; esta última requiere que la diferencia de temperatura entre cámara y condensador sea, al menos de 10°C a 20°C, así se reduce la presión en el condensador y el vapor se mueve hacia el circuito de refrigeración del mismo.

Secado secundario (SS). El propósito del SS es eliminar la humedad residual y el agua ligada al producto (en cristalinos inferior a un 10% en amorfos hasta un 20%). El agua en forma de hielo ya ha sido eliminada en el SP. El agua residual es extraída por desorción. La duración del secado secundario está condicionada al valor de agua residual contenida en el producto; este proceso depende de la temperatura, no del

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

tiempo. Cuando se alcanza el equilibrio, incrementar el tiempo resulta inútil. La temperatura debe ser la máxima que soporte el producto sin degradarse y el grado de presión el mínimo que proporcione el equipo (salvo casos de colapso en SS, poco habituales). El SS finaliza cuando las temperaturas del producto y las placas se han unido y el test de caída de presión da correcto.

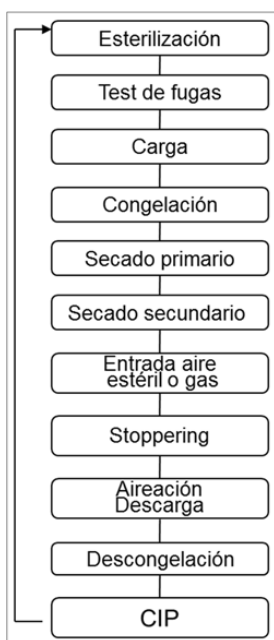
4.2. Enfoque Calidad por el Diseño

Tal como se ha descrito en el apartado anterior algunas configuraciones de un ciclo de liofilización se basan en un proceso de prueba y error. En el mejor de los casos estos procesos se definen analizando la variación de un solo parámetro (T, P o t) fijando los otros (método OFAT: *One Factor at Time*) y, además, normalmente se establecen con el ciclo completo, considerando las tres etapas.

En 2004 la *International Conference of Harmonization* (ICH) publicó la ICHQ8, versión actual ICHQ8(R2), como resultado de los documentos FDA referidos a PAT y análisis de riesgos. Q8 define un nuevo método en el desarrollo, fabricación y estrategia de control aplicados a producto farmacéutico bajo el concepto, ya conocido y aplicado en otras industrias, de la calidad por el diseño: QbD (*Quality by Design*).

Este nuevo enfoque se basa en el criterio de que la calidad no debería ser ensayada en los productos sino que debería ser construida en el diseño de los mismos. El conocimiento científico del producto y del proceso en combinación con una apropiada gestión del riesgo de calidad para establecer una estrategia formal de control permiten definir un espacio de diseño (DS: *Design Space*) llegando incluso a la posibilidad de liberación en tiempo real (RTRt: *Real Time Release testing*); cambios en la formulación y el proceso de fabricación deben ser considerados como una oportunidad para ganar en conocimiento y dar mayor consistencia al DS.

La aplicación de dichos criterios modifica sustancialmente el desarrollo de ciclos y reduce de forma drástica la aparición de problemas.



4.2.1. Mapeo de proceso

Un mapa general de proceso, del tipo de los encontrados en cualquier dossier de registro, y referido al proceso de liofilización puede tener el siguiente aspecto (Figura 14.12):

Donde se recogen las diferentes etapas, cada una de las cuales ha debido ser convenientemente cualificada.

Sin embargo, en el centro de dicho esquema aparecen las tres etapas del ciclo, cuyo desarrollo, justificación científica,

Figura 14.12. Mapa clásico

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

monitorización y estrategia de control no siempre están bien definidos.

Un análisis más profundo nos lleva a valorar de forma exhaustiva todos los elementos que condicionan todas y cada una de las etapas; estos elementos consideran todas las “entradas” a proceso agrupadas por la entrada propiamente dicha (*input*), que indica qué elemento llega desde la etapa anterior, en general materiales, que pueden ser el propio producto y otros elementos auxiliares del proceso; la segunda agrupación es la de los elementos de control (*control*), que incluye especificaciones, procedimientos y documentación asociada; el tercer grupo recoge los datos de maquinaria, instrumental (PAT) y personal (formación y entrenamiento); finalmente existe una cuarta agrupación de salida (*output*) que recoge el producto obtenido, los residuos y la documentación asociada.

La Figura 14.13 recoge el esquema descrito en un formato denominado ICOM (*input, control, output, mechanism*) y que puede desarrollarse mediante software apropiado (p.e.: iGraphx®) basado en el lenguaje IDEF0 (IDEF0: herramienta para construir modelos de proceso basados en un lenguaje de integración definida, en este caso de clase cero). Esta estructura permite visualizar:

- Qué hace el proceso
- Quién hace qué
- Cómo se hace

Al mismo tiempo facilita la gestión de la complejidad del proceso y establece un lenguaje estándar de comunicación y significado.

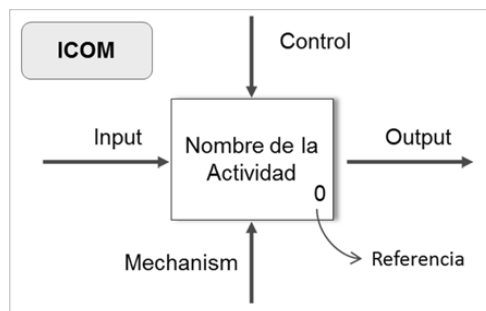


Figura 14.13. Mapa ICOM

Desplegando un poco más a fondo el concepto podemos ver su aspecto en detalle:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

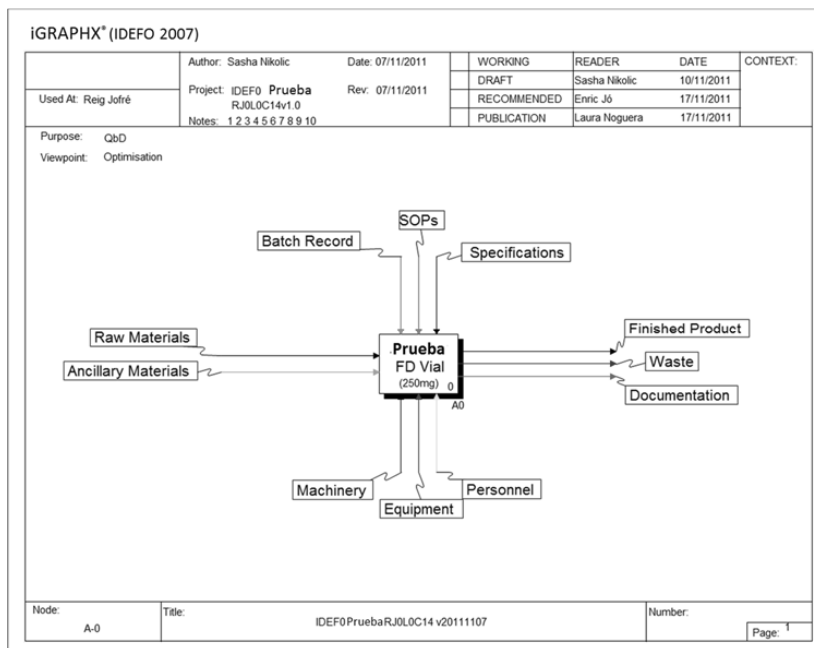


Figura 14.14. Mapa IDEF0. Cortesía de laboratorio Reig Jofre.

Y, a continuación, en la Figura 14.15 el desarrollo para las etapas del ciclo:

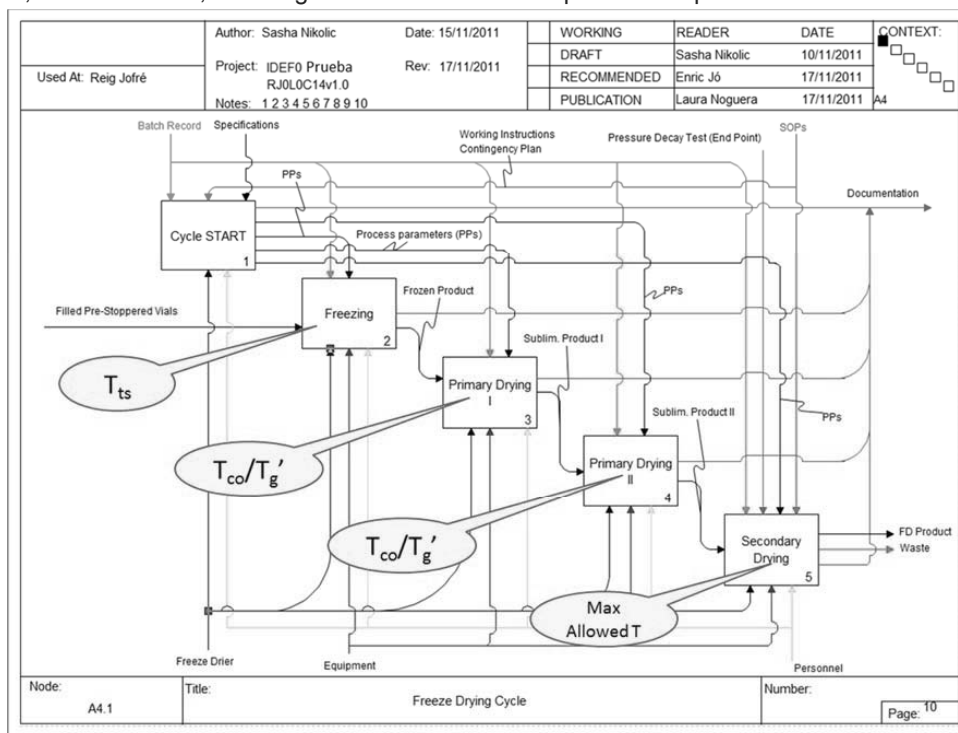


Figura 14.15. Mapa IDEF0 para control de ciclo. Cortesía de Laboratorio Reig Jofre.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En esta última imagen podemos ver además la influencia de ciertos atributos críticos de materiales en la definición de los parámetros de proceso (T_{is} , T_{co} , etc.). Cabe indicar que el ejemplo muestra un caso en el que la etapa de SP tiene dos partes (PD-I y PD-II).

Para cada etapa se deben analizar y completar todos los elementos descritos de forma que se garantice que no quedan factores que afecten al proceso sin ser estudiados y definidos.

4.2.2. Atributos críticos de calidad

ICHQ8(R2) define los atributos críticos de calidad (CQA: *Critical Quality Attributes*) como las propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben estar en un límite, intervalo o distribución apropiados para garantizar la calidad de producto deseada.

Estos CQAs se basan en el perfil objeto de la calidad del producto (QTPP: *Quality Target Product Profile*); constituyen las especificaciones que debe cumplir el producto. Aunque son numerosos e incluyen características no solo dependientes del ciclo de liofilización podemos decir que los más importantes, por la afectación de proceso que experimentan, son:

- Humedad residual
- Aspecto
- Tiempo de reconstitución
- Contenido en API
- Impurezas

Ciclos mal definidos o fallos en el proceso darán resultados fuera de especificaciones para estos CQAs.

4.2.3. Atributos críticos de materiales

Los atributos críticos de materiales (CMA: *Critical Material Attributes*) son aquellas características que permiten definir los parámetros de proceso y, al mismo tiempo, son atributos cuya variabilidad afectará al proceso. Si la variabilidad de estos atributos no es bien conocida resulta difícil establecer cómo afectará al proceso dando lugar a sorpresas indeseadas.

Los más importantes, desde el punto de vista de definición de proceso, son los constituyentes de la huella dactilar térmica del producto en solución (HDT), descrita en el epígrafe 1.3. de este capítulo, así como las características del vial (forma, tamaño, espesor y tipo de vidrio), la concentración en sólidos de la solución y el volumen ocupado por la solución en el vial.

4.2.4. Parámetros críticos de proceso

ICHQ8(R2) describe los parámetros críticos de proceso (CPP: *Critical Process Parameters*) indicando que un CPP es aquel cuya variabilidad tiene impacto en un CQA y que por tanto debe ser monitorizado o controlado para asegurar que el proceso produce la calidad deseada.

Los CPPs de un ciclo de liofilización están descritos en la siguiente tabla:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

CPP	Variable Relacionada	Etapas de proceso
Temperatura de fluido	T	Congelación
Velocidad de congelación	Vc	
Tiempo de congelación	Ct	
Temperatura de fluido	T	SP
Rampa de calefacción	Rc	
Presión de cámara	P	
Tiempo de secado primario	SPT	SS
Temperatura de fluido	T	
Rampa de calefacción	Rc	
Presión de cámara	P	
Tiempo de secado secundario	SSt	

Esto indica que **todos** los puntos de consigna suministrados al equipo son críticos y deben estar correctamente definidos. Existen dos puntos más a tener en cuenta y que serán útiles en la estrategia de control: son el punto final en las etapas de SP y de SS. La Figura 14.16 esquematiza las interdependencias en el proceso QbD y nos es útil para identificar la actividad completa del proceso:

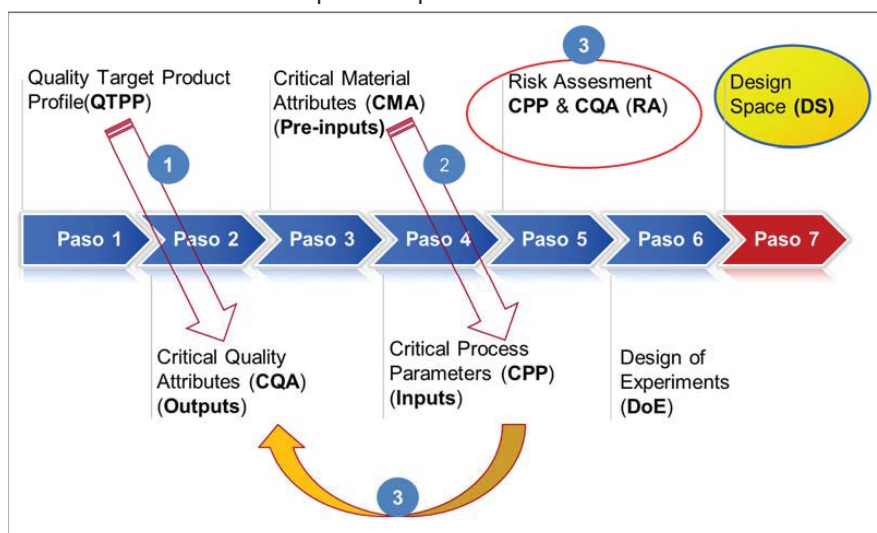


Figura 14.16. Enfoque primario de QbD

Así descrito y aprovechando los términos anglosajones podemos subrayar que los CQA se obtienen del QTPP (1), los CPP de los CMA (3) y que el análisis de riesgos (3) estudia la afectación de los CPP del proceso en los CQA del producto. Finalmente se plantea el diseño de experimentos (DoE: *Design of Experiments*) y la definición del espacio de diseño (DS: *Design Space*).

4.2.5. Análisis de riesgos

De tener espacio suficiente este epígrafe podría recoger de forma adecuada los problemas (riesgos) tecnológicos que dan nombre al capítulo. Sin embargo un análisis formal ocuparía mucho más espacio del que los editores tienen pensado. Cualquier

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

aproximación de análisis de riesgos (RA: *Risk Assessment*) acabaría llevándonos a un análisis modal de fallos efectos (FMEA) que considerara los riesgos de seguridad y eficacia del producto obtenido por esta tecnología. Sobre esto se construiría el correspondiente plan de medidas de reducción, contención y/o eliminación del riesgo que redujera la puntuación de situación de riesgo.

Como primera aproximación valga considerar el análisis de problemas potenciales (APP) descrito en la tabla siguiente, no exhaustivo (TR: Tiempo de reconstitución):

Etapa	Problemas Potenciales		CQA afectado	CPP afectado	Causas Posibles
CONGELACIÓN	1	Producto no listo para la sublimación, hay fusión,	Aspecto, TR	T	Insuficiente T de congelación
	2	Algunos viales presentan los problemas de (1), otros son correctos	Aspecto, TR	t	Insuficiente t de congelación (no se alcanza el <i>End Point</i>)
SECADO PRIMARIO	3	Colapso; difícil reconstitución; partículas; sustancias de degradación;	Aspecto, TR, Impurezas	P	P en cámara superior a P equivalente a T_{co}
	4	Fusión; partículas; sustancias de degradación	Aspecto, TR, Impurezas	T	T fluido superior a la necesaria para el cambio de estado
	5	Humedad elevada; sustancias de degradación	Humedad, Impurezas	t	t de SP incompleto (no se alcanza el <i>End Point</i>)
	6	Tiempo de sublimación muy largo	General (No CQA)	T, P	Falta de control térmico de la etapa (se puede subir la T reduciendo la P en cámara)
SECADO SECUNDARIO	7	Sustancias de degradación OOS	Impurezas	T	T de SS demasiado alta, o durante demasiado t
	8	Humedad elevada	Humedad	t	t de SS incompleto (no se alcanza el <i>End Point</i>)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Etapa	Problemas Potenciales		CQA afectado	CPP afectado	Causas Posibles
9	Contracción de pastilla con el tiempo		Humedad (tiempo de caducidad) Impurezas	NA	Peso de pastilla <100 mg; conviene cerrar en atmósfera de gas inerte.

Vemos algunos problemas propios que pueden aparecer y sus causas (en la última columna de la tabla). Lo importante es el CQA afectado y la variabilidad en el CPP que puede provocar la afectación.

4.2.6. Diseño de experimentos

La teoría de diseño de experimentos (DoE: *Design of Experiments*) permite analizar factores que influyen en la bondad del proceso; pruebas racionales de dichos factores a diferentes niveles nos permiten obtener resultados cuyo análisis indicará la mejor definición de parámetros de proceso, en el intervalo establecido.

Existen diferentes criterios de aplicación, dada la brevedad de este capítulo para abordar estos temas, indicaremos 2 ejemplos simples focalizados en el objetivo que nos ocupa.

Es evidente que sin un DoE robusto los resultados no son concluyentes y pueden aparecer sorpresas. El DoE se basa en el análisis previo de riesgos llevando a situaciones límite los CPP y evaluando los resultados analíticos de los CQA. Cabe decir que si las metodías analíticas no están correctamente validadas los resultados no serán concluyentes.

Un primer enfoque se basa en la realización de un DoE “no formal” cuyo objetivo es establecer las fronteras del espacio de diseño y, por tanto, a partir de qué niveles, en los CPP, el proceso entraría en un riesgo inaceptable. La tabla siguiente muestra un enfoque de DoE “no formal” en el que se pretende establecer la zona límite:

Parámetros de proceso	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
Temperatura Crítica (CT) [°C]	-25	-30	-35	-40	-45
Presión correspondiente (PVS) -Pirani- [mbar]	9.7×10^{-1}	5.8×10^{-1}	3.4×10^{-1}	2.0×10^{-1}	1.1×10^{-1}
Consignas en el equipo					
Temperatura de pisos [°C]	-5	-10	-15	-20	-25
Tiempo de SP [horas]	18	22	26	30	34
Presión de cámara -Pirani- [mbar]	4.8×10^{-1}	2.9×10^{-1}	1.7×10^{-1}	1.1×10^{-1}	4.5×10^{-2}
Tiempo total de proceso [horas]	34	38	42	46	50

En este caso la TC es la T_{co} que no debe sobrepasarse en el frente de sublimación. En el producto en cuestión la TC establecida mediante microscopio y CDB está alrededor de -35 °C, por lo que las consideraciones efectuadas se establecen desde un ciclo agresivo (Ciclo 1) hasta un ciclo conservador (Ciclo 5). La presión de cámara, en las consignas, se establece al 50% de la TC considerada por razones de seguridad; la

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

temperatura se incrementa, a medida que lo hace la presión para forzar las condiciones de riesgo; finalmente el tiempo se establece en cada ciclo en función de los puntos finales de proceso determinados en el equipo.

Los resultados obtenidos, a efectos de riesgo del ciclo se muestran en la tabla siguiente; se consideran solo algunos CQA, representativos a priori de la bondad del ciclo.

CQA obtenidos					
Atributo de Calidad	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5
Aspecto	Inaceptable	Pobre	Aceptable	Correcto	Correcto
RMC (Hr) [%]	7.16	5.13	3.08	1.92	1.82
Tiempo de reconstitución	No	Parcial	45	30	30

Considerando que los valores límite de Hr (Humedad relativa) en las especificaciones de producto deben ser < 4%, y que el tiempo de reconstitución debe ser < 60 segundos, se concluye que los ciclos 1 y 2 estarán claramente fuera del espacio de diseño y no serán aprovechables.

Una vez hecha esta primera aproximación se puede abordar un DoE formal (en este caso un diseño *D-óptima*) para determinar el impacto de diferentes factores. En este caso se van a considerar 7 factores y dos niveles. El diseño permite seleccionar un número mínimo de experimentos, de los 128 que propondría en total el DoE. Los factores y niveles son los siguientes:

7 Factores con variabilidad (2 niveles)						
Congelación Tiempo	SP (I&II) Presión	SP I Temperatura	SP I Tiempo	SP II Temperatura	SP II Tiempo	SS Tiempo
7 h	0,170 mbar	-15 °C	30 h	+40 °C	10 h	20 h
3 h	0,045 mbar	-25 °C	20 h	+25 °C	5 h	10 h

Los experimentos mínimos significativos propuestos por el DoE son los siguientes:

Ex p	Congelación Tiempo	SP (I&II)	SP I Temp	SP I Tiemp	SP II Temp	SP II Tiemp	SS Tiemp	Tiemp o total
1	7 h	170	-15 °C	20 h	40 °C	10 h	20 h	57
2	7 h	170	-15 °C	20 h	25 °C	5 h	20 h	52
3	7 h	45 µbar	-15 °C	30 h	40 °C	5 h	10 h	52
4	3 h	170	-15 °C	30 h	40 °C	5 h	20 h	58
5	7 h	170	-25 °C	30 h	25 °C	10 h	10 h	47
6	7 h	45 µbar	-25 °C	20 h	40 °C	5 h	20 h	52
7	3 h	45 µbar	-15 °C	20 h	25 °C	10 h	10 h	43
8	3 h	170	-25 °C	20 h	40 °C	5 h	10 h	38
9	3 h	45 µbar	-25 °C	30 h	25 °C	10 h	20 h	63

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Los tiempos totales son los obtenidos en el equipo piloto en la ejecución de los ciclos. Los resultados para los CQA son los siguientes:

Exp	Aspecto	Hr \pm SD (%)	Tr (s)	Impurezas
1	Correcto	1.18 \pm 0.05	20	Dentro
2	Correcto	2.06 \pm 0.14	15	Dentro
3	Correcto	1.24 \pm 0.10	20	Dentro
4	Correcto	1.36 \pm 0.14	20	Dentro
5	Correcto	2.48 \pm 0.38	>60	Dentro
6	Correcto	2.00 \pm 0.32	20	Dentro
7	Correcto	1.51 \pm 0.34	20	Dentro
8	Correcto	2.99 \pm 0.66	20	Dentro
9	Correcto	1.26 \pm 0.12	20	Dentro

En este caso ya se han analizado las impurezas, completando resultados críticos de CQA. Los mejores resultados se obtienen para los experimentos 1, 3, 7 y 9. Siendo el de mejor tiempo el número 7. El espacio de diseño se definiría con los parámetros de los experimentos 1 y 9.

4.2.7. Espacio de diseño (DS)

La Figura 14.17 muestra el espacio de diseño (DS: *Design Space*), propuesto para el ciclo.

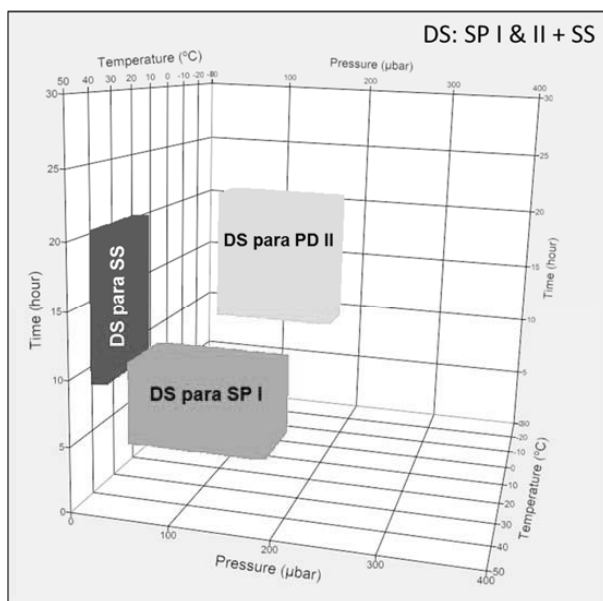


Figura 14.17. Espacio de diseño

Las variaciones de parámetros estudiados que tengan lugar en dicho DS no afectarán a la calidad del producto. Excursiones del ciclo dentro de dicho DS no serán consideradas desviaciones de proceso.

4.2.8. Estrategia de Control

La estrategia de control (CS: *Control Strategy*) consiste en un planificado grupo de controles derivado del conocimiento del producto y del proceso y que asegura el correcto rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con API, excipientes, materiales, componentes, instalación, condiciones operativas del equipo, controles en proceso, especificaciones del producto final, junto con sus métodos asociados, así como la frecuencia de monitorización y control.

La CS garantiza que existe control sobre los elementos cuya variabilidad pueden afectar al proceso. Tal como se describe en la definición de la ICHQ10 copiada en el párrafo anterior son elementos a controlar:

- **La variabilidad de todos los elementos de partida:** así, por ejemplo, pueden dar lugar a variabilidad las características químicas de API y excipientes, dado que los métodos de síntesis, especialmente en biotecnología, no siempre están bajo control absoluto de quién finalmente fabrica el medicamento y a que pequeñas desviaciones en humedad o impurezas pueden alterar la estabilidad del producto. Lo mismo podría suceder en cuanto a defectos en los materiales de envasado. Está claro que algunas propiedades físico-químicas (CMA) en las se ha basado la definición de los CPP (por ejemplo: T_{is} , T_{co}), intrínsecas a la formulación no deberían afectar al proceso más que en su definición inicial y siempre que los CPP se hayan establecido con márgenes de seguridad suficientes.
- **La variabilidad de la instalación y las condiciones operativas del equipo:** solo indicar, a modo de ejemplo, posibles excursiones en el intervalo de señal calibrada de algunas sondas; la duplicidad redundante de algunos controles; las variaciones debidas a la inestabilidad de la temperatura de los circuitos de agua fría que refrigeran los compresores, en instalaciones complejas donde el circuito de agua alimenta a multitud de equipos y puede trabajar en los valores altos o bajos del intervalo de refrigeración.
- **La variabilidad detectada por los controles en proceso:** incluimos aquí las señales de los elementos PAT y la señal de salida que se registra. Nos referimos de forma especial a los sistemas de indicación de punto final de proceso (TDLAS, test de caída de presión, confluencia de sondas Pirani y Baratron, etc.). Cabe decir que un análisis estadístico, de tipo quimiométrico, de dichos registros permite comparar gráficas entre procesos, lote a lote, y establecer el denominado *Golden Batch*, que garantiza un proceso bajo control; véase la referencia Patente WO 2015/078898 A1 "*Process for Controlling the Quality of a Freeze Drying Process*".
- **La variabilidad de los métodos analíticos:** en la actualidad también los métodos analíticos pueden ser desarrollados y aplicados mediante criterios de QbD, reduciendo la posibilidad de error y minimizando la posibilidad de aparición de resultados fuera de especificaciones, fruto de errores analíticos.
- **La frecuencia de monitorización y control:** respecto al proceso en sí mismo hay que establecer una monitorización en continuo de multitud de señales; el análisis estadístico posterior, así como la salida gráfica, puede recoger los

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

datos obtenidos en intervalos que oscilan entre pocos segundos y algunos minutos.

Completan la CS algunos controles en proceso tipo PAT, que permiten medir, en todas y cada una de las señales obtenidas: el aspecto del producto final, su humedad relativa (NIR) y/o el contenido en oxígeno o la presión en la cámara vacía del vial (*headspace*).

5. Escalado

5.1. Lotes de ingeniería

Normalmente los ciclos de liofilización se desarrollan en planta piloto donde los procesos son definidos y probados. Cantidades entre 10 y 200 viales (o más) suelen ser cargados para la realización de las pruebas definidas más arriba. Los resultados obtenidos permiten determinar las posibilidades del ciclo y son el primer paso para definir el espacio de diseño en el que pueden encontrarse los parámetros del ciclo.

Se debe conocer las limitaciones de los estudios en planta piloto que pueden resumirse, como más destacados en los siguientes:

- A. La planta piloto suele estar ubicada en salas donde la carga de producto se realiza en ambiente no clasificado, mientras que, en productos estériles, la carga se realiza en zonas clasificadas (Clase A) donde el número de partículas es muy bajo. Eso significa que, si no se dispone de un flujo laminar en la zona de carga de la planta piloto y/o la solución preparada en viales no se ha dosificado en una cabina de flujo laminar, nos encontraremos con nucleaciones diferentes a las que tienen lugar en la planta industrial.
- B. Las puertas de carga en planta piloto suelen ser de metacrilato, transparentes, por lo que la radiación procedente de la sala afecta al proceso que tiene lugar en la cámara del equipo. Los resultados pueden ser sustancialmente diferentes respecto a lo que sucede en planta industrial.
- C. La geometría de cámara del equipo piloto, su capacidad de evacuación, su capacidad de calefacción y vacío no son las mismas que las de la planta industrial por lo que se deberán tener en consideración las diferencias existentes.

Dado que, además, la presión y la temperatura no son escalables, se puede abordar el escalado de un proceso desde tres perspectivas:

- A. Mediante un estudio de parámetros adimensionales. Resulta complejo.
- B. Ajustando las diferencias en la transferencia de masa y energía entre el equipo piloto y el industrial. Se puede establecer a priori cuáles deberían ser los parámetros en planta industrial: presión, temperatura y tiempo en cada etapa. Requiere conocer correctamente la dinámica de fluidos del proceso; los cálculos son difíciles y muchas veces aproximados.
- C. Partiendo del supuesto que los valores de presión y temperatura establecidos en el equipo piloto son adecuados para el producto, sea cual sea el equipo de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

trabajo y que, por tanto, solo deberá ajustarse el tiempo en el equipo industrial, adecuándolo a los puntos finales de cada etapa. Requiere disponer de algún elemento PAT fiable en el equipo industrial.

Los lotes de ingeniería, al menos uno, son requeridos si se quiere definir correctamente el ciclo industrial. Se deben realizar a escala completa y obligan a un seguimiento exhaustivo del proceso, así como a un análisis exhaustivo de muestras que permitan determinar si la variabilidad del resultado está bajo control. Los lotes industriales suelen durar más tiempo que los pilotos, a igualdad de presión y temperatura de trabajo. Se debe conocer muy bien a priori la capacidad de evacuación, el ratio de sublimación y la capacidad de condensación del equipo industrial. Esto obliga a una adecuada cualificación del equipo industrial.

5.2. Cualificación de equipos

No podemos describir aquí en detalle todo el proceso de cualificación de un liofilizador, pero señalaremos algunos aspectos críticos cuya cualificación reducirá la incidencia de errores durante los procesos de rutina:

- Los pisos o bandejas deben ser completamente planos y paralelos entre sí.
- Todos los elementos, sean fijos o móviles, deben ser completamente estancos.
- Se debe conocer la capacidad de frío de cámara y condensador: temperatura mínima alcanzable y velocidad, tanto de enfriamiento como de calefacción (en cámara). La uniformidad de temperatura se debe probar en las bandejas a diferentes grados de vacío.
- Se debe conocer la capacidad de condensación del serpentín del condensador en kg/h al menos a un valor de temperatura en cámara. Recordemos que la fuerza de arrastre del vapor de agua sublimado depende, fundamentalmente, de la diferencia de temperatura entre cámara y condensador.
- Se debe probar la capacidad de condensación de hielo en kg del condensador. Normalmente los equipos cumplen la capacidad nominal descrita por el fabricante, pero la capacidad máxima suele ser mayor que la indicada por el mismo. La capacidad nominal es aquella superada la cual la capacidad de condensación disminuye; esto es lógico si se considera que el serpentín del condensador, por donde circula el fluido refrigerante, se va alejando del vapor a medida que el hielo se va depositando y por tanto su eficiencia condensadora disminuye.

Hemos indicado solo elementos que afectan directamente a la transferencia de masa y energía. Un dossier completo de cualificación requiere multitud de comprobaciones en fase de IQ, multitud de pruebas en OQ y ciertas pruebas básicas en PQ.

Es recomendable incluir en PQ la liofilización de un proceso bien conocido (solución de manitol al 5%, por ejemplo). Por razones de todos conocidas es preceptiva la realización de al menos tres ciclos de simulación de proceso mediante el conocido ensayo de *media fill*.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Se debe considerar que los *media fill* (simulación de proceso estéril) se deben realizar a presiones no superiores a 500 mbar para evitar la ebullición del medio, el cual no puede congelarse debido a que podría afectar a la supervivencia de los posibles organismos. Considerando dicha presión, la cámara debe estar aislada y el vacío se genera mediante la bomba de anillo líquido de la cámara (cuyo propósito principal es ayudar a secarla). Se ha discutido mucho cuánto tiempo debe permanecer el medio en la cámara; algunas inspecciones hablan de que el tiempo debería ser equivalente al de un proceso normal de producción, sin embargo, en nuestra opinión y dado el poco grado de vacío, tiempos tan largos no ayudan a determinar las condiciones asépticas de la cámara por lo que afecta a posibles microfugas; en cambio, la realización de 2 o 3 pulsos de vacío provoca turbulencias que sí pueden remover microorganismos acantonados. El tiempo de simulación, por tanto, debería ajustarse a la realización de dichos pulsos de vacío (no más de 4 o 5 horas).

La estanqueidad es uno de los problemas graves que pueden afectar al proceso. Hay que considerar que los equipos están sometidos a presiones que oscilan entre 2-3 bar y $10E-06$ bar, por tanto hay hasta 6 órdenes de magnitud en el intervalo presión-vacío. Las pruebas de estanqueidad deben realizarse con una frecuencia establecida, especialmente después de ciclos de esterilización, actuaciones de mantenimiento, modificaciones, etc. El ensayo de fugas debe realizarse con el equipo lo más seco posible, de lo contrario se manifiesta el fenómeno de fuga aparente, debido al incremento de presión que provoca la presión de agua al someter el equipo a alto vacío. Esta consideración es de especial importancia en la aplicación del test de subida de presión (PRT: *Pressure Rise Test*), que se utiliza como indicador de fin de proceso al final del SS. Por otra parte, fugas en el circuito de fluido termorregulador (aceite de silicona), pueden provocar contaminaciones indeseables del producto.

5.3. Validación del proceso

El concepto de "Validación" alcanza un nuevo enfoque desde la publicación en 2011 de la Guidance de la FDA: "*Process Validation: General Principles and Practices*", que modifica la anterior guía de 1987. La clave de la nueva guía se basa en el concepto de cualificación del rendimiento de proceso (PPQ: *Process Performance Qualification*); el concepto engloba las instalaciones, servicios y equipos (cada uno de ellos cualificado) y el personal convenientemente formado, con el proceso de fabricación, procedimientos de control y componentes, para producir lotes comerciales. Un exitoso PPQ confirmará el diseño del proceso y demostrará que el proceso de fabricación se desarrolla tal como se esperaba.

El criterio básico de PPQ se basa en el análisis de la estabilidad del proceso y de su capacidad, siendo por tanto necesario un análisis, en diferentes lotes, de los resultados (de análisis y de proceso) obtenidos para demostrar que su variabilidad está en el intervalo de seguridad admitido (con un determinado nivel de confianza estadístico) y que no experimenta tendencias (está "centrado"). Dado que no se consigue siempre que todos los parámetros alcancen el nivel de variabilidad deseado al mismo tiempo, es de esperar que se requiera más de tres lotes para conseguir el estatus de validación. Se puede admitir, con resultados dentro de especificaciones en todo el análisis, que tres lotes sean suficientes para comercializar el producto, pero la "validación" completa no se consigue hasta que todos los factores alcancen el nivel de variabilidad definido y deseado.

Los controles (analíticos y de proceso) se basarán en un cuidadoso análisis de riesgos que prevenga de contingencias plausibles. A modo de ejemplo indicamos la siguiente

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

tabla donde se detallan algunos modos de fallo que pueden suceder durante el proceso de liofilización.

Operación	Función	Modo de fallo	Efecto del fallo	Mitigación	Parámetro de control	Modo de detección
Pre-taponado	Posicionar el tapón en la posición correcta para liofilizar	Incorrecta posición del tapón	Incorrecto secado y pastilla colapsada	Cualificación del pre-taponado durante la dosificación. Sensores de control	Posición del tapón	Posición del tapón mediante sensores, e inspección visual del 100% de los viales
Carga del liofilizador	Transferir el vial lleno, pre-tapado al liofilizador	Salpicaduras de la solución en el cuello del vial	Perdida de hermeticidad debido a residuos entre tapón y cuello del vial con la consiguiente pérdida de esterilidad	Instrucciones al personal para la carga de viales en las bandejas de transporte	Hermeticidad del producto terminado	Test de hermeticidad
Congelación	Conseguir un producto completamente solidificado antes del secado	Fallo del compresor, temperatura de bandejas más alta que la consigna y/o	Congelación incompleta dando un secado incorrecto y afectación en CQAs	Mantenimiento preventivo de compresores, redundancia de compresores	Temperatura de fluido térmico	Sondas de temperatura y seguimiento ciclos durante los lotes de PPQ
		Tiempo menor del necesario para conseguir congelar toda la carga de viales		Monitorizar temperatura de bandejas. Adicionar un margen de tiempo de seguridad para prevenir la pérdida de homogeneidad entre viales	Temperatura de producto y tiempo en esta etapa	
SP	Eliminar por sublimación el agua congelada	Fallo de control del fluido térmico o de la presión de cámara	Colapso del producto con afectación a CQAs	Mantenimiento preventivo del equipo, redundancia en el sistema de vacío, control del proceso por PLC	Temperatura de bandejas, presión de cámara, diferencia entre valores de las dos sondas de vacío (PAT), tiempo	Sondas de temperatura, sondas de vacío, intervención humana en supervisión del proceso y duración de la etapa
		No alcanzar el punto final del SP antes de empezar el SS		Asegurar punto final del SP por herramientas PAT y supervisión humana		

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Operación	Función	Modo de fallo	Efecto del fallo	Mitigación	Parámetro de control	Modo de detección
SS	Eliminar humedad residual por desorción	Secado más corto del necesario para alcanzar el deseado contenido en agua residual en todos los viales	Gran variabilidad en el contenido de agua residual entre viales, llegando a OOS	Experiencia con lotes de escalado	Test de incremento de presión al final del SS	Análisis del contenido de agua residual en el producto terminado
Tapado	Sellar el vial y mantener las condiciones del <i>headspace</i> hasta el capsulado	Fallo en el sistema hidráulico de tapado y/o posición no horizontal de bandejas	Algunos viales parcialmente abiertos, pudiendo entrar humedad antes del capsulado	Mantenimiento preventivo del sistema hidráulico	n/a	Análisis de la humedad residual en los viales
Venteo del liofilizador	Equilibrar la presión dentro de la cámara con la presión de la sala para poder abrir la puerta del liofilizador	No se puede predecir un modo de fallo basado en la experiencia con este equipo	n/a	n/a	n/a	n/a
Descarga del liofilizador	Transferencia de los viales tapados al equipo de capsulado	Apertura parcial del tapón o rotura de viales	Entrada de humedad y, en caso de rotura, contaminación microbiana una vez el producto sale de la zona estéril	Presión parcial negativa dentro de los viales para prevenir <i>pop-up</i> , instrucciones al personal	Hermeticidad del producto y análisis QC	Test de hermeticidad del producto final, inspección visual 100% para defectos en vial y cápsula, estudios de estabilidad
Capsulado	Sellado completo del vial	Ajuste incompleto del formato en la máquina de capsular	Incorrecto capsulado con con integridad del cierre comprometida, afectando CQAs (contenido en agua, impurezas, esterilidad)	Cualificación del equipo, 100% de inspección visual	Inspección visual y hermeticidad	Test de hermeticidad del producto final, inspección visual 100% para defectos en vial y cápsula, estudios de estabilidad

Como se puede apreciar en la tabla, muchos de los fallos que pueden producirse en el proceso son previsible pudiendo prever medidas de mitigación que disminuyan el riesgo de que se produzcan. La estrategia de control (CS) definida en esta PPQ (parámetros de control y modo de detección) se sumará a la CS definida durante el desarrollo completando la seguridad del proceso.

Aunque no entraremos en el número de muestras y la fase del proceso en que se recogen sí cabe decir algo respecto al número de muestras para humedad durante los lotes de ingeniería y validación. Dado que la variabilidad de la humedad afecta a la mayoría de las CQAs del producto final se deben tomar muestras en cada piso del liofilizador y, dentro de cada piso en la parte central y los bordes (laterales y

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

anteroposteriores); esto significa un número de muestras que puede fácilmente alcanzar las 300 unidades; el análisis por Karl Fisher (KF) de tantas muestras es poco eficiente y requiere mucho tiempo por lo que recomendamos la validación del modelo NIR correspondiente frente al método de referencia (KF), para agilizar el proceso. La validación de NIR tampoco es sencilla pero una vez efectuada permitirá también la inspección 100% de los viales del producto final en un equipo de revisión adecuado, completando formalmente la estrategia de control durante la vida útil del producto.

6. Problemas relacionados con los equipos

Hemos dividido el análisis de los problemas en dos grandes grupos: los relacionados con el equipo y los que tienen que ver con la dualidad producto-proceso. Algunos de ellos han sido previa y parcialmente introducidos al analizar las principales características del proceso.

6.1. Transferencia de energía y masa

El mantenimiento de la máxima temperatura aceptable en la zona donde el producto está congelado durante la liofilización es una parte esencial para mantener la velocidad de secado. Pikal ha determinado que un incremento de 1°C en la temperatura puede reducir el tiempo de secado primario hasta en un 13% en algunos casos. El modo predominante para transferir energía al frente de sublimación de un producto que inicia su liofilización es la conducción. Si se observa la Figura 14.18 se puede apreciar que la energía es aportada al frente de sublimación utilizando una placa por la que circula un fluido calefactor a temperatura controlada. El calor es conducido desde dicha placa, a través del material, hasta el frente de sublimación donde esta energía es utilizada para suministrar el calor latente de sublimación.

En este caso el calor debe viajar a través de diferentes materiales y atravesar zonas donde se produce resistencia a la conducción. Estas resistencias térmicas son: el hueco de aire entre la placa y la bandeja, y el hueco de aire entre la bandeja y el vial. El calor es conducido desde la placa al frente de sublimación a través del producto. El vapor de agua escapa a través de la capa de producto seco y se dirige al condensador.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

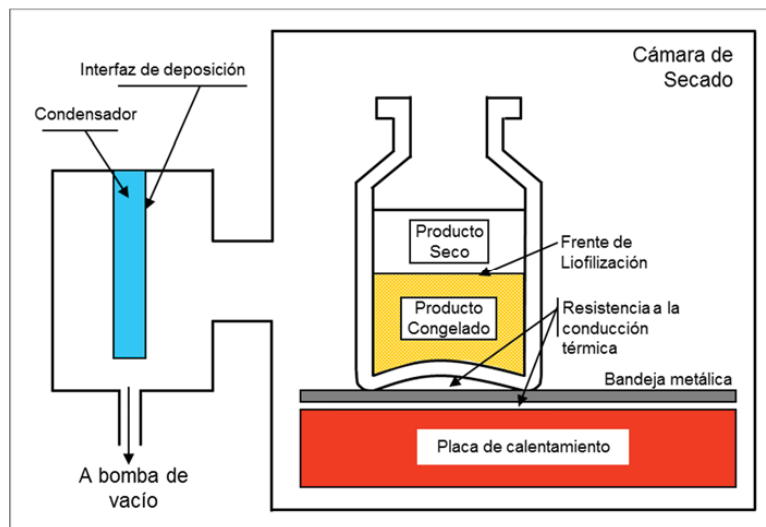


Figura 14.18. Transferencia de energía

En la superficie del condensador el vapor de agua se vuelve a convertir en hielo. El funcionamiento continuo de la bomba de vacío mantiene el flujo de vapor hacia el exterior de la cámara de secado, previniendo así el incremento de la presión de vapor sobre el producto (por la generación de vapor, por incondensables y posibles microfugas). Basándose en la descripción del proceso, hay cuatro mecanismos físicos que deben ser controlados:

1. Flujo de calor al frente de sublimación.
2. Cambio de fase de sólido a vapor (sublimación)
3. Transporte de masa del vapor desde el frente de sublimación al interfaz de deposición.
4. Cambio de fase del vapor a sólido (deposición)
5. Flujo de calor en el interfaz de deposición

De estos mecanismos, los limitantes de la velocidad del proceso son: el flujo de calor al frente de sublimación y el transporte de masa desde el frente de sublimación a la superficie de condensación. El conocimiento de la temperatura, presión y gradiente de concentración de masa son necesarios para maximizar la velocidad de secado. La transferencia de masa y de energía juega un papel importante en el proceso. Uno u otro actúa como mecanismo límite de velocidad durante el secado primario. Cada uno actúa como limitante en diferentes etapas del secado primario.

A menor presión en cámara se aprecia un claro incremento en la resistencia a la transmisión térmica por convección y una disminución en la velocidad de secado. También es obvio que la resistencia térmica más significativa es la resistencia por contacto (debida a *falta de contacto*). En el entorno de baja presión del liofilizador, la resistencia por contacto entre el vial y la bandeja metálica, así como entre la bandeja metálica y la placa calefactada resulta ser dependiente de la presión total del gas en la cámara. Cuando la presión disminuye, el número de moléculas entre las dos superficies se reduce. Esto conduce a una menor conductividad térmica del gas intersticial y por tanto una menor transferencia de calor.

El calor también puede viajar a través del estrato seco hacia el frente de sublimación. La conductividad térmica efectiva del material poroso, con un gas fluyendo a su través, puede ser incrementada por un aumento de la presión del gas en el material. Este efecto puede lograrse aumentando la presión total en la cámara de secado. Sin embargo, el suministro de calor a través del estrato congelado es mucho más efectivo,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

ya que la conductividad térmica de dicho estrato es mucho mayor que la conductividad térmica efectiva del estrato seco.

La tendencia potencial para la conducción de calor es debida a un gradiente de temperatura. Inicialmente, cuando el producto congelado empieza a secarse, hay pequeña resistencia a la transferencia de masa, ya que el estrato seco es pequeño. En este estado, el proceso de sublimación puede desarrollarse muy rápidamente si se aporta una elevada tasa de calor. Sin embargo, dado que la tasa de calor transferido depende de un gradiente de temperatura, esto significa que debe existir un amplio gradiente de temperatura entre la placa y el frente de sublimación. Debido a los límites de temperatura del material, este gradiente no puede ser alcanzado porque necesitaría una amplia superficie de temperatura en el fondo del vial.

Otro problema asociado con el uso de una elevada temperatura inicial es la lenta respuesta de la temperatura de placas. Si la velocidad de sublimación se mantiene en un valor máximo, se necesitará un control rápido y exacto de la transferencia de calor. Esto es debido a que una rápida sublimación incrementa rápidamente el espesor del estrato seco. Al incrementar el espesor del estrato seco, se incrementa la resistencia al flujo de vapor desde el frente de sublimación. Esto reducirá el flujo de masa. Si el flujo de masa disminuye la tasa de calor aportado también debe disminuir para mantener una temperatura constante en el estrato congelado. Si el proceso de sublimación tiene lugar muy rápidamente, la temperatura de las placas necesita descender también muy rápido. Considerando la elevada capacitancia térmica de las placas y la subsiguiente lenta respuesta a los ajustes de temperatura, no se puede obtener una velocidad inicial de sublimación elevada. De hecho, la temperatura de placas se mantiene constante durante el secado primario, siendo inferior a lo necesario al inicio de esta fase del proceso.

Resultados similares han sido obtenidos por otros autores, de hecho se puede observar, en los datos obtenidos en 1995 por Ybema, como, incrementos en la presión de cámara y, por otra parte, reducción de la resistencia térmica entre vial y bandeja (por colocación de un material buen conductor del calor en el hueco entre ambos), permiten incrementar de forma espectacular la velocidad de sublimación.

La transferencia de masa en material poroso, como es el estrato seco del vial en liofilización, es una parte importante del proceso. Se ha determinado que aproximadamente un 90 % de la resistencia al flujo de vapor desde el frente de sublimación hacia el condensador es debida al estrato seco (poroso). La aceleración del proceso de sublimación significa proporcionar condiciones para una rápida transferencia de masa a través del estrato seco.

La transferencia de masa es impedida por tres barreras: el estrato de producto seco, el tapón en el vial pre-tapado, y el camino entre cámara y condensador. La resistencia del producto seco sería el factor de control más importante para la velocidad de secado a una temperatura dada. Ya que la velocidad de congelación influye en el tamaño de los cristales de hielo, el proceso de congelación determinará el tamaño de los poros en el material. Generalmente la resistencia provocada por el estrato seco es menor cuando el tamaño de los poros es mayor.

El agua de adsorción, no congelada, que se elimina en el secado secundario, debe primero difundir desde el interior del material sólido hasta la superficie de los poros, en este lugar el agua experimentará **desorción** desde la superficie. La velocidad de difusión y desorción viene condicionada por la temperatura y el incremento de humedad en el poro.

Una vez liberada, el agua seguirá el mismo camino que en el secado primario desde el material hasta el condensador. Los posibles elementos de control de este mecanismo son:

En cámara:

1. Flujo de calor al sólido
2. Difusión del agua no congelada al interfaz sólido-vapor

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

3. Desorción desde la superficie sólida
4. Difusión a través de los poros del material

En condensador:

5. Cambio de fase de vapor a sólido (deposición)
6. Flujo de calor desde la interfaz de deposición

En la Figura 14.19 se ilustran los procesos limitantes que tienen lugar en el secado secundario. Algunos autores concluyen que los únicos factores limitantes de la velocidad del proceso son la difusión de moléculas desde el interior del sólido hasta el poro y la desorción de las moléculas de agua desde la superficie del sólido. Los mismos autores establecen que el efecto de la presión de cámara en el secado secundario es poco significativo siendo importante, en cambio, el efecto de la temperatura.

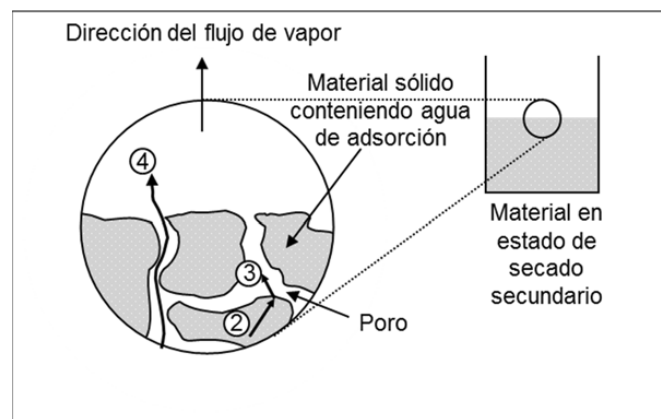


Figura 14.19. Secado secundario. Difusión (2) y desorción (3) son limitantes de la velocidad del proceso

6.2. Geometría

Gracias a la aplicación de dinámica computacional de fluidos (CFD: *Computational Fluid Dynamics*) es posible establecer las diferencias de presión y temperatura en cámara, conducto de comunicación entre cámara y condensador, condensador y, por tanto la eficiencia del ciclo, el flujo de masa e, incluso, las diferencias de presión y temperatura efectivas entre dos liofilizadores; esto último sumamente interesante en el escalado entre planta piloto y equipo industrial.

La definición de un proceso conociendo la influencia de la geometría permite reducir la aparición de comportamientos inesperados. Se debe considerar:

- La presión en la parte central de las bandejas del liofilizador puede ser hasta 0,05 mbar superior que en los bordes de las mismas. Esto afecta a la variabilidad encontrada en la humedad de los viales situados más cerca de las paredes de la cámara. Por tanto el tamaño de bandejas puede inducir mayor variabilidad.
- La temperatura cercana a la posición de la válvula principal es sensiblemente inferior a la que se encuentra en el resto de la cámara, hasta 2°C o superior.
- La distancia inter-bandejas incluye en la dinámica de flujo de vapor hacia el condensador.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- La disposición del conducto principal y sus dimensiones modifican la eficiencia del ciclo.
- El tipo de válvula principal, su disposición en el condensador y el uso de deflectores en el condensador modifican la eficiencia del ciclo.
- Si se utiliza gas inerte para controlar la presión de cámara habrá que considerar la cantidad que se introduce y su distribución en el interior de la cámara, que no se puede considerar como un sistema de mezcla perfecto. La concentración de gas cerca del punto de entrada será la mayor y, en cambio, lejos del punto de entrada puede llegar a ser cero.

Estas consideraciones deben plantearse en la compra de equipos nuevos, en el escalado y en la transferencia entre equipos distintos.

6.3. Problemas asociados al frío

Alteración de la temperatura de bandejas en la **cámara**: puede afectar a cuatro etapas: congelación, preparación del secado, secado primario y secado secundario.

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones que afectarían al producto en cada etapa:

Etapa	Alteración	Consecuencias
Congelación	Fallo en los compresores de frío debido: <ul style="list-style-type: none"> • Fallo eléctrico • Fallo en la válvula de expansión del compresor • Pérdida de gas refrigerante • Fallo en el circuito de refrigeración de compresores 	Producto insuficientemente congelado. Falta de homogeneidad en la congelación del lote. El producto puede hervir o fundir al arrancar el SP.
Preparación del secado	Fallo en los compresores de frío por las mismas causas anteriores.	La temperatura de producto sube por encima de la crítica para que se produzca correctamente la sublimación en el SP.
Secado Primario	No debería afectar al proceso. Normalmente en esta etapa el equipo no suministra frío a la cámara.	Sin consecuencias.
Secado secundario	No debería afectar al proceso. Normalmente en esta etapa el equipo no suministra frío a la cámara.	Sin consecuencias.

Alteración de la temperatura del **condensador** presenta las siguientes consecuencias:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Etapa	Alteración	Consecuencias
Congelación	No debería afectar al proceso. Normalmente en esta etapa el equipo no suministra frío a la cámara.	Sin consecuencias.
Preparación del secado	Fallo en los compresores de frío por las mismas causas anteriores. El condensador no alcanza la temperatura requerida para iniciar correctamente la sublimación.	No se produce suficiente fuerza de arrastre. El producto en cámara funde. Seguridad: impedir el arranque del vacío si el condensador no llega a la temperatura requerida.
Secado Primario	Fallo en los compresores de frío por las mismas causas anteriores. El condensador no alcanza la temperatura requerida para llevar a cabo la sublimación correctamente.	Pérdida de la fuerza de arrastre. El hielo del condensador funde. El producto no sublima por lo que hervirá o fundirá.
Secado secundario	Fallo en los compresores de frío por las mismas causas anteriores. El condensador no alcanza la temperatura requerida para que se produzca la desorción.	Pérdida de la fuerza de arrastre. El hielo del condensador funde. El producto no seca y la humedad residual quedará fuera de especificaciones.

Es evidente que las alteraciones indicadas pueden durar tiempos largos, con las consecuencias indicadas, o tiempos muy cortos. En el caso de micro-paros (segundos) un fallo en el sistema de frío no debería afectar al proceso. Esta última consideración se puede aplicar especialmente contra más resistente sea el producto al proceso de liofilización; con temperaturas críticas (TC) de producto altas (próximas a cero) los micro-paros tienen poca influencia. Si las TC son muy bajas es fácil que se produzcan fusiones o micro-fusiones.

Es conveniente disponer de dos sistemas de seguridad en cuanto a redundancia de equipos:

1. Grupo electrógeno (para sustituir la fuente de alimentación).
2. Refrigeración de compresores por agua de red si falla el circuito general de agua fría.
3. Posibilidad de redirigir la actividad de un compresor de frío del condensador al circuito de fluido térmico de la cámara y de redirigir el compresor de cámara hacia el serpentín del condensador.

Otras seguridades de aplicación, controladas por software, a través del autómatas (PLC) pueden ser:

1. Detener la rampa automática si no se consigue la temperatura de congelación el tiempo deseado.
2. Impedir el arranque de la etapa de sublimación si el condensador no llega a la temperatura requerida.

6.4. Problemas asociados al vacío

Dado que la liofilización es un proceso con una etapa de sublimación y otra de desorción, ambas a baja temperatura, se requiere alto grado de vacío para que el proceso tenga lugar.

Es evidente que fallos eléctricos o un defectuoso mantenimiento del grupo de bombas puede dar lugar a menos vacío alterando las condiciones de sublimación o desorción y dando lugar a un producto fuera de especificaciones.

Problemas más comunes relacionados con el **grupo de bombas**:

1. Contaminación del aceite de las bombas del grupo de vacío: es debido a la migración de agua o disolventes hacia el aceite de las bombas. La función del aceite es conseguir la estanqueidad y su contaminación la perjudica, por lo que el sistema perderá capacidad de vacío.
2. Los fallos eléctricos deben compensarse por redundancia de grupo electrógeno.
3. El fallo general del grupo de bombas se resuelve con un sistema redundante, otro grupo de vacío que entre en funcionamiento si falla el habitual de la máquina.

Los problemas relacionados con la estanqueidad del equipo son debidos a fugas de la instalación. Ya hemos comentado que se debe realizar con una frecuencia establecida un apropiado test de fugas. El test de fugas se debe realizar bajo condiciones de máquina seca, de lo contrario se produce el efecto de "fuga aparente" debido a aumentos de presión por agua residual que evapora en el interior del equipo. Fugas no detectables a simple vista se deben investigar mediante ensayos de estanqueidad incorporando un gas inerte pesado, normalmente Helio, que se introduce en el equipo y cuya detección es posible mediante un detector de helio apropiado.

Si el sistema de fuga controlada funciona mediante la incorporación de gas inerte a pulsos determinados por una consigna de vacío se debe tener especial cuidado en el mantenimiento de la válvula micrométrica que regula su incorporación y el caudal de la misma. Un exceso de caudal puede llevar la presión de la cámara a valores por encima de los permitidos por el producto; un déficit de caudal alarga innecesariamente el proceso.

Las sondas de vacío deben estar convenientemente calibradas.

La pérdida de vacío durante el secado primario llevará a colapso o ebullición del producto dependiendo del grado de vacío que se pierda y del valor de presión que acabe alcanzando la cámara; si no se supera el valor de presión correspondiente a la temperatura crítica el producto no sufrirá alteraciones.

6.5. Problemas asociados al fluido termorregulador

Son básicamente cinco:

1. Pérdida de fluido en el circuito: como el fluido experimenta contracción y expansión durante el proceso de enfriamiento/calentamiento se requiere un vaso de expansión a presión ambiental. Esto conduce a evaporaciones que

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

reducen la cantidad de fluido en el circuito. Se debe tener especial cuidado en que no falte fluido en el circuito comprobando periódicamente los niveles del mismo.

2. Fugas en el circuito: si se producen en el interior de la cámara se producirán contaminaciones indeseables de producto. Un espectrofotómetro de masas cuyo detector se introduzca en la cámara puede determinar la presencia del fluido durante el proceso y avisar de la fuga. Se debe comprobar periódicamente la ausencia de fugas en todo el circuito.
3. Fallo en el sistema de calefacción de fluido: afectará a las etapas de SP y SS. En el secado primario enlentecerá el proceso aunque, si la bomba de recirculación funciona correctamente, se seguirá suministrando algo de energía y la sublimación continuará de forma mucho más lenta. Si el fallo se produce en el secado secundario el proceso (dependiente de temperatura) no finalizará apropiadamente.
4. Fallo en el sistema de recirculación del fluido: la mayoría de los liofilizadores industriales disponen de dos bombas de recirculación. La redundancia, en este caso, soluciona el problema.
5. Problemas en la circulación: por incorporación de aire en el circuito se pueden formar bolsas de aire que dificulten o impidan el flujo en una o varias placas de la cámara. Es efectivo realizar el llenado de fluido mediante vacío para evitar la presencia de aire en el circuito.

6.6. Problemas asociados al sistema de filtración de gases

Tanto para el sistema de fuga controlada por incorporación de gas inerte, como para la aireación del equipo se requiere un sistema de filtración esterilizante de gases. El filtro debe esterilizarse al final de cada ciclo y testarse siempre al final del proceso para comprobar su integridad.

Si falla la integridad del filtro se compromete la esterilidad del producto en el interior de la cámara y se debe rechazar el lote.

6.7. Problemas en el sistema de control

El sistema de control está compuesto básicamente de los siguientes elementos:

1. Instrumental: todas las sondas, del tipo que sea (T, P, detectores, etcétera).
2. Autómata (PLC: *Programmable Logic Controller*): controla el proceso secuencial, recoge la información del proceso (entradas) y envía las acciones de control del mismo (salidas).
3. Software (SCADA: *Supervisory Control and Data Acquisition*): permite controlar y supervisar el proceso industrial. Facilita retroalimentación en tiempo real con los dispositivos de campo (sensores y actuadores), y controla el proceso automáticamente. Provee de toda la información que se genera en el proceso productivo (supervisión, control calidad, control de producción, almacenamiento de datos, etc.) y permite su gestión e intervención.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El instrumental debe estar calibrado y la señal de los detectores, si los hay, convenientemente calibrada y validada para obtener los datos correspondientes a la señal de respuesta. Se recomienda que las sondas en posiciones críticas estén dobladas para prevenir fallos.

Un fallo habitual en el PLC es la pérdida de la memoria ROM, de solo lectura, que almacena los programas para el correcto funcionamiento del sistema (comprobación de puesta en marcha, programa de exploración de la memoria RAM, etc.). Se suele producir a raíz de cortes o micro-cortes de suministro eléctrico.

El fallo de software no es habitual, se relaciona con problemas de suministro eléctrico y/o con fallos en el sistema de comunicación con el autómatas programable. Un test

Parámetros independientes de la formulación relacionados con la carga del liofilizador	Influencia en el producto final
Tamaño de lote	<p>Condicionado por la capacidad del condensador. El volumen de líquido a evacuar debe ser atrapado por el condensador. Volúmenes superiores a la capacidad nominal del condensador se pueden gestionar si se considera un proceso más largo.</p> <p>No es aconsejable cargar el liofilizador con menos viales de lo que su capacidad de bandejas permite. Si se hace se debe valorar qué bandejas quedarán sin viales y las consecuencias en el ciclo.</p>
Integridad del cierre vial-tapón	Fundamental para viales tapados que se descargan del equipo de liofilización y pasan a un equipo de capsulación. El transporte de viales debe mantenerse en condiciones clase A hasta que estén capsulados.
Planaridad del fondo del vial	A mejor planaridad mejor eficiencia del ciclo al aumentar la conductividad térmica. Existen viales en el mercado que son prácticamente planos en su fondo (Easilyo®).
Geometría del cuello del tapón	Debe facilitar la evacuación del vapor sublimado.
Siliconización de tapones	<p>Los tapones mal siliconados provocan problemas en las tolvas de alimentación de los equipos de dosificación: el tapón queda mal insertado y el cierre posterior en el liofilizador provoca deformaciones del equipo, roturas de viales y viales mal tapados.</p> <p>En tapones esterilizados por calor húmedo se puede controlar la silicona residual. En tapones esterilizados por radiación gamma es difícil mantener el grado de siliconización requerido para un correcto pre-tapado.</p>
Esterilidad vial / tapón	Se debe garantizar la esterilidad de ambos elementos.
Contenido en partículas del vial	Se debe garantizar (cualificación) mediante el equipo de lavado, el horno o túnel de despirogenación, las partículas en sala y durante la dosificación, y en el interior del liofilizador.
Contenido en partículas del tapón	El tapón no debe desprender partículas. La integridad del mismo debe venir garantizada por el fabricante.

habitual es el que indica, de forma continua, si existe fallo de comunicación.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Humedad residual del tapón	<p>Los tapones ganan humedad durante el proceso de esterilización por calor húmedo. En pastillas de menos de 100 mg el problema se agrava por la cesión de agua del tapón al producto pudiendo llegar a presentar humedades fuera de especificaciones con el tiempo.</p> <p>Se recomienda el uso de procesos apropiados de secado al final del ciclo de autoclavado.</p> <p>Tapones no teflonados facilitan el paso por difusión de agua al interior del vial; en este caso se recomienda el cierre de viales a una cierta presión para disminuir el gradiente de presión hacia el interior del vial.</p> <p>El proceso de liofilización no seca los tapones.</p>
Volumen dosificado por vial	<p>Para un mismo vial el incremento de volumen aumenta la resistencia de la capa seca a medida que avanza el proceso. Se recomienda que el volumen de llenado no supere un tercio de la altura del vial.</p>

En las instalaciones donde existen dos liofilizadores en una misma zona de dosificación se puede llevar la información que recoge el software de cada equipo al ordenador del equipo contiguo, esta redundancia resuelve el problema de fallo general del software.

La conexión del software a un sistema de alimentación ininterrumpida (SAI) minimiza los problemas de oscilaciones de corriente y micro-cortes.

Cabe indicar la necesidad de políticas de almacenamiento y recuperación de datos, así como la de cumplimiento de la regulación de registro electrónico y firma electrónica si se quiere mantener el sistema en condiciones GMP

7. Problemas relacionados con el proceso

7.1. La dualidad producto-proceso

Si todos los productos tuvieran el mismo perfil de liofilización o todos los equipos fueran iguales se podrían aislar las características de unos u otros para definir los riesgos que llevan a problemas de proceso. Sin embargo cada producto responde a la liofilización de forma distinta y lo hace, al mismo tiempo, también de forma diferente según el equipo de proceso.

De ahí el concepto de dualidad producto-proceso que revisa parámetros independientes del producto (formulación) relacionados con la carga del liofilizador; también revisa parámetros dependientes de proceso relacionados con el ciclo de liofilización.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Los parámetros de proceso que influyen en el ciclo de liofilización son:

Parámetros dependientes de proceso relacionados con el ciclo de liofilización	Influencia en el producto final
Velocidad de congelación del producto	A mayor velocidad de congelación menor tamaño de partículas y menor velocidad de sublimación.
Temperatura de congelación del producto	Depende de la T_{ts} , si no se alcanza se producirán ebulliciones o fusión.
Microestructura de la matriz congelada	Congelación con nucleación homogénea da matrices uniformes que reducen la variabilidad entre viales en el proceso.
Capacidad de transferencia de energía en la bandeja del liofilizador	Depende de la planaridad y del grosor de las bandejas. Los procesos donde el vial está directamente cargado sobre las bandejas del liofilizador cursan con mayor rapidez. Controlar también la planaridad de las bandejas porta viales si se utilizan.
Capacidad de transferencia de energía del vial	Depende del grosor del vidrio y de la planaridad del fondo. Los viales de tubo transfieren mejor que los de molde.
Capacidad de transferencia de masa del producto	Contra más densa mayor es la dificultad de sublimación. Los valores idóneos para la concentración de sólidos en la solución oscilan entre 2 y 20%.
Perfil de temperatura del producto	Productos con TC muy baja dan lugar a procesos lentos ya que deben cursar a presiones y temperaturas bajas.

7.2. Problemas sistemáticos y problemas puntuales




Los problemas sistemáticos, que se repiten ciclo tras ciclo son indicativos de un proceso mal diseñado durante el desarrollo; también son consecuencia de la incapacidad del liofilizador para mantener valores en la frontera de la capacidad del equipo y por tanto son consecuencia de un escalado deficiente.

Los problemas puntuales son causados en general por fallos en el equipo debidos a deficiente mantenimiento, a problemas en los servicios de la instalación (corriente, agua fría, vapor puro, etc.) o a que el equipo está llegando al final de su vida útil.


7.3. Miscelánea de problemas


Los siguientes ejemplos recogen casuística encontrada en diversas situaciones cuyo conocimiento será de mucha utilidad para el lector. Se trata de casos reales que hubo que corregir durante etapas de desarrollo o en transferencias de planta.


Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

<p>Pastilla parcialmente adherida al cristal</p>	<p>Causas y soluciones</p>
	<p>Cuando se utiliza manitol como sustancia de carga se pueden producir pequeñas contracciones durante la congelación. Dicho efecto puede, en algunos puntos, separar la pastilla en mayor o menor medida de las paredes internas del vial, formando una línea de separación irregular, fácilmente observable desde el exterior.</p> <p>Es un problema solo de efecto óptico que no afecta al producto pero que es incontrolable. Su aparición se minimiza utilizando viales con cristal topacio o utilizando viales de molde con cristal más grueso y menos transparente que deforma la visión.</p> <p>Se soluciona con el uso de silicona en el interior de los frascos, también se evita si se congela con tratamiento térmico.</p>
<p>Figura 14.20</p>	
<p>Interior del vial manchado</p>	<p>Causas y soluciones</p>
	<p>Se produce debido a que se moja la pared interna del vial con producto líquido y al liofilizarse queda manchado internamente el vial.</p> <p>Es un problema asociado al equipo de dosificación y/o al sistema de carga. La solución es llenar más lentamente el vial para evitar que el líquido dosificado moje las paredes internas, utilizar jeringas de dosificación anti-goteo apropiadas y dosificar desde el fondo del vial elevando la jeringa durante el tiempo de dosificación. También deben evitarse movimientos bruscos de las bandejas al cargar el liofilizador.</p>
<p>Figura 14.21</p>	
<p>Vial caído y pastilla inclinada</p>	<p>Causas y soluciones</p>
	<p>Si los viales no están apretados en la bandeja, pueden inclinarse (al colocar las sondas de temperatura) y la pastilla se liofiliza inclinada. Tiene el problema de que parte de la masa tiene mayor altura de producto y puede haberse liofilizado incorrectamente quedando hielo en la zona alta.</p> <p>Se debe evitar que esto ocurra colocando los viales apretados. Los viales así liofilizados deben ser rechazados.</p>
<p>Figura 14.22</p>	




Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Masa liofilizada en dos estratos	Causas y soluciones
	<p>Se produce debido a problemas de crio-concentración, a velocidades de congelación diferente (rápida en el fondo y lenta en la capa superior), o a rotura de la masa por descongelación de la superficie de sublimación.</p> <p>Se debe congelar más rápido para evitar crio-concentraciones de la solución. La nucleación inducida puede solucionar el problema al procurar una congelación uniforme. Se debe analizar el motivo de la descongelación superficial si se sospecha de su existencia.</p> <p>Pastillas muy altas en el interior del vial también pueden ser causa del problema si no se proporciona tiempo suficiente durante la etapa de congelación.</p>
<p>Figura 14.23</p>	


Masa liofilizada no consistente	Causas y soluciones
	<p>Ocurre cuando la concentración del producto es muy baja o cuando se ha realizado una congelación lenta en productos que contengan sustancias de carga tipo manitol en baja concentración y con formación de cristales dendríticos poco consistentes.</p> <p>Se debe realizar una congelación con nucleación previa a 2-5°C (<i>soak</i>) o congelar con tratamiento térmico. Si se puede se debe aumentar la concentración de la sustancia de carga.</p>
<p>Figura 14.24</p>	


Pastilla fácilmente despegada	Causas y soluciones
	<p>Cuando la solución a liofilizar posee poca concentración, puede producirse una ligera reducción de la masa liofilizada y ello provoca un fácil desprendimiento de la pastilla de las paredes quedando libre en el vial, pudiéndose romper.</p> <p>Aumentar la concentración de la sustancia de carga para que forme una pastilla consistente.</p>
<p>Figura 14.25</p>	


Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Estrato superior rígido e impermeable	Causas y soluciones
	<p>Este fenómeno se presenta cuando el aporte de frigorías ha sido insuficiente o no se ha alcanzado la temperatura de solidificación total en toda la masa. Al iniciarse la sublimación, la zona superior funde en una capa de muy poco grosor, dando lugar a micro-ebullición, que determina la formación de una capa impermeable o <i>piel</i>, que dificultará el paso de los vapores a su través.</p> <p>También puede ser debido a una excesiva concentración del producto en la capa superior por efecto de la crio-concentración o a una lenta velocidad para efectuar el vacío en cámara</p>
<p>Figura 14.26</p>	
Reducción de la pastilla	Causas y soluciones
	<p>Una vez terminada la liofilización, la pastilla presenta una reducción dentro del vial. Si se da por terminada una operación con excesiva humedad residual, o si se cierran los viales con aire húmedo, se produce una reducción de la pastilla al absorber el producto seco la humedad ambiental.</p> <p>Se debe comprobar que ha terminado correctamente el secado secundario y es aconsejable romper el vacío con nitrógeno seco.</p> <p>La cesión de humedad procedente del tapón, si no está suficientemente seco puede provocar el mismo fenómeno. También la difusión de vapor de agua a través del tapón durante las primeras semanas de almacenamiento.</p>
<p>Figura 14.27</p>	
Levantamiento de la masa	Causas y soluciones
	<p>Se produce por la formación de una capa superior o inferior más concentrada que frena la salida de los vapores; o bien por fusión interna (<i>melting</i>) provocada por un exceso de calor al inicio, sin posibilidad de salida de los vapores del fondo. La presión de los vapores levanta la pastilla. Puede provocarse la rotura del fondo de los viales. Una congelación rápida con cristales pequeños en la base puede provocar la subida de la pastilla. Un mal pretapado puede provocar el mismo efecto.</p> <p>La solución se basa en liofilizar soluciones menos concentradas; evitar la crio-concentración; programar el calor en el inicio del secado primario más lentamente; siliconar el frasco o añadir un 1% de alcohol en la solución para establecer caminos de salida del vapor. Congelar uniformemente por nucleación inducida resuelve el problema.</p>
<p>Figura 14.28</p>	

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos


Colapso	Causas y soluciones
	<p>Se produce en sólidos amorfos, cuando se supera su temperatura de colapso (TC). Se produce un movimiento interno de la fase amorfa sin llegar a descongelarse, provocándose un derrumbamiento de la estructura.</p> <p>Se debe liofilizar durante todo el secado primario (mientras haya hielo en el producto) a una temperatura de producto, inferior a su temperatura de colapso. Es importante durante la sublimación consignar la presión de cámara a un valor cuya temperatura correspondiente esté por debajo de la T_{∞}. Se debe asegurar el punto final de la etapa de secado primario.</p>
<p>Figura 14.29</p>	


Fusión (<i>meltback</i>)	Causas y soluciones
	<p>La figura muestra viales de un mismo lote en los que se ha producido fusión que aparece en diferentes grados.</p> <p>Ocurre cuando se liofiliza con un margen de temperatura de seguridad demasiado estrecho.</p>
<p>Figura 14.30</p>	


Ebullición (<i>puffing</i>)	Causas y soluciones
	<p>Ebullición total del producto (<i>puffing</i>). Se debe a un aporte de calor excesivo que provoca la descongelación espontánea del producto. Debe evitarse a toda costa ya que la salida de producto fuera del vial, además de provocar el rechazo del lote, ensuciará las placas de la cámara. Una pérdida de vacío durante la sublimación puede provocar el mismo efecto. Es un caso típico cuando se producen cortes de corriente.</p> <p>Se debe ajustar un margen adecuado para la presión de cámara y temperatura de fluido en el desarrollo del ciclo. Si la causa es debida a pérdida de vacío por fallo de corriente no hay buenas soluciones.</p>
<p>Figura 14.31</p>	

Ebullición con formación de espuma	Causas y soluciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

	<p>Ebullición total del producto con formación de espuma, debido a que ha quedado el tapón mal colocado, cerrando la salida de los vapores, con lo que se produce un aumento de la presión en el interior del vial y una ebullición violenta del producto con derrame exterior de la masa.</p> <p>Normalmente se produce en los extremos de las bandejas, al cargar la bandeja y tropezar con la placa superior provocando el hundimiento del tapón.</p> <p>Con sistemas de carga automáticos correctamente cualificados no se producirá el problema.</p>
<p>Figura 14.32</p>	

Fondo de la masa liofilizada con una cavidad	Causas y soluciones
	<p>Ocurre cuando el secado primario ha sido dado por terminado y se inicia el secado secundario a temperaturas elevadas, cuando algunos frascos aún tienen hielo en el fondo. Durante el secado secundario, es difícil eliminar el hielo residual. Cuando se da por terminado el proceso, este hielo residual se descongela y moja el producto seco formando cavidades.</p> <p>La solución es alcanzar el punto final del secado primario antes de dar paso al secado secundario. En ocasiones se deberá prolongar el secado primario aumentando el tiempo de seguridad entre primario y secundario.</p>
<p>Figura 14.33</p>	

Rotura de fondos	Causas y soluciones
	<p>Durante la congelación se produce una recristalización, principalmente en productos amorfos. Se produce un aumento del volumen de la pastilla. En caso de excesiva calefacción al inicio, con soluciones concentradas, se produce suficiente presión de los vapores en el fondo del vial que pueden llegar a la rotura del mismo.</p> <p>Se puede solucionar a costa de congelar lentamente para que se formen cristales dendríticos que faciliten la evacuación de los vapores de sublimación o realizar un tratamiento térmico con enfriamiento final lento. El aporte de calor de forma suave al principio facilita la salida del vapor por los laterales del vial. También se pueden utilizar viales de mayor grosor.</p> <p>La aparición de colapso en el centro de la pastilla puede bloquear la salida de los vapores por lo que hay que asegurarse que se trabaja a presión de cámara y temperatura de fluido con suficiente margen de seguridad.</p>
<p>Figura 14.34</p>	

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Pueden producirse muchos y variados problemas durante la aplicación de procesos de liofilización. Es crítico establecer correctos desarrollos basados en los riesgos de producto y en un conocimiento profundo de las características térmicas del mismo. La influencia de cuestiones como la variación de pH al concentrarse el producto durante la congelación o la preservación de estructuras estables en proteínas deben ser contempladas en dichos desarrollos. Por lo demás la liofilización es un ejemplo claro en el que se demuestra que sólo equipos bien cualificados y procesos validados pueden dar lugar a productos estables en el tiempo que mantengan su eficacia durante el periodo de validez.

8. Glosario

API: *Active pharmaceutical Ingredient* (Principio activo farmacéutico)

HDT: Huella dactilar térmica

P: Presión

T: Temperatura

t: Tiempo

T_f, T_m: Temperatura de fusión (*Melting temperature*)

T_{ts}: Temperatura de total solidificación

T_e: Temperatura eutéctica

T_g': Temperatura de transición vítrea (*Glass transition temperature*)

T_{co}: Temperatura de colapso

T_{fs}: Temperatura del frente de sublimación

TC: Temperatura crítica

SVP: *Saturated vapour pressure* (PVS: Presión de vapor saturado)

DSC: *Differential scanning calorimeter* (CDB: Calorimetría diferencial de barrido)

DTA: *Differential thermal analysis* (ATD: Análisis térmico diferencial)

TDLAS: *Tunable diode laser absorption spectroscopy* (Espectroscopía de absorción láser de diodo sintonizable)

NIR: *Near Infrared Spectroscopy* (Espectroscopía del infrarrojo cercano)

FDM: *Freeze drying microscopy* (ML: Microscopía de liofilización)

SP: Secado primario

SS: Secado secundario

URS: *User requirement specifications* (Requisitos de usuario)

FS: *Functional specifications* (Especificaciones funcionales)

CIP: *Cleaning in place* (Limpieza automática)

SIP: *Sterilization in place* (Esterilización automática)

ICH: *International conference of harmonization* (Conferencia internacional de armonización)

QbD: *Quality by Design* (Calidad por el diseño)

PAT: *Process analytical technology* (Tecnología analítica de procesos)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- QTPP:** *Quality target product profile* (Perfil de calidad del producto)
- CMA:** *Critical material attribute* (Atributo crítico de material)
- CQA:** *Critical quality attribute* (Atributo crítico de calidad)
- CPP:** *Critical process parameter* (Parámetro crítico de proceso)
- RA:** *Risk assessment* (Análisis de riesgos)
- FMEA:** Análisis modal de fallos y efectos
- APP:** Análisis de problemas potenciales
- DoE:** *Design of experiments* (Diseño de experimentos)
- OFAT:** *One factor at time* (Un factor cada vez)
- RTRt:** *Real time release testing* (Liberación en tiempo real)
- DS:** *Design space* (Espacio de diseño)
- CS:** *Control strategy* (Estrategia de control)
- Vc:** Velocidad de congelación
- Ct:** Tempo de congelación
- Rc:** Rampa de calefacción
- SPT:** Tiempo de secado primario
- SSt:** Tiempo de secado secundario
- TR:** Tiempo de reconstitución
- RMC:** *Residual moisture content* (Contenido en humedad residual)
- OOS:** Out of specifications (Fuera de especificaciones)
- PRT:** *Pressure rise test* (Test de subida de presión)
- PPQ:** *Process performance qualification* (Cualificación del rendimiento del proceso)
- KF:** Karl Fisher test (de humedad)
- CFD:** *Computational fluid dynamics* (Dinámica computacional de fluidos)

9. Bibliografía

- MacKenzie, A. P.: "The Physico-Chemical Basis for the Freeze-Drying Process". *Development of Biological Standards*. 1976. Vol 36. International Symposium on Freeze-Drying of Biological Products, Washington, D.C., pp.51-67.
- Nail, S.L.: "The Effect of Pressure on Heat Transfer in the Freeze-Drying of Parenteral Solutions". *Journal of the Parenteral Drug Association*. 1980, Vol 34, N° 5, pp. 358-368.
- Pikal, M.J.; Roy, M.J.; and Shah, S.: "Mass and Heat Transfer in Vial Freeze-Drying of Pharmaceuticals: Role of the Vial". *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1984, Vol 73, N°9, pp. 1224-1237.
- Pikal, M.J.: "Use of Laboratory Data in Freeze-Drying Process Design: Heat and Mass Transfer Coefficients and the Computer Simulation of Freeze-Drying". *Journal of Parenteral Sciences and Technology*. 1985, Vol 39, N° 3, pp. 115-138.
- Livesey, R. G.; and Rowe, T.G.: "A Discussion of the effect of Chamber Pressure on Heat and Mass Transfer in Freeze-Drying". *Journal of Parenteral Science and Technology*. 1987, Vol 41, N°5, pp. 169-171.
- Pikal, M. J.; Shah, S.: "The Collapse Temperature in Freeze-Drying: Dependence on Measurement Methodology and Rate of Water Removal from the Glassy Phase". *International Journal of Pharmaceutics*. 1990, Vol 62, pp. 165-186.
- Pikal, M.J.; Shah, S.; Roy, M. L.; Putman, R.: "The Secondary Drying Stage of Freeze Drying: Drying Kinetics as a Function of Temperature and Chamber Pressure". *International Journal of Pharmaceutics*. 1990. Vol 60, pp. 203-217.
- Hatley, R. H. M.; Franks, F.: "Applications of DSC in the Development of Improved Freeze-Drying Processes for Labile Biologicals". *Journal of Thermal Analysis*, 1991, Vol 37, pp. 1905-1914.
- FDA. *Guide to Inspections of Lyophilization of Parenterals*. 1993.
- PHSS. *Technical Monograph N° 5. Sterilisation of Freeze-Dryers*. 1994.
- L.A. Gatlin and S.L. Nail, *Bioprocess Technol* 18: 317–367 (1994).
- Eaton, T.: "Leak Testing of Freeze Dryers". *The Parenteral Society (Technical Monograph N° 7)*, 1995.
- Chang BS, Fischer NL. *Development of an Efficient Single-step Freeze-Drying Cycle For Protein Formulations*. *Pharmaceutical Research*, Vol. 12, pp. 831-837. No. 6, 1995.
- PHSS. *Technical Monograph N° 7. Leak testing of Freeze-Dryers*. 1995.
- Ybema, H.; Kolkman-Roodbeen, L. et al.: "Vial Lyophilization: Calculations on Rate Limitation During Primary Drying". 1995. *Pharmaceutical Research*. Vol 12, N° 9, pp. 1260-1263.
- Murgatroyd, K.; Cameron, P.: "Good pharmaceutical freeze-drying practice". Ed. *Informa Healthcare USA, Inc.* ©2007, pp.1-23.
- Carpenter JF, Pikal MJ, Chang BS, Randolph TW. *Rational design of stable lyophilized protein formulations: some practical advice*. *Pharm Res*. 1997; pp. 14:969-975.
- Blond G, et al. *Modeling of the water sucrose state diagram below 0 deg. C*. *Research* 298: 139-145, 1997.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- PHSS. Technical Monograph N° 9. Specification and Validation of Freeze-Dryers. 1997.
- PHSS. Technical Monograph N°10. Introduction to Pharmaceutical Freeze-Drying. 1998.
- Jennings, T. A.: "Lyophilization: Introducción and Basic Principles". Interpharm Press. 1999. pp 93-107.
- Pikal MJ. Lyophilization. In: Dekker M, ed. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 2001; pp. 1299-1326.
- Carpenter, J.F. et al., "Rational Design of Stable Lyophilized Protein Formulations: Theory and Practice" in Rational M.C. Manning, Eds. (Kluwer Academic/Plenum, New York, 2002), pp. 109–133.
- PHSS. Technical Monograph N° 12. Refrigeration in Freeze Dryers. 2003.
- Constantino, H.R.; Pikal M.J.: "Lyophilization of Biopharmaceuticals". Ed. AAPS Press. 2004, pp. 1-39.
- Rey, L; Pikal, M.; Searles, J. "Freeze-Drying/Lyophilization of Pharmaceutical and Biological Products." Ed. Marcel Dekker, Inc. 2004, pp. 63-146.
- FDA. Guidance for Industry: PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance. Sept 2004.
- FDA Report: Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century – A Risk Based Approach. 2004
- Jo, E.: "Determinación experimental de los parámetros para Liofilización en producción Farmacéutica". Tesis doctoral. Facultad de Farmacia, Barcelona. Julio 2005.
- Tang XCM, Nail SL, Pikal MJ. Evaluation of Manometric Temperature Measurement, a Process Analytical Technology Tool for Freeze-drying: Part II Measurement of Dry-layer Resistance. PharmSciTech 2006; 7 (4) Article 93.
- Fonseca F, Passot S, Trelea C. Marin M. Impact of physical properties of bioproducts on formulation and on freeze-drying cycle development. Vienna Congress ISPE, Sept 2006.
- ISO 13408-3:2006. Aseptic processing of health care products Part 3: Lyophilization.
- Jiang G, Akers M, et al. Mechanistic Studies of Glass Vial Breakage for Frozen Formulations I. Vial Breakage Caused by Crystallizable Excipient Mannitol. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 61, No. 6, Nov-Dec 2007.
- Jiang G, Akers M, et al. Mechanistic Studies of Glass Vial Breakage for Frozen Formulations I. Vial Breakage Caused by Amorphous Protein Formulations. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. Vol. 61, No. 6, Nov-Dec 2007.
- PHSS. Technical Monograph N° 13. The Cleaning of Freeze Dryers. 2007.
- PDA. Technical Report N° 22. Process Simulation for Aseptically Filled Products. 2007.
- PHSS. Technical Monograph N° 8. Integrity Testing of Freeze Dryer Inlet Filters. 2008.
- ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development. Aug 2009.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Akers, M.J. "Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing, and Quality". Ed. Informa Healthcare USA, Inc. ©2010, pp.294-310.
- Blue J.T. "Key Considerations for the Successful Lyophilization of Proteins," SP Scientific webcast Aug. 26, 2010, www.spscientific.com/Successful-Lyophilization/, accessed Apr. 3, 2014.
- Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices. FDA. Sept 2011.
- Schmidt, A.H., Stanic, M. Rapid UHPLC Method Development for Omeprazol Analysis in a Quality-by-Design Framework and Transfer to UPLC Using Chromatographic Modelling. LCGC Europe. Sept 2014.
- Jo, E. Nikolic, S. Patente WO 2015/078898 A1: "Process for Controlling the Quality of a Freeze Drying Process". 2016.
- Winter G. "Current Trends and Challenges in Freeze Drying of Biologics". ISL FD, 7th International Conference, Barcelona, July 2015.

Tema 9 .- Problemas en el envase y acondicionamiento de medicamentos

Vicente Pla, Lluís

1.- Introducción.....	399
2.- Problemas más comunes en el envasado.....	400
2.1. En el envasado.	400
2.1.1. Falta de Integridad / estanqueidad del envase-cierre	400
2.1.2 . Contenido incorrecto.....	402
3. Problemas más comunes en el acondicionamiento.....	408
3.1. Problemas con los materiales impresos.....	408
3.2. Problemas con el marcado.....	412
3.3 Problemas con el contenido (del estuche).....	413
4. Resumen	415
5. Ejemplos prácticos.	417
6. Bibliografía.....	421

1.- Introducción

Son muchos los tipos de problemas y defectos que pueden ocurrir en las operaciones de envasado y acondicionamiento de medicamentos; desde la mosca dentro del frasco hasta la caja completamente vacía... Es obvio que no pueden detallarse aquí todas las innumerables posibilidades, sin embargo, para ilustrar el tema, se tratarán a continuación algunas de las incidencias más plausibles.

Las causas que pueden originar estos errores o problemas son extraordinariamente variables y no es posible poder definir las todas a priori, sin embargo a partir de la experiencia adquirida por el autor, se dan algunas ideas.

Igualmente las recomendaciones que se dan para evitar o minimizar estos problemas no pueden abarcar todos las posibles causas y por tanto las que se dan lo son con carácter general.

Todas estas incidencias son casos tomados de la "vida real", algunos de ellos de las Alertas Sanitarias informadas por la Agencia Española de Medicamentos ⁽¹⁾, y que han conllevado en muchos casos la retirada de los correspondientes lotes del mercado.

(1) <http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/home.htm>

En ocasiones los problemas se detectan en la propia planta de fabricación y el producto no sale al mercado, pero en otras muchas ocasiones, el problema se detecta en el mercado. Es por esto que hay que estar muy atento a las posibles reclamaciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

que se reciban pues son las que darán información, muy valiosa, de que puede haber un problema.

Arbitrariamente, se han clasificado los problemas en dos categorías: Envasado y Acondicionamiento.

Si bien es cierto que en muchos casos las operaciones de envasado y acondicionamiento son en continuo (por ejemplo envasado en blíster y estuchado en línea), a efectos prácticos, para facilitar la clasificación de errores, en este trabajo se mantienen estas dos categorías.

Entendemos por envasado, la operación de introducir el producto en el envase primario, (el envase que contiene el producto en contacto directo con él).

En las operaciones de acondicionamiento incluimos en el medicamento todos los materiales del envasado secundario (los que no están en contacto directo con el producto) como cajas, prospectos, etc.

Aunque en muchas ocasiones el etiquetado se produce en la propia fase de envasado, en este estudio, a efectos de posibles problemas, consideraremos el etiquetado como una operación de acondicionamiento.

Los materiales auxiliares de dosificación como cucharitas o pipetas dosificadoras pueden ser material primario (p.ej. cuando va incorporado en el interior del envase en contacto directo con el producto) o material secundario (cuando se incorporan exteriormente). A efectos de este estudio, cuando el dosificador va incorporado al envase se considera en la fase de envasado y cuando es exterior se considera en la fase de acondicionamiento.

2. Problemas más comunes en el envasado

2.1.- En el envasado

2.1.1.- Falta de Integridad / estanqueidad del envase-cierre

Se incluyen en este apartado los problemas y defectos que generan una falta de estanqueidad o integridad del cierre en el envase del producto, lo cual pone en peligro la seguridad del medicamento, por su exposición a los agentes externos.

Estos problemas son:

- contaminación microbiana (especialmente peligroso en productos estériles).
- pérdida de estabilidad físico-química.
- pérdida del producto (suciedad, reclamaciones, etc.).

Ejemplo 1:

ALERTA FARMACÉUTICA Nº: R_21/2015 - Fecha: 29 de mayo de 2015

Producto: XXXXXXXX 2000 mg concentrado para solución para perfusión, 1 vial Descripción del defecto:

Detección (...) de una unidad sin tapón elastómero..

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Ejemplo: 2

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_01/2012 - Fecha :6 de febrero de 2012

Producto: XXXXXXXXXX SOLUCIÓN inyectable, 1 vial de 200 ml.

Descripción del defecto:

Defecto de sellado en la cápsula de algunos viales.

Ejemplo 3:

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_30/2014 - Fecha: 01 de julio de 2014

Producto: XXXXXXXXXX solución para diálisis peritoneal, 2.000 ml (Doble bolsa con conector Luer)

Descripción del defecto:

Detección de fugas en el sellado del puerto de salida de la bolsa.

Normalmente estos defectos se producen por problemas en el momento del cierre del envase.

Algunos ejemplos :

- Formatos inadecuados.
- Operación de tapado / roscado de tapones (fuerza, colocación,...)
- Operación sellado de blisters, sobres, tubos, bolsas...(mordazas: temperatura, tiempo, fuerza...)
- Roturas o grietas (p.ej. ampollas inyectables).
- Materiales defectuosos (unidades defectuosas).

Para evitar o minimizar estos problemas se requieren:

- Piezas 100% correctas.
- Cualificación de los equipos y formatos.
- Estudios de estabilidad y desarrollo (conjunto envase / cierre).
- Verificación en continuo del buen funcionamiento del equipo.
- Mantenimiento preventivo de los equipos y sistemas de cerrado.
- Verificación en continuo del buen funcionamiento - Controles de proceso.
 - Controles de estanqueidad (bolsas, blisters).
 - Control de fugas (inyectables). Vacío al final del ciclo de esterilización.
 - Ensayos de fuerza de roscado- *Torque* (Tapones roscados).
- Atención a los arranques de máquina (paradas, cambios de turno, etc.).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

2.1.2. Contenido incorrecto (sobre el declarado)

El contenido incorrecto suele ser un defecto grave ya que, aparte de ser un incumplimiento de la Autorización de Comercialización, puede afectar a la dosificación del medicamento.

Se consideran las siguientes categorías:

- a) Cantidad incorrecta:
 - peso / volumen.
 - nº de unidades.
- b) Mezclas de productos (*mix-up*).
- c) Producto incorrecto; roturas, cuerpos extraños.
- d) Ausencia de producto o componentes (etiqueta, dosificador incorporado,...).

a) Cantidad incorrecta:

- En Peso / Volumen:

Ejemplo:

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_28/2014 - Fecha: 04 de junio de 2014

Producto: XXXXXX 0,25 mg/ml COLIRIO EN SOLUCIÓN, 1 frasco de 5 ml

Descripción del defecto:

Volumen menor del especificado, en algunas unidades, (...)

Estos problemas en el envasado se pueden producir a causa de:

- Equipos no cualificados / falta de capacidad del equipo para dosificar correctamente.
- Error en la consigna / tolerancias de dosificación.
- Error en el arranque de línea.
- Controles de proceso no-apropiados.
- Paradas no previstas (p.ej. averías).

Para evitar o minimizar estos problemas se requieren:

- Controles de proceso automáticos 100% en línea.
- Revisión de la capacidad del proceso del equipo.
- Procedimientos robustos de arranque de línea, tanto inicial como después de paradas (averías, cambios de turno, etc.).

- En Número de Unidades:

- Envase vacío (sin producto).
- Número incorrecto de unidades:
 - blíster con alvéolos vacíos o con más de una unidad en un alveolo.
(ver ejemplos en foto 1)
 - número incorrecto de unidades de dosificación en un frasco, botella, etc.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

(en más o en menos).

foto 1



Para evitar o minimizar estos problemas:
Envase vacío (sin medicamento):

- Elementos de control 100% de presencia y peso en línea (cámaras de visión artificial, controladoras de peso).
- Verificación en continuo del buen funcionamiento del equipo.
- Control apropiado de las unidades rechazadas en línea.

Número incorrecto de unidades:

- En blíster:
 - Enrasadores y palpadores.
 - Elementos de control 100% de presencia en línea (visión artificial).
 - Verificación en continuo del buen funcionamiento del equipo (alimentación).
 - Control de proceso.
 - Control apropiado de las unidades rechazadas en línea.
 - Atención a los arranques de máquina (paradas, cambios de turno, etc.)
- En frascos, botellas...
 - Calibración. Verificación. Arranque de línea.
 - Verificación en continuo del buen funcionamiento del equipo (conteo de unidades y alimentación).
 - Control de proceso (conteo).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Control apropiado de unidades rechazadas.
- Atención a los arranques de máquina (paradas, cambios de turno, etc.).

b) Mezclas de productos (*mix-up*):

Este problema puede ocurrir mayormente en comprimidos y cápsulas cuando un comprimido o cápsula de otro producto fabricado anteriormente se mezcla con el medicamento.

Se puede poner de manifiesto por el diferente color, forma, marcado, etc.

La causa de este tipo de problemas suelen ser:

- Errores en la limpieza de la maquinaria, elementos auxiliares y envases de trasvase por donde circula, almacena y transporta el producto.

Para evitar o minimizar estos problemas:

- En la etapa de diseño del producto: tener en cuenta diversificar los productos y las distintas dosis con diferentes colores, tamaños, formas y marcas.
- Diseño de la maquinaria, elementos auxiliares y envases de trasvase que sean fáciles de limpiar, sin recovecos, puntos muertos, etc.
- Siempre que sea posible, utilizar elementos auxiliares y envases de trasvase que sean de un solo uso.
En caso de que no puedan ser desechables, utilizar procedimientos de limpieza con agua (para que se arrastren efectivamente o inutilicen los restos de productos anteriores).
- Disponer de procedimientos de limpieza, de todo el equipo, y elementos por donde circule el producto, apropiados para evitar que queden unidades de fabricaciones anteriores. Lavado con disolvente / agua.
- Disponer de procedimientos apropiados de despeje de línea.
- No descartar la posibilidad de que el problema se haya originado en las instalaciones del fabricante (p. ej. cápsulas de gelatina dura).

c) Producto incorrecto; roturas, cuerpos extraños, suciedad:

(ver ejemplos en fotos 2, 3 y 4)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

foto 2: comprimidos rotos.



Un comprimido roto significa riesgo elevado porque afecta, entre otras cosas, a la dosis que toma el paciente.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Ejemplo

ALERTA FARMACÉUTICA Nº: R38 / 2013 - Fecha: 28 de agosto de 2013

Descripción del defecto:

Detección de un objeto metálico en un alveolo de un blíster.

foto 3: objetos metálicos procedentes de una reparación en alveolos del blíster

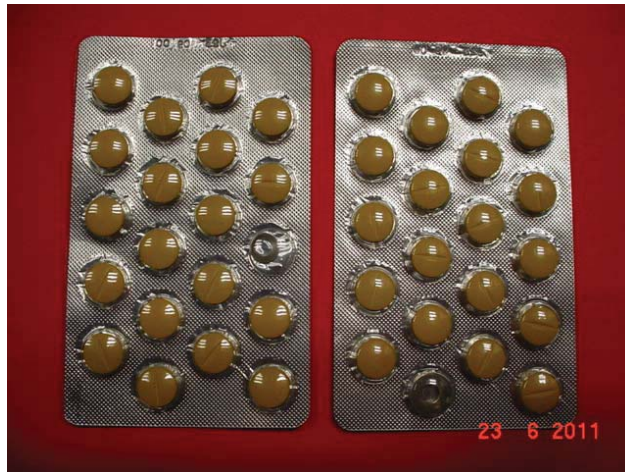


foto 4: insecto incrustado



Para evitar o minimizar estos problemas:

- Evitar que comprimidos rotos, fragmentos, objetos extraños puedan llegar a alimentarse a los envases:
 - Evitar que se produzcan comprimidos rotos. Control de proceso.
 - Eliminación de fragmentos (control de peso automático 100%).
 - Atención a las operaciones de transporte y trasvase.
 - Atención a las operaciones de reparación y mantenimiento.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Zonas limpias de envasado, separadas completamente de las zonas de acondicionamiento.
- Almacenaje de las bobinas de blister bien protegidas (incluidos los sobrantes).
- Sistemas de visión artificial de control 100% en línea durante el envasado del contenido los blisters

La detección de **fragmentos de cristal dentro de ampollas** y viales inyectables es un defecto relativamente frecuente.

Ejemplo

ALERTA FARMACÉUTICA Nº: R13 / 2011 - Fecha: 28 de abril de 2011

Descripción del defecto:

Detección de un trozo de cristal en el interior de un vial inyectable.

Se produce en los procesos de envasado por roturas de algunos envases durante el proceso (limpieza, envase) y cuyos fragmentos van a parar al interior de otros envases.

Para evitar o minimizar estos problemas:

- La resolución completa pasa por evitar estas roturas mediante ajustes de maquinaria apropiados (ajustes de formatos, velocidades, etc.).

Si las roturas son inevitables:

- Sistemas efectivos de limpieza.
- Sistemas para evitar que los fragmentos puedan ir a parar al interior del envase.
- Sistemas de visión artificial de control 100% del contenido de ampollas y viales.

(para más información sobre este tema véase USP Chapter <1207>: Container Closure Integrity Testing)

Hay que tener en cuenta los tres posibles orígenes de la **suciedad** (incluido los insectos incrustados):

- 1- origen en el proveedor, (incluido su transporte hasta el laboratorio).
- 2- origen en los procesos internos de recepción, muestreo, almacenaje, preparación/
dispensación de órdenes y su transporte interior
- 3 - procesos de envasado y acondicionamiento

En función del origen de la suciedad se deberá actuar con las medidas correctoras apropiadas.

d) Ausencia de producto o componentes:

- falta etiqueta.
- falta dosificador (cuando va incorporado en el envase).

La falta de la etiqueta indicará que la máquina etiquetadora no funciona bien (o que se ha acabado la bobina). Debe realizarse una actuación "ad hoc".

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Sin embargo es importante que este problema se detecte tan pronto como sea posible por tanto es del todo punto conveniente disponer de un sistema de control 100% de colocación (correcta) de la etiqueta y/o rechazo de la unidad defectuosa.

Las causas de la falta de dosificador incorporado (por ejemplo gotero) indicaría que el sistema de inserción no funciona correctamente o que se acabó el material de la tolva.

Igualmente es importante que este problema se detecte tan pronto como sea posible por tanto es del todo punto conveniente disponer de un sistema de control 100% de colocación del material y/o rechazo de la unidad defectuosa.

3. Problemas más comunes en el acondicionamiento

Los problemas más comunes se pueden producir:

- a) En el Etiquetado:
 - material incorrecto.
 - mezclas.
 - marcado incorrecto.

- b) En el Cartonaje:
 - material incorrecto.
 - mezclas.
 - marcado incorrecto.

- c) En el Contenido (del estuche):
 - material incorrecto.
 - mezclas.
 - ausencia de componentes.
 - estuche vacío.

A efectos prácticos los clasificaremos como:

- i. Problemas con los materiales impresos.
- ii. Problemas con el marcado.
- iii. Problemas con el contenido (del estuche).

3.1. Problemas con los MATERIALES IMPRESOS

Este es uno de los problemas más frecuente y que, a su vez, genera la mayor parte de las retiradas de lotes del mercado es por este tipo de errores.

Los problemas con los materiales impresos dan como resultado que se utilice un texto INCORRECTO en el etiquetado, en la información del medicamento: etiqueta, prospecto o cartonaje.

La gravedad de este problema puede ser muy variada, desde defectos sin riesgo para el paciente (p.ej., tonos de color diferentes), a información incorrecta con grave riesgo para el paciente (mala dosificación, efectos adversos sin notificar, etc.). Véanse a continuación, varios ejemplos que ilustran estas diferentes gravedades del problema.

El texto incorrecto puede producirse por:

- a) Texto original incorrecto (no se ajusta al texto aprobado por la Agencia)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

EJEMPLO 1

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_04/2015 - Fecha: 17 de febrero de 2015

Descripción del defecto:

Detección de un error en uno de los excipientes que figura en el envase. Donde dice Color Ponceau 4R (E-124) debe decir Tartrazina (E-102). La información incluida en el prospecto y ficha técnica es correcta.

EJEMPLO 2

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_02/2013 - Fecha: 16 de enero de 2013

Descripción del defecto:

Error en la composición; donde dice: "Dextrometorfano hidrocloreuro" debe decir "Dextrometorfano hidrobromuro"

EJEMPLO 3

ALERTA FARMACÉUTICA Nº alerta: R_08/2014 - Fecha: 13 de febrero de 2014

Descripción del defecto:

Error en el prospecto (apartado 3. Cómo tomar XXXXXXXXXX), de manera que donde dice: "Si usted es un paciente de edad avanzada o sufre alguna enfermedad del riñón o del hígado se recomienda iniciar la terapia con un máximo de 4 comprimidos al día (50 mg)."

debe decir: "Si usted es un paciente de edad avanzada o sufre alguna enfermedad del riñón o del hígado se recomienda iniciar la terapia con un máximo de 2 comprimidos al día (50 mg)."

EJEMPLO 4

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_08/2013 - Fecha: 04 de marzo de 2013

Producto: Anticonceptivo oral

Descripción del defecto:

Error en el prospecto, apartado "Si olvida tomar uno o más comprimidos, si se retrasa más de 12 horas";

donde dice: "... no está protegida contra el embarazo. Siga tomando sus comprimidos como siempre, pero no debe utilizar un método extra, como el preservativo, durante los 7 días siguientes."

debe decir: "... no está protegida contra el embarazo. Siga tomando sus comprimidos como siempre, pero debe utilizar un método extra, como el preservativo, durante los 7 días siguientes."

b) Impresión incorrecta (en origen), Errores tipográficos.

EJEMPLO

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_01/2013 - Fecha: 11 de enero de 2013

Descripción del defecto:

Error en la dosis en el prospecto; donde dice

"tomar 1 2 comprimidos al día" debe decir

" tomar 1 ó 2 comprimidos al día"

Este tipo de problemas - texto incorrecto a) y b) - suelen ser originados por que se utilizan pruebas de imprenta con textos incorrectos debido a:

- Pruebas de imprenta no bien transcritas (reprografía) y no bien revisadas.
- Versiones antiguas o no-aprobadas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Para evitar o minimizar estos problemas:

- Es muy importante que el fabricante haya sido auditado y convenientemente cualificado.
- El impresor debe utilizar sistemas apropiados de transcripción del original.
- El impresor debe retener como válida únicamente la última versión aprobada por el cliente.
- Deben establecerse procedimientos apropiados para la aprobación previa de pruebas de imprenta con la última versión actualizada. Estas pruebas de imprenta deberán ser convenientemente revisadas e identificadas por un sistemas establecidos de códigos (versiones o referencias y, en su caso, códigos ópticos). Debería haber departamentos especializados en estas tareas: departamentos de *art-work*.
- El procedimiento interno (del cliente) para la aprobación de las nuevas versiones debe estar ligado al control de cambios y aceptado por todas las partes involucradas (incluyendo *Regulatory*).

Cuando la impresión se realiza en el propio proceso de fabricación, deben establecerse procedimientos de doble control que aseguren que el texto es el correcto tanto en el arranque como durante el proceso, en especial cuando haya paros, interrupciones, cambios de turno, etc.

c) Mezclas de materiales diferentes

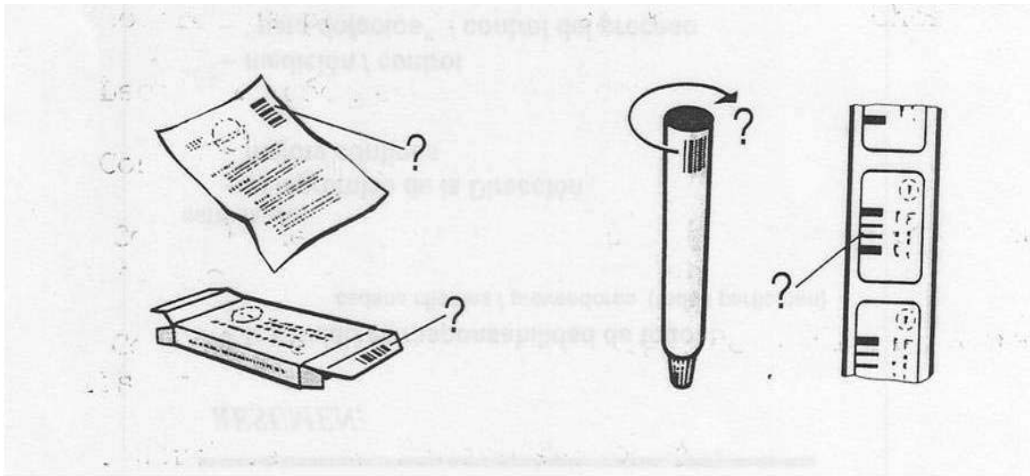
Este tipo de mezclas puede producirse tanto en origen (el fabricante) como en el propio proceso de almacenaje, preparación y utilización.

Para evitar o minimizar estos problemas:

- Es muy importante que el fabricante haya sido auditado y convenientemente cualificado.
- Deben establecerse procedimientos para el control de recepción de la mercancía antes de su ingreso en el inventario de almacén (tanto desde el fabricante como en el reingreso en el inventario de sobrantes de fábrica).
- Debe prestarse una atención muy especial (doble chequeo)
 - al despeje de línea.
 - a la preparación de los materiales.
- Es muy conveniente que los materiales puedan controlarse automáticamente al 100% en línea mediante sistemas ópticos (p.ej., códigos de barras).véase *figura 1*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Figura 1



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

d) Mezcla de referencias o versiones del mismo material:

EJEMPLO :

ALERTA FARMACÉUTICA Nº: R_46/2012 - Fecha: 23 de octubre de 2012

Descripción del defecto:

Error en el material de acondicionamiento; texto en alemán en vez de en español

No es habitual que este tipo de mezclas se produzcan en origen (en el impresor) sino más bien en las operaciones posteriores a la recepción en el laboratorio como son:

- Control de recepción y muestreo.
- Preparación de materiales para su utilización en fábrica.
- Devolución de materiales sobrantes de fabricación y reingreso en el inventario.

Cualquier manipulación de los materiales entraña riesgos de integridad y de mezclas, por tanto debe prestarse a estas actividades especial atención y tener procedimientos suficientemente robustos para evitar estas posibles mezclas.

Para evitar o minimizar estos problemas:

- Debe prestarse una atención muy especial (doble chequeo):
 - al despeje de línea.
 - a la preparación de los materiales.
- Debe existir un procedimiento robusto para la devolución de materiales (etiquetado, ingreso en el inventario, etc.) procedentes de:
 - muestreo.
 - sobrantes de fabricación.
- Debe existir un procedimiento robusto para el control de caducidad de referencias y versiones, de materiales obsoletos, rechazos, etc.).

3.2. Problemas con el MERCADO

Las causas que originan errores en el mercado pueden ser de varios tipos:

- a) Error en la adjudicación de lote o caducidad.
- b) Error en la introducción de los datos en el marcador de la línea.
- c) Averías, roturas y cambios en los marcadores durante el proceso.

EJEMPLO 1

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_11/2015 - Fecha: 24 de marzo de 2015

Producto. XXXXXXXXXX 5000 UI/0,5 ml solución inyectable, 6 jeringas precargadas de 0,5 ml.

Descripción del defecto:

Error en la fecha de caducidad que figura en la etiqueta de las jeringas precargadas. La fecha de caducidad que figura en la caja es correcta.

EJEMPLO 2

ALERTA FARMACÉUTICA Nº : R_44/2012 - Fecha: 16 de octubre de 2012

Descripción del defecto:

Ausencia de lote y fecha de caducidad en el estuche de varias unidades.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

EJEMPLO 3

Descripción del defecto:

Ausencia de lote y fecha de caducidad en varios blisters. (ver foto 5)

foto 5



Para evitar o minimizar estos problemas (en función del tipo de error):

- a) Error en la adjudicación de lote o caducidad:
 - disponer de procedimientos robustos para el cálculo (lote y caducidad) y comunicación de la información a fábrica de los datos correctos de la orden.
- b) Error en la introducción de los datos en el marcador de la línea:
 - disponer de procedimientos robustos para la comprobación del ajuste correcto del marcador en el arranque de línea (doble chequeo, comprobación de la primera unidad producida, etc.).
- c) Averías, roturas y cambios en los marcadores durante el proceso:
 - Debe prestarse especial atención y disponer de procedimientos robustos para los arranques de línea tras paros debidos a averías e incidencias (roturas del marcador, falta de tinta, cambios de materiales, etc.).

3.3. Problemas con el CONTENIDO (del estuche)

Pueden ser de varios tipos:

- a) Material incorrecto.
- b) Mezclas (*mix-up*).
- c) Ausencia de componentes (parcial o total).

a) Material incorrecto.

Cuando un elemento utilizado no es el correcto (en todo el lote).

Se produce por la adjudicación de un material incorrecto a la orden de acondicionamiento.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Las causas pueden ser variadas, por ejemplo debido a errores en:

- la fórmula patrón.
- la preparación de materiales.
- el etiquetado de la partida de material (en origen, en la recepción, en la devolución de sobrantes, etc.).
- el arranque de línea.
- etc.

Según sea la fuente del error será la correspondiente medida correctora.

b) Mezclas de productos (mix-up)

Cuando hay diferentes elementos mezclados en diferentes unidades del mismo lote .

EJEMPLO :

ALERTA FARMACÉUTICA N°: R_28/2011 - Fecha: 27 de octubre de 2011

*Producto: Olanzapina XXXXX **15 mg** comprimidos bucodispersables EFG*

Descripción del defecto:

*Presencia de blisters de **10 mg** en algunos envases.*

Es habitual que este tipo de mezclas se produzcan en las operaciones de manipulación. Cualquier manipulación de los materiales entraña riesgos de integridad y de mezclas, por tanto debe prestarse a estas actividades especial atención y tener procedimientos suficientemente robustos para evitar estas posibles mezclas.

Para evitar o minimizar estos problemas:

- Debe prestarse una atención muy especial (doble chequeo) a la limpieza y al despeje de la línea.
- Debe existir un procedimiento robusto para la manipulación y el tratamiento de unidades procedentes de muestreo, sobrantes de fabricación, restos, rechazos, etc.

c) Ausencia de Componentes (parcial o total)

por ejemplo:

- Material impreso: falta de prospecto
- Contenido; Falta uno o más blisters, sobres, etc. Falta el frasco, vial, tubo, etc.
- Materiales para ayuda a la dosificación: jeringas dosificadoras, cucharitas, etc.

Se pueden producir por:

- un problema en la alimentación mecánica o manual del componente.
- por alguna manipulación incorrecta de estuches en la línea (introducción manual de unidades de arranque, de prueba, rechazadas, etc.).

Para evitar o minimizar estos problemas se requieren:

- Controles de proceso en línea para detectar problemas de alimentación mecánica.
- Controles automáticos 100 % en línea:
 - ópticos (prospectos, etiquetas).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- controladoras de peso.
- Procedimientos y ayudas al operario para evitar errores de manipulación.

4.- Resumen

Aunque en las páginas anteriores ya se han dado algunas recomendaciones para evitar o minimizar los problemas en el envase y acondicionamiento de medicamentos, a continuación, a modo de resumen y conclusión de este capítulo se dan algunas pautas generales.

• Validación de Proveedores y Calidad de los Materiales.

La calidad de los materiales a utilizar es un aspecto primordial. Para ello es muy importante la validación de los **proveedores** mediante auditorías GMP inicial y periódicas. Con ellos deberán establecerse **acuerdos de calidad** (calidad concertada con los fabricantes) en cuanto a:

- Las especificaciones de los materiales (dimensiones, espesores, gramajes, porosidad, etc.)
- Los controles y sistemas de inspección a efectuar en origen por el fabricante.
- Las condiciones de entrega (etiquetado y cantidad por bulto, tipo de envase y su protección, etc.).
- Concertar, siempre que sea posible, el muestreo con el fabricante, de modo que las muestras sean tomadas en origen y no sea necesario la manipulación de los bultos.
- La validación de los materiales y su cualificación en las máquinas antes de su industrialización. Esto incluye todas las posiciones de los moldes y pantallas de impresión.
- Control de cambios y su notificación en tiempo y manera, tanto desde origen (fabricante) como desde el laboratorio.
- ...

• Materiales Impresos

Es extremadamente importante la correcta revisión de las pruebas finales de imprenta (*art works*) tanto desde el punto de vista de texto legal, como de especificaciones técnicas (medidas y formatos, códigos ópticos, espacios para marcado, etc.), como de características comerciales (diseño, color, distribución del texto, etc.).

Para los colores se recomienda utilizar tablas de colores estándar (p.ej. códigos Pantone®).

Para evitar errores de textos, es muy importante también que, tanto el laboratorio como el impresor, dispongan de un sistema robusto de control de cambios que vaya ligado a las distintas versiones que se irán originando.

Es bastante común que los materiales impresos se utilicen en bobinas (para etiquetas, laminados e incluso prospectos) de esta manera se evitan algunos problemas (fundamentalmente de mezclas) pero debe prestarse atención a los posibles empalmes internos de estas bobinas.

En caso de las etiquetas en bobinas, es recomendable que sean numeradas (por ejemplo en el dorso), de esta manera se facilita la reconciliación de los materiales (conteo, devolución de sobrantes, etc.).

• Controles de proceso.

Es muy importante establecer adecuados controles de de proceso tanto en el envasado como el acondicionamiento.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Siempre son de preferencia los controles automáticos 100% y en línea; controladoras de peso, contadores, palpadores, cámaras de visión artificial, etc.

Para los materiales impresos, los códigos ópticos son de gran ayuda (ver figura 1).

• **Arranques (y paradas).**

Una de las causas frecuentes que generan problemas es la deficiente puesta a punto de la línea en el arranque (dosificadores mal ajustados, marcadores erróneos, mezclas con materiales o productos de operaciones anteriores, etc.

Por tanto es de especial importancia:

1. **Un correcto despeje (limpieza) de línea:** Debe haber procedimientos de limpieza suficientemente comprobados para evitar que restos de materiales o productos de procesos anteriores puedan incorporarse a procesos posteriores. Esto incluye las líneas de envasado y acondicionamiento y también todos los equipos a de trasvase, bidones, tolvas, utensilios, cargadores, alimentadores, pulmones de acumulación, cubetas, elementos auxiliares, etc.
Siempre que sea posible, se deben utilizar elementos auxiliares y envases de trasvase que sean de un solo uso. En caso de que no puedan ser desechables, utilizar procedimientos de limpieza con agua (que arrastren efectivamente o que inutilicen los restos de productos anteriores).

2. **Un correcto arranque de línea:** deben comprobarse los dosificadores, los marcadores, etc. Es muy conveniente revisar la primera unidad producida para confirmar si todo es correcto y se puede iniciar el proceso a la velocidad industrial.

Esta operación debe realizarse también después de cualquier paro (averías, cambios de bobina, cambios de turno, etc.).

El personal debe estar concienciado sobre el riesgo que entraña no realizar esta operación correctamente.

• **Manipulaciones.**

Otra de las causas frecuentes de problemas en el envasado y acondicionamiento de medicamentos son las manipulaciones, ya sean de los materiales como de los envases y los productos.

Algunos ejemplos:

- Unidades manipuladas procedentes del muestreo de materiales de partida.
- Unidades manipuladas procedentes de muestras de controles de proceso.
- Unidades rechazadas por los sistemas automáticos de control.
- Recuperaciones (re-procesos) procedentes de unidades rechazadas (por ejemplo, unidades procedentes de blisters defectuosos - desblisteadoras).
- Devoluciones de sobrantes a inventario.
- Materiales obsoletos o rechazados.

Para evitar o minimizar este tipo de problemas:

1. Deben realizarse análisis de riesgo-beneficio para evaluar la conveniencia de recuperar estas unidades.
2. Deben disponerse de procedimientos suficientemente robustos para realizar estas operaciones.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

3. El personal debe estar concienciado sobre el riesgo de equivocación al realizar estas operaciones.
4. Se debe prestar especial atención al entorno de estas operaciones; cubetas bien identificadas y de diferentes colores, separaciones físicas, doble control, etc.

- **Maquinaria.**

No es innecesario recalcar que los equipos e instrumentos deben estar cualificados, calibrados y en perfecto estado de mantenimiento (mantenimiento preventivo).

Los estudios de capacidad de los procesos nos indicarán si el equipo o proceso "es capaz", es decir, si se mantiene estable a lo largo del tiempo y está bajo control, o si, por el contrario, requiere de modificaciones.

- **Sistema de medidas correctivas y medidas preventivas (CAPA)**

Aunque se aplique todo lo dicho anteriormente y aún más, indefectiblemente se producirán problemas (lo aseguran las leyes de Murphy), por tanto es de la mayor importancia disponer y utilizar un sistema CAPA efectivo para la resolución de los problemas.

5. Ejemplos prácticos

A continuación se exponen algunos ejemplos de diferentes incidencias, análisis de las causas y las acciones correctivas y preventivas (CAPA) correspondientes.

EJEMPLO # 1

El problema

Se ha recibido una **reclamación** de una oficina de farmacia indicando que un ejemplar estaba vacío (sólo estaba la caja exterior sin prospecto y sin envase). El producto es una crema.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente -> NO
- Riesgo para el negocio -> SI

Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la identificación del problema.

La investigación

- Se ha revisado el historial de reclamaciones y ésta no es la única reclamación recibida al respecto. El año anterior se recibieron otras dos reclamaciones similares también de cremas y todas corresponden a esta misma línea de envasado.
- Comentado el tema con el responsable de fabricación, indica que esta línea es muy antigua y esta incidencia puede ocurrir ocasionalmente cuando concurren determinadas circunstancias mecánicas.
Por tanto, no es posible asegurar al 100% que ninguna unidad vacía pueda producirse.

Acciones correctoras:

Inmediatas:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Informar al personal de Fabricación.
- Sustituir de manera inmediata la unidad defectuosa y pedir excusas a la farmacia.
- ...
- Revisar todas las unidades del inventario para ver el alcance del problema (control de peso 100%).

Definitivas:

Formar un equipo de trabajo para estudiar con más detalle en qué circunstancias mecánicas se produce esta incidencia y la factibilidad de actuar en consecuencia (modificaciones mecánicas, controles adicionales, velocidad de la máquina, etc.).

Acciones preventivas:

Formar un equipo de trabajo para eliminar las causas y/o sus consecuencias de este problema; estudiar las posibles alternativas y las ventajas e inconvenientes de:

- Incluir un sistema de control de peso 100% automático en esta línea.
- Sustituir la línea de envasado por otra más nueva.

EJEMPLO # 2a

El problema

- En la inspección del producto terminado se observa que el **prospecto** no corresponde a la última versión aprobada.
- Se revisa el control de cambios de este material impreso y se comprueba que en la última versión del prospecto aprobada en el apartado de “**Posibles efectos adversos**” se han incluido nuevas advertencias.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente: SI
- Riesgo para el negocio: SI

Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la identificación de la causa.

La investigación

- La nueva versión del prospecto fue aprobada por la Agencia del Medicamento el mes de junio pasado y el lote se ha fabricado durante el mes de octubre siguiente.
- En la Autorización se indica que el nuevo texto “deberá implantarse en las próximas fabricaciones”.

Acciones correctoras:

Inmediatas:

- Informar a Planificación y *Regulatory* de la incidencia.
- Rechazar el lote.
- Reprocesar el lote incluyendo los nuevos prospectos.
- Rechazar el stock de prospectos de versión obsoleta.

...

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Revisar las unidades retenidas de los lotes del inventario para ver el alcance del problema.

Acciones preventivas:

- Revisar el sistema de cambios de materiales impresos.
(obsolescencia de versiones antiguas y aprovisionamiento de nuevas versiones en función de un análisis de riesgos).
- Revisar el circuito de información de la aprobación de nuevos materiales impresos y los plazos a los departamentos implicados
-
- **EJEMPLO # 2b**

El problema

- En la inspección del producto terminado se observa que el **prospecto** no corresponde a la última versión aprobada.
- Se revisa el control de cambios de este material impreso y se comprueba que en la última versión del prospecto aprobada en el apartado de “**Indicaciones**” se han incluido una nueva indicación terapéutica.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente: NO
- Riesgo para el negocio: SI

Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la identificación de la causa.

La investigación

- La nueva versión del prospecto fue aprobada por la Agencia del Medicamento el mes de junio pasado y el lote se ha fabricado durante el mes de setiembre siguiente.
- En la Autorización se indica que el nuevo texto “deberá implantarse en las próximas fabricaciones”.
- El departamento Comercial informa que la campaña para introducir la nueva indicación se ha iniciado y está en curso (folletos informativos, visita a prescriptores, etc.) y que ha acordado con el departamento de Planificación la fabricación de lotes con la nueva indicación a partir del mes de noviembre.
- Planificación confirma que ha planificado lotes con el nuevo prospecto para las fabricaciones de octubre y posteriores.
- *Regulatory* informa que no hay implicaciones regulatorias si el nuevo prospecto se introduce a partir de las fabricaciones de octubre.

Acciones correctoras:

Inmediatas:

- Informar a Planificación y *Regulatory* de la incidencia.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Acciones preventivas:

- Revisar el sistema de cambios de materiales impresos.
(obsolescencia de versiones antiguas y aprovisionamiento de nuevas versiones en función de un análisis de riesgos).
- Revisar el circuito de información de la aprobación de nuevos materiales impresos y los plazos a los departamentos implicados.

NOTA:

Obsérvese como en estos dos ejemplos #2a y #2b el problema es el mismo (utilización de una versión del prospecto obsoleta), también la causas y las medidas correctoras son las mismas, sin embargo el riesgo para el paciente es bien diferente.

EJEMPLO # 3

El problema

Error en la fecha de caducidad en el estuche de varias unidades (ver foto).



Para el mismo lote C174, unas cajas llevan caducidad 06-2010 y otras 06-2011.

La instrucción para la revisión de las muestras terminadas indica que deben tomarse y revisarse muestras del inicio, mitad y final del proceso de estuchado. La revisión indica que los estuches del final llevan caducidad 06-2011.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente: SI
- Riesgo para el negocio: SI

Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la resolución del problema.

La investigación

- Se revisan estas unidades y se comprueba que todos los envases interiores- llevan la misma caducidad 06-2010.
- Se revisa la documentación de proceso y se observa que durante el proceso ha habido una avería en el marcador.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Muy probablemente al reparar el marcador y volver a arrancar el proceso se ha dejado una caducidad errónea (06-2011). Esto explicaría por qué solamente las unidades de la parte final del proceso lleven la caducidad errónea (06-2011).

Acciones correctoras:

Inmediatas:

- Informar al personal de Fabricación de la incidencia.
- Informar a Planificación de la incidencia.
- Rechazar el lote.
- Reprocesar el lote sustituyendo los estuches con caducidad incorrecta.

Acciones preventivas:

- Revisar el procedimiento de arranque tras un paro (averías, cambio de turno, etc.).
- Revisar el procedimiento de reparación (Mantenimiento).
- Formar al personal en estos procedimientos.
-

6.- Bibliografía

- **Todos los ejemplos de incidencias citados son casos de la "vida real"; algunos de ellos tomados de las Alertas Sanitarias informadas por la Agencia Española de Medicamentos ⁽¹⁾, y otros de la experiencia del autor.**
(1) <http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/home.htm>
- **Nota del editor: El autor tiene más 30 años de experiencia en la industria farmacéutica trabajando en los ámbitos de Control de Calidad y Garantía de Calidad.**

Tema 10º.- Problemas analíticos en la fabricación de formas de dosificación, fuera de especificaciones (Out of Specifications)

Ruiz Combalia, Jordi

Introducción	423
1.- Definición y ámbito.....	426
2.- Investigación de OOS.....	427
2.1.- Investigación interna del laboratorio	428
2.2.- Investigación global	430
3.- Decisión	432
4.- CAPA	432
4.1.- Acción correctiva	432
4.2.- Acción preventiva.....	655
5.- Documentación.....	433
5.1.- Procedimiento normalizado de trabajo	655
5.2.- Lista de verificación para investigación interna.....	655
5.3.- Modelo de registro de operaciones.....	656
6.- Ejemplos prácticos.....	656
Ejemplo 1.- Error en el laboratorio.....	656
Ejemplo 2.- Muestreo global y nuevo muestreo.....	657
Ejemplo 3.- Error analítico comprobado	657
Anexo A: Resultados fuera de especificaciones	
Procedimiento normalizado de trabajo para la gestión	657
Anexo B: Lista de verificación de OOS	663
7.- Bibliografía.....	666

Introducción

Cuando detectamos un fallo de proceso, el Departamento de Producción es responsable de localizar la causa, y de tomar las medidas para evitar que se repita en lo sucesivo, de acuerdo a los principios generales de los sistemas de calidad en la industria.

Pero cuando se detecta un resultado analítico erróneo, el procedimiento es mucho más complejo, y la localización de la causa puede ser diversa: provenir de un error en el laboratorio, o poner de manifiesto un error en el proceso de producción.

El error analítico a su vez puede tener diversas causas:

- un método analítico no aplicado correctamente,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- un reactivo en mal estado,
- un instrumento no calibrado o desajustado
- un error del analista,
- un descuido en su formación,
- un aforado mal lavado,
- una sustancia de referencia en mal estado,
- y algunos factores más.

Es por ello que debemos realizar una investigación, para poder establecer si el resultado anómalo se puede asignar a algunas de las causas mencionadas más arriba o, si por el contrario, debemos buscar el fallo en el proceso productivo, en la muestra, o realizar ensayos adicionales.

Realizar ensayos adicionales puede suponer que vamos a obtener datos hasta que los valores cumplan con los rangos estipulados en la especificación presentada a las Autoridades sanitarias.

Esto es lo que ocurrió en Barr Laboratories, una compañía norteamericana fabricante de genéricos: en 1989 fue inspeccionada por la FDA, que emitió un formulario 483 con un número significativo de observaciones generales:

- los procesos de fabricación y limpieza no estaban validados.
- Las desviaciones no se investigaban
- Las revisiones anuales eran incompletas
- No se justificaba la repetición de ensayos analíticos.

En 1991 se produjo una nueva inspección, que cuestionaba 19 productos por:

- Deficiencias en los registros de operaciones de equipos y de las reclamaciones
- Programas de estabilidad
- Control de materias primas
- Procedimientos documentales

La FDA volvió en Febrero de 1992, a las 2 plantas (Northview y Pamona), y emitió un "formulario 483" con 75 y 47 observaciones respectivamente, en:

- Validaciones de proceso
- Investigaciones de desviaciones
- Prácticas de laboratorio

La FDA denunció a Barr, y se vio el caso en el Juzgado de distrito de New Jersey, en Febrero de 1993, presidido por el juez Wolin. Las decisiones más importantes fueron:

- La introducción del concepto "Fuera de especificación" (Out-of-Specification", OOS) que sustituye desde entonces a la descripción de "Fallo de producto".
- Se definen los errores de laboratorio, fallos de los analistas, que se someten a investigaciones completas.
- Aparecen las llamadas investigaciones formales (o generales), que incluyen estudiar el proceso productivo y analítico, hasta localizar la causa primaria del error.
- Las investigaciones deben documentarse y archivarse.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Existen unos plazos para completar la decisión: se recomiendan 30 días. El resultado OOS puede obviarse si se establece claramente un error analítico; en caso contrario, se rechaza el lote.
- La repetición de resultados no puede emplearse para superar los resultados OOS, pero puede ser útil para detectar las causas de error. Es siempre necesario aplicar criterios científicos y debe siempre emplearse la misma muestra.
- La repetición de la toma de muestra no se justifica salvo sospecha de que no sea representativa del lote.
- Promediar resultados no es aconsejable, se debe evitar, pues la combinación de resultados correctos e incorrectos puede producir un dato aceptable, a partir de valores inaceptables.

A partir de esta sentencia le llevó a la FDA cinco años, hasta 1990, publicar un borrador de la Guía sobre Resultados fuera de especificaciones OOS. Hasta ahora, ninguna otra Agencia Oficial ha editado otra guía o consideración sobre el tema. En 2006 aparece el documento definitivo "Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production", que no ha sido modificada y, por lo tanto, permanece vigente. A pesar de que el título se refiere únicamente a productos farmacéuticos, la introducción detalla que debe aplicarse también otras actividades bajo GMP, como:

- API.
- Producto biológico o biotecnológico.
- Producto farmacéutico.
- Materias primas.
- Controles en proceso.
- Liberación de lotes.
- Estudios de estabilidad.
- Estudios de validación (de proceso, de limpieza, analítica, etc.).

Todas estas actividades, según se describe 21 CFR 211.192, requieren de un estudio:

- profundo (completo),
- en plazo (30 días hábiles),
- sin prejuicios o tendencias,
- bien documentado,
- válido científicamente.

Definitivamente no se puede aceptar la práctica de repetir ensayos hasta conseguir un valor aceptable, descartando los valores erróneos obtenidos. Tampoco se puede descartar ningún dato.

Un resultado fuera de especificaciones supone un proceso poco robusto, poco fiable, sea en la producción o en el laboratorio de análisis. Alguna cosa no va bien, y debemos conocer su causa última y tomar medidas para evitar que se pueda repetir en el futuro.

1,- Definición y Ambito

En nuestra tarea diaria acaba de aparecer un resultado analítico anormal, que excede los límites de aceptación correspondientes, fijados en su especificación. A este resultado lo calificamos como fuera de especificación (Out Of Specification, OOS). Se trata de una desviación en los parámetros, rangos o valores que hemos presentado en nuestra documentación regulatoria, ya sea un registro de medicamento o un ASMF/DMF para un ingrediente activo.

Guía UE GMP Parte I

6.35 Deben investigarse los resultados fuera de especificaciones así como cualquier tendencia fuera de lo esperado. Aquellos resultados confirmados como fuera de especificaciones o con tendencia negativa significativamente relevante, que afecten a lotes de producto que se encuentran en el mercado se deben comunicar a las autoridades competentes pertinentes. Debe analizarse el posible impacto en los lotes en el mercado, de acuerdo al capítulo 8 de la presente guía y en consulta con las autoridades competentes pertinentes.

Guía UE GMP Parte II

11.15.- Cualquier resultado fuera de especificaciones debe ser investigado y documentado de acuerdo a un procedimiento. El procedimiento exigirá un análisis de los datos, valoración de si existe un problema significativo, asignación de las acciones correctoras y conclusiones. Cualquier nuevo análisis o muestreo después de un resultado fuera de especificaciones debe hacerse de acuerdo a un procedimiento documentado.

CFR 211.192

“Any unexplained discrepancy of the failure of a batch or any of its contents to meet any of its specifications shall be thoroughly investigated, whether or not the batch has already been distributed.

Tenemos una desviación, un valor que no se corresponde a la práctica habitual y que llama la atención. Si estuviéramos en el proceso productivo, tendríamos desviaciones similares si:

- en API detectamos una temperatura de reacción superior al rango definido, un tiempo de reacción más largo, un pH inferior al requerido, un rendimiento inferior al esperado, etc.

- en medicamentos podría tratarse de un número de unidades inferior al definido en el lote, un peso del comprimido inferior al esperado, un contenido en principio activo superior al definido para la especialidad, un color

de estuche distinto al registrado, etc.

Por ello, y a lo largo de este capítulo, haremos frecuentes paralelismos entre el proceso productivo y el proceso de control analítico.

Toda desviación debe seguir un procedimiento, recogido en las guías de GMP: comunicación, investigación de control y de proceso, cuando sea necesario, decisión y documentación.

La investigación de OOS tiene una complejidad añadida: no sabemos si el resultado obtenido es correcto y la muestra recibida nos indica que el lote tiene una deficiencia,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

o si por el contrario el lote producido es correcto pero hemos cometido algún error al analizarlo.

En resumen:

- el lote presenta una desviación de proceso, y esto ya se ha tratado en los capítulos anteriores de este libro, o
- el lote es correcto y la desviación está en el proceso analítico, desde la toma de muestra hasta la emisión del correspondiente Certificado de análisis.

Los valores de los controles de proceso que determinan el fin de una etapa, los resultados de productos en desarrollo, los valores del programa de estabilidades en el límite de vida útil, entre otros, no se consideran desviaciones, puesto que no se pretende obtener un valor dentro de un rango, o el intervalo no ha sido fijado aún por no existir una especificación para el parámetro.

En el texto que sigue se emplean las siguientes definiciones:

- Valor: dato obtenido de un ensayo.
- Resultado: cifra o calificador a reportar para un ensayo. Puede ser el promedio de varios valores

La presente sección describe cómo afrontar, investigar, resolver, y documentar la investigación de un resultado fuera de especificaciones.

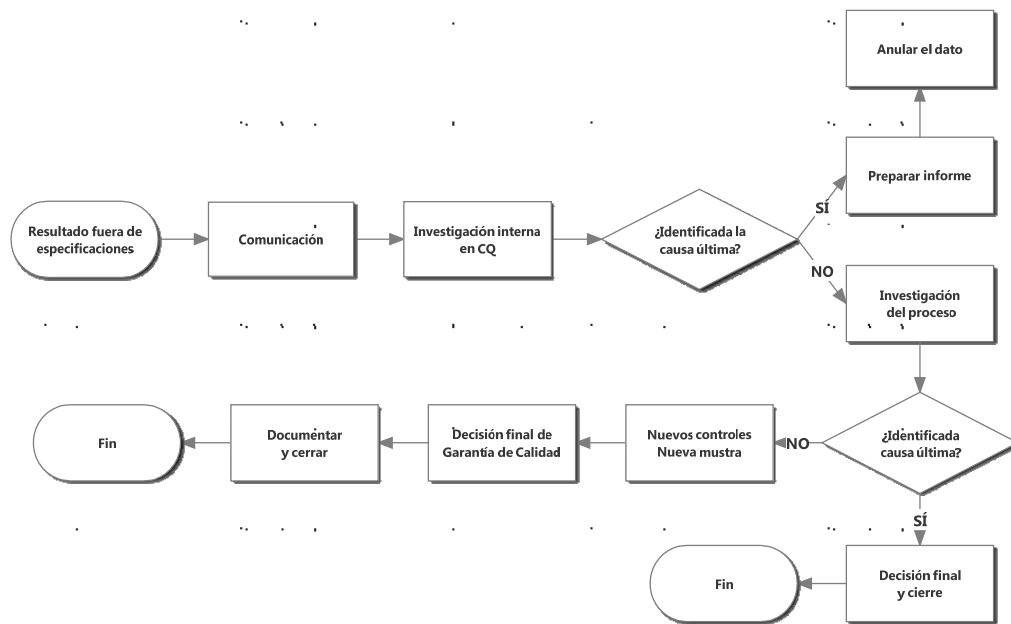
2. Investigación de OOS

Un sistema de gestión de calidad bajo GMP debe incluir un procedimiento normalizado de trabajo, con instrucciones detalladas de la secuencia de actuaciones que deben realizarse para investigar el resultado anómalo, localizar la causa última del mismo, proponer acciones correctivas y preventivas, y documentar las tareas realizadas y la decisión final, que dependerá de Garantía de Calidad o de Dirección Técnica (QA/DT), en la mayoría de organizaciones.

No es aceptable rechazar un dato obtenido. La empresa trabaja bajo un sistema GMP, que incluye:

- Métodos analíticos validados.
- Personal debidamente formado y entrenado.
- Equipos cualificados a su recepción, con el mantenimiento apropiado y las calibraciones pertinentes que aseguran la fiabilidad de los resultados.
- Uso de reactivos, preparados según receta y dentro de su vida útil, bien etiquetados.
- Toma de muestra según procedimiento escrito, específico según el tipo de sustancia a analizar.
- Supervisión estricta y gestión del laboratorio controlada.
- Sustancias patrón y de referencia bien controladas y conservadas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos



En el proceso de localización de la causa principal –también llamada causa remota o causa última- se sigue un esquema que representamos en la figura adjunta:

2.1.- Investigación interna en el laboratorio.

El analista debe parar la realización de un ensayo, notificarlo al supervisor e invalidar un resultado si:

- Hay un error de transcripción.
- Existe un error de cálculo.
- Se observa una transferencia incompleta de muestra o de dilución.
- Existe un equipo mal instalado, mal ajustado o mal programado.

Tan pronto como se detecta un resultado anormal, el analista debe ponerlo en conocimiento del supervisor del laboratorio. Son responsabilidades del analista:

- La selección de los métodos, especificaciones y formularios adecuados a la muestra a analizar.
- La verificación de los cálculos.
- La retención de la muestra y todas las preparaciones.
- Parar el ensayo a la menor sospecha o detección de un error.
- La comunicación del resultado sospechoso en el menor plazo posible a su supervisor.

Existirá un plazo fijo para esta comunicación al supervisor, que figurará en el PNT correspondiente, usualmente no superior a 48 horas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Como principio, no debe eliminarse ninguna preparación hasta que se haya calculado el resultado y este cumpla con la especificación o rango correspondiente para el parámetro en estudio.

El supervisor se asegura que no se eliminado ninguna disolución, reactivo o dilución empleada, y que las preparaciones de muestra y la muestra misma están disponibles, para facilitar cualquier comprobación. Sus responsabilidades son:

- Definir y controlar la gestión de la muestra
- La formación del personal a supervisar
- La recopilación de toda la información y de los documentos pertinentes
- Asegurar el cumplimiento de todos los plazos de la investigación
- Notificar a QA/QP la aparición de un resultado anómalo, y proporcionarle soporte.

El analista y el supervisor conjuntamente emprenden una investigación cuidadosa, que revisa los puntos siguientes:

- Conocimientos, formación y adiestramiento del analista en el método empleado. Comprobar que se ha entendido la determinación a efectuar.
- Datos brutos obtenidos (espectros, cromatogramas, impresiones de pesadas, de valoraciones, etc.). Cotejo de dobles controles (p.ej.: verificación de los registros de la balanza y el dato anotado de la(s) pesada(s), que deben ser coincidentes).
- Repetición de los cálculos, con calculadora manual. Comprobar que las hojas de cálculo para efectuar las operaciones no han sufrido cambios o manipulaciones, voluntarias o no.
- La especificación y una copia de los métodos analíticos validados seguidos, asegurando que están vigentes.
- Comprobación de las diluciones, de su estabilidad, y del material volumétrico empleado (matraces aforados, pipetas de vidrio, pipetas automáticas, probetas, etcétera).
- Los reactivos, disolventes, disoluciones preparadas y sustancias de referencia serán los que se describen en el método analítico, con sus correspondientes etiquetas y caducidades, si es aplicable.
- Examina el registro de operaciones (log-book, LB) de los equipos empleados. Estarán todos cualificados, calibrados y dentro del período estipulado entre operaciones de mantenimiento preventivo.
- Revisión del método analítico, de su estado de validación y de los resultados de ensayo de adecuación del sistema (System Suitability Test, SST).
- Se atenderá a que, en los sistemas que lo empleen, el software no haya sufrido cambios recientes. El estado de cualificación y validación del software empleado, sea de gestión de laboratorio (LIMS) o el propio del instrumento o sistema empleado. Tampoco las hojas de cálculo asociadas a los métodos habrán sufrido cambios, que pudieran necesitar de cálculos adicionales, redondeos no habituales o factores no indicados en las mismas.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

De esta revisión, que se debe efectuar en el plazo establecido, se documentará en una lista todo lo verificado, identificando la causa del error. Así, si se concluye que un equipo no funciona correctamente, se deben efectuar unos ensayos con el patrón adecuado para confirmar la presunción. Todos los datos se documentan, y si se ha detectado la fuente del error, se puede anular el dato. Es necesario completar toda la lista, pues puede existir más de una causa para explicar satisfactoriamente el resultado anómalo. Una lista de verificación completa se incluye en el documento de la OMCL incluido en la bibliografía.

Terminada la revisión se dan dos situaciones: se ha podido localizar una causa analítica para el resultado OOS obtenido, o no se ha hallado el error.

- En el primer caso disponemos de evidencia de que ha habido un fallo o error en la ejecución del ensayo. Se documenta, y se comunica a Garantía de Calidad, aportando la documentación y datos, para que decida el camino a seguir: en general se invalida el dato erróneo.
- Si no se ha detectado una causa en el laboratorio de análisis, podemos sospechar que el resultado arroja un dato cierto, aunque anómalo, del producto. Garantía de Calidad decidirá aplicar una investigación global que incluya, además de nuevos ensayos o nuevas muestras, la revisión del proceso productivo.

2.1.- Investigación global

Comprobado que el dato fuera de especificaciones no deriva de un error analítico, se pasa a una investigación ampliada que comprende la revisión del proceso de producción y la obtención de datos analíticos adicionales, a fin de recabar cualquier evidencia que facilite la toma de decisiones.

Garantía de Calidad/Dirección Técnica designa a un responsable de la investigación global.

2.1.1. Investigación del proceso de fabricación.

El responsable designado la investigación los datos disponibles del proceso productivo:

- Listas de materiales empleados y sus lotes, con los resultados analíticos, las cantidades, los registros y dobles controles de pesada. Atención especial a cualquier material o disolvente recuperado y empleado en el lote.
- Listado de equipos de proceso empleados en la preparación del lote, de su estados de cualificación, de mantenimiento y de las calibraciones de los instrumentos de medida.
- Revisión del registro de producción de un lote (hoja de fabricación, batch record), prestando especial atención a los puntos críticos y sus valores, debiendo estar todos dentro de los rangos establecidos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Cualquier comentario, desviación o incidente reportado por los operarios o supervisores.
- Controles de rendimientos y cantidades obtenidas.
- Condiciones de envasado y etiquetado.

Deben evaluarse las posibles conclusiones, verificando las sospechas. Si esta evaluación en profundidad de la documentación y evidencias del proceso no arroja ninguna pista sobre un posible error en la ejecución, debemos pensar que el resultado erróneo no se debe a un fallo en la tarea productiva.

2.1.2. Investigación ampliada del proceso de control.

Se procede, una vez analizada la tarea analítica, a realizar otras actividades de control que puedan proporcionar pistas o evidencias que nos conduzcan a la causa última del resultado fuera de especificación.

1.1.1.1. Repetición del ensayo de análisis

Se procede a repetir la determinación en otra alícuota de la misma muestra, supuestamente homogénea. Permitiría descartar el funcionamiento defectuoso de un equipo, un error en el manejo de muestra –en la dilución, transferencia, enrase-, un defecto en el material del contenedor –solubilidad parcial, presencia de residuo no previsto, suciedad o vidrio mal lavado, entre otros.

Se recomienda que esta repetición la realice un segundo analista, con material limpio (no emplear las mismas pipetas, aforados, etc.) y, si es posible, en un instrumento equivalente pero que no sea el empleado para obtener el resultado anómalo. Se realizarán un número fijado de repeticiones del ensayo inicial, es habitual trabajar con un triplicado.

1.1.1.2. Nuevo muestreo

Puede prepararse una segunda muestra compuesta a partir de las mismas muestras extraídas, o realizar un nuevo muestreo y, a partir de la nueva toma, preparar una muestra compuesta. El nuevo muestreo debe documentarse exactamente.

Con esta nueva muestra se repite la determinación, según hemos indicado en el apartado precedente.

1.1.1.3. Tratamiento de datos y obtención de resultados

Según las GMP, los resultados deben situarse entre unos límites establecidos de acuerdo a los datos disponibles de I+D, del desarrollo del proceso y de los lotes comerciales de validación.

Promedios: los promedios de datos pueden amortiguar desviaciones fuera de rango y camuflar un OOS. Deben aplicarse con precaución y evaluarse cuidadosamente. Los promedios pueden ser necesarios cuando el error asociado a la cantidad medida es significativo; en estos casos, trabajar con replicados y con sus valores obtener una media como resultado puede ser una opción deseable, siempre que así se describa en el método analítico correspondiente y se aplique sistemáticamente.

Resultados aberrantes: el rechazo de un resultado erróneo considerándolo un dato aberrante tiene difícil justificación. En buena ciencia (estadística) se necesitarían no

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

menos de 30 valores para establecer un resultado como aberrante, y 30 resultados no son una práctica común en laboratorios analíticos. Por todo ello, si queremos efectuar un ensayo para rechazar un dato aberrante, el procedimiento a emplear y el número de replicados necesarios para establecer una población significativa y poder tomar la decisión de anular el valor deben estar bien detallados en el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) donde se describa la sistemática de trabajo cuando se detecta un OOS.

Otras consideraciones: algunos académicos están actualmente estudiando la posibilidad de OOS debidos a excepciones estadísticas: los datos analíticos se dan a un nivel de significación de un 95 %, lo que equivale a definir la población mediante una media y un intervalo de ± 2 desviaciones estándar (DS), cuando estadísticamente sabemos que la probabilidad se extiende a ± 3 DS. Se incluye el concepto de banda de seguridad, y se discuten las especificaciones relajadas. No entraré en estos temas, de complejidad significativa, pero se incluye en la bibliografía el trabajo de C. Burges, sobre la llamada “zona de seguridad” -en inglés “guard band”- a partir del cual los interesados pueden ampliar conocimientos.

3.- Decisión

A partir del estudio realizado y la documentación recopilada, se somete a la decisión de QA/DT el destino del lote objeto de resultado fuera de especificaciones. El OOS inicial no influirá en la decisión, será el conjunto de datos, documentos y evidencias, lo que lleve a una conclusión.

- Si el resultado sospechoso se invalida, no debe tenerse en cuenta para la decisión final.
- Si el resultado se confirma, el lote debe rechazarse.

Si el OOS se modifica, pasando a considerarse un fallo de proceso, deberán incluirse en la investigación otros posibles lotes afectados

4.- CAPA

Un sistema robusto de calidad requerirá siempre la corrección de la causa última de la desviación detectada, y la actuación encaminada a evitar su repetición en el futuro. Esto se conoce como CAPA, del inglés “Corrective Action, Preventive Action”, e incluye siempre una evaluación del impacto que pueda originar.

Acción correctiva

Detectar un error implica ser conscientes de que nuestro sistema presenta algún punto débil. No bastará con corregir el fallo: deberemos investigarlo a fondo para hallar la causa última, como se ha descrito, y también para evaluar la posible presencia o repetición del error, tal vez no detectado, en otros lotes producidos en las mismas condiciones, que no aseguran un resultado consistente.

La corrección puede abarcar:

- En los equipos: modificar los intervalos de mantenimiento, efectuar una reparación, sustituir un instrumento de medida, etc., todo ello documentado por los responsables respectivos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- En los procesos productivos: verificar rangos de temperaturas, tiempos, agitación, pH, y ajustarlos para obtener resultados consistentes.
- En los ensayos analíticos: mejor descripción de los equipos y sistemas a emplear, cambio de medida de volumen a peso, estabilidad y concentración de reactivos que los haga menos sensibles durante el ensayo, mejor y más detallada descripción del método, más cuidada formación del personal y más detallada capacitación en métodos especialmente complejos, y la revisión y actualización de las documentaciones correspondientes.
- En la formación y entrenamiento del personal: mejorar la metodología, modificar la frecuencia y duración de las sesiones impartidas, aumentar el control de los conocimientos adquiridos, ser más estricto en la formación práctica de manejo de equipos, instrumentos, programas informáticos y operaciones manuales.
- En la documentación: introduciendo un esquema más riguroso, o mayor detalle, tal vez agregando ejemplos prácticos para facilitar la comprensión, simplificando los contenidos por eliminación de lo superfluo, etc.

4.1. Acción preventiva

La acción preventiva consistirá en implementar todas las acciones antes mencionadas, con el fin de impedir que el error pueda repetirse en el futuro. Para ello, la aplicación de la evaluación de riesgo será una herramienta fundamental para localizar los puntos débiles de nuestros procesos, y para aplicar las mejoras oportunas, o establecer los controles que nos permitan detectar la posible desviación en la primera oportunidad.

Todo el proceso necesitará de una gestión asignada a un responsable, que supervise toda la operativa y que, imprescindiblemente, documente las actuaciones y controles las ejecuciones en los plazos asignados. La decisión final de aprobar la implementación de cambios recaerá en QA/DT.

5. Documentación

Procedimiento Normalizado de trabajo

Ver anexo A. La asignación de las responsabilidades y de autoridad puede variar de una empresa a otra, pero estará fijada en el PNT.

Lista de verificación para investigación.

Ver anexo B. El orden de revisión en el laboratorio puede alterarse, a criterio del supervisor. Se recomienda seguir la lista de verificación, basada en la experiencia.

En la investigación global, las distintas actividades en las funciones implicadas pueden seguir una secuencia establecida o realizarse en paralelo. El responsable asignado establecerá la secuencia, si no está fijada en el PNT.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Modelo de registro de operaciones para anotar los OOS.

Contendrá, como mínimo:

- Número correlativo
- Fecha de detección
- Producto afectado
- Lote
- Fecha de registro
- Conclusión (error analítico, de proceso o no asignado)
- Fecha de la decisión.

La empresa decidirá otros posibles parámetros de interés, que se incluirán en este registro. Su custodia será responsabilidad de QA/QT, así como la transcripción a los correspondientes informes anuales de la calidad del producto y los informes de Calidad a la Dirección.

Puede ser la base de una evaluación periódica de riesgos, y sin duda será un excelente indicador como parámetro de calidad para evaluar la evolución del Sistema de Gestión de Calidad.

6. Ejemplos prácticos

Ejemplo 1.- Error en laboratorio

El analista obtiene de 5 muestras correspondientes a otros tantos lotes los resultados siguientes:

Lote	Resultado	Absorbancia
41	98,5	0,325
42	99,1	0,327
43	101,1	0,340
44	198,2	0,654
45	98,9	0,326

Comunica los resultados al supervisor, remarcando un resultado fuera de especificación para el lote 44.

El supervisor le solicita al analista su cooperación para resolver el posible dato erróneo.

Toman una copia de la lista de verificaciones aneja al PNT, y emprenden la investigación interior

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Repiten los cálculos, que son correctos.
- El supervisor verifica los valores anotados por el analista, comparándolos con la impresión de valores de absorbancia generada por el instrumento. Los datos coinciden. Revisan de similar manera las pesadas de cada muestra, sin detectar posible fallo.
- Van a la mesa de laboratorio donde permanecen las preparaciones y diluciones, junto a los reactivos (disolventes) empleados y el material volumétrico. Revisan la disolución inicial de cada lote, y la dilución posterior: 1 mL se diluye a 25 mL en un aforado. En ese momento el propio analista, verificando las pipetas, descubre que existen 4 pipetas de 1 mL, según se describe en el método, pero la quinta pipeta es de 2 mL. Esta podría ser la causa del error analítico.

Puesto que las diluciones iniciales de los cinco lotes están disponibles, se procede de nuevo a diluirlas según el método, asegurando que esta vez se emplean 5 pipetas de 1 mL y cinco aforados de 25 mL. Los valores obtenidos se indican en la

tabla anexa: todos se hallan dentro del rango definido en la especificación correspondiente, de 97,0 a 102,0 %.

Se procede a comunicar a QA el resultado OOS y la conclusión de la investigación interna del laboratorio.

Se ha detectado la causa última, se

han verificado de nuevo los valores en los cinco lotes y ahora los datos son satisfactorios.

Como medida preventiva se colocaran de ahora en adelante las pipetas de 1 mL y 2 mL en cajones separados, rotulados. Se añadirá al método analítico, en espacio destinado a las instrucciones de preparación de muestra, la frase: "Antes de proceder a disolver y diluir las muestras se verificará que cada pieza de material volumétrico corresponde a lo descrito en el método."

Se cierra la investigación y se invalida el resultado OOS. QA propone usar como resultado analítico la segunda serie de valores, puesto se dispone de datos de estabilidad de las disoluciones, procedentes de la validación, que garantizan que las segundas diluciones se realizaron en el período de vigencia de la disolución.

Lote	Resultado	Absorbancia
41	98,9	0,326
42	99,3	0,327
43	100,8	0,332
44	100,1	0,330
45	98,5	0,325

Ejemplo 2.- Investigación global y nuevo muestreo.

El nivel de impurezas totales en un lote resulta superior al límite especificado de 0,5 %, sin que se detecte ninguna impureza no habitual. Se ha realizado el ensayo de una alícuota por duplicado, y ambos valores son anómalos.

Se realiza la investigación interna en el laboratorio, siguiendo la lista de verificación, sin poder detectar un error que haya propiciado el resultado anómalo. Se ha entregado a QA la documentación resultante de la investigación interna, no se ha podido asignar la desviación a una causa analítica.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

QA asigna a MR la investigación global del resultado fuera de especificaciones. MR es licenciada en Biología y lleva tres años en la empresa en el departamento de QA. Su primera acción consiste en hablar con el analista y el supervisor, comentando los puntos de su informe que arrojan alguna duda, o que le parecen poco explícitos, para asegurarse que se han seguido todos los pasos previstos en el PNT, y que no ha quedado ningún cabo suelto.

Satisfechas sus dudas, empieza la investigación global. Solicita de Producción la documentación completa del lote, que prefiere revisar con el jefe de turno responsable de la preparación del lote sospechoso. Las hojas de materiales generadas en almacén se cotejan con los datos de la hoja de fabricación: los materiales y las cantidades corresponden a la fórmula maestra. Revisan en el ordenador el origen de los materiales: todos proceden de proveedores homologados, y disponen de los controles de recepción estipulados en las respectivas especificaciones, sin desviaciones o datos anómalos. Tampoco existen comentarios realizados durante la recepción, respecto al aspecto o integridad del embalaje. La documentación es completa y coherente. Se decide no investigar en el almacén, puesto que los datos son conformes y no aparece ningún punto dudoso.

El proceso se ha realizado sin reportar desviaciones, respetando los intervalos en los puntos críticos y con valores correctos de los parámetros ajustados durante el proceso. Los equipos empleados están todos cualificados, son los que se emplean habitualmente, y no se ha detectado ningún defecto en su funcionamiento. Las etiquetas de mantenimiento, revisadas en planta, indican que los reactores y el resto del utillaje están dentro de los períodos de intervenciones preventivas estipulados. El rendimiento del lote está dentro de límites, en la banda alta de los valores aceptados. No se detecta causa alguna para justificar el resultado OOS.

MR decide solicitar a QC que repita la determinación: otro analista, en otro cromatógrafo de líquidos, operando con 2 preparaciones de la muestra, que se inyectarán por duplicado. De las cuatro nuevas determinaciones, dos son correctas para una preparación y las correspondientes a la otra preparación quedan fuera de límites, es decir, repiten el resultado anómalo. De acuerdo con QC, sospechan que la muestra puede no ser homogénea.

Solicitan a Producción una nueva toma de muestra, y aprovechan para observar cómo se realiza esta: el operario de producción devuelve los 7 bidones del lote a la zona limpia. Abre cada uno de ellos, toma una medida mediante un utensilio en forma de cazo de la parte superior de cada bidón, y las va depositado en una bolsa de muestras de polipropileno, una sobre otra. Cuando ha terminado cierra la bolsa y la etiqueta. La lleva al laboratorio, dejándola en la bandeja de recepción. Tanto MR como QC se sorprenden al comprobar que no se ha realizado operación alguna de homogenización de la muestra, como se detalla en el PNT de muestreo. Ello no debiera ser un problema si las porciones proceden de un lote homogéneo, pero aparece la duda: últimamente algunos clientes solicitan que el API se les entregue micronizado. Por ello, se preparó una nueva versión de la hoja de proceso, en la que se indica que si el producto debe micronizarse, la operación de homogenización del lote se efectuará posteriormente a la micronización.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

MR concluye: el operario que realiza el muestreo lo hace en un lote no homogéneo, y no realiza operación alguna para homogeneizar la muestra compuesta obtenida, resultado de muestrear los distintos bidones. La falta de homogeneidad del lote puede deberse al equipo de secado, un horno de bandejas, que no garantiza un secado absolutamente uniforme. La muestra sin mezclado posterior reflejaría las diferencias entre el contenido de los bidones, procedentes de bandejas en posiciones distintas del horno.

Se añadirá en la hoja de fabricación o registro del lote que sólo debe muestrearse un lote después de homogeneizarlo.

El procedimiento de muestreo debe incluir siempre una homogenización de las muestras compuestas, por si acaso, y debe revisarse.

El etiquetado de la muestra debe especificar si se trata de un lote de granulometría estándar o, si por el contrario, es un lote micronizado. Se modificará el PNT correspondiente.

Será necesaria la formación específica del personal autorizado a muestrear, sea de Producción o de QC, respecto a la toma de muestra y su homogenización, y también sobre el etiquetado de la muestra.

Se homogenizan tanto la muestra anterior como la nueva muestra, por agitación y sin abrir. Se repite la determinación en 2 alícuotas de cada muestra: los 4 valores están ahora dentro de límites. Además, una nueva determinación de la pérdida por desecación de ambas muestras homogéneas arroja valores algo más altos, con lo que la corrección efectuada al valor sobre peso seco daría un resultado inferior al obtenido inicialmente.

MR recopila la información analítica, las observaciones por escrito de la revisión del proceso de fabricación, los nuevos resultados del segundo muestreo y eleva sus conclusiones a QA. QA acepta el informe e invalida los resultados iniciales, que adjunta con el resto de registros a la documentación del lote.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Ejemplo 3.- Error analítico comprobado.

El resultado de riqueza obtenido es de 97,7 %, con una especificación que marca entre 98,0 y el 102,0 %. Se trata de un resultado anómalo, que se comunica al supervisor de QC inmediatamente.

Se revisan los cálculos, el conocimiento del analista, los reactivos y su vigencia, y la transcripción de las pesadas. Todo parece correcto.

Otro analista llega unas horas después con un segundo OOS para la misma muestra: el resultado de impurezas totales, cuyo valor máximo aceptado es de 1,0 %, es de 2,1 %. Se comprueban los cálculos y que el resultado se expresa sobre producto anhidro. Esta presencia anómala de impurezas podría justificar la falta de riqueza. Se procede a la repetición de ambos ensayos, sobre la misma muestra, para asegurar los valores. Se confirman los datos y se reporta el OOS a QA, para que emprenda una investigación global, pues se sospecha de un defecto en el proceso de producción del lote.

Otros ejemplos de errores y sus posibles causas

Una inyección fuera de especificaciones, reinyección correcta	Fallo instrumental (considerar reparación, mantenimiento, cualificación)
Todas las inyecciones de una preparación de muestra OOS, una nueva dilución y todos OK	Error de dilución (repetir formación, explicar de nuevo el ensayo, verificar limpieza del material volumétrico).
Una preparación de muestra OOS, el segundo analista OK	Error del analista (revisar formación, indagar causas)
Un valor en el límite, el otro OOS; también 1 valor de 4 fuera de límites.	Se trata de un resultado? Puede significar límites no adecuados (demasiado ajustados para la variación del método)
Todas las preparaciones OOS, todas las repeticiones OOS, los patrones OK	Error de muestreo o defecto del lote.

Anexo A

Resultados fuera de especificaciones Procedimiento normalizado de trabajo para la gestión

Objetivo

Se define el procedimiento para el tratamiento sistemático de los resultados fuera de especificaciones (OOS) obtenidos en los resultados del laboratorio de análisis. El procedimiento debe identificar la causa última que originó el dato y evaluar su impacto en otros lotes del mismo producto o sujetos al mismo ensayo.

2.- Ámbito de aplicación

El presente procedimiento aplica a cualquier resultado analítico cuyo valor no esté incluido en el rango fijado para el ensayo en la correspondiente especificación. Será aplicable a: API, productos biológicos o biotecnológicos, producto farmacéutico, materias primas, controles en proceso, liberación de lotes, estudios de estabilidad y de validación (de proceso, de limpieza, analítica, etc.).

3. Responsabilidades

Cada analista o supervisor es responsable de la comunicación inmediata del OOS y de emprender enseguida su investigación, conjuntamente con el responsable del laboratorio o de Control de Calidad. Este responsable deberá tomar la decisión final sobre el resultado y someterla a QA/DT.

4. Plazo de actuación

Tan pronto como se detecte o en un máximo de 24 horas tras detectar el resultado anormal debe comunicarse al supervisor. Éste dispone de 48 horas para realizar la investigación, recopilar los datos y documentos, y presentar un informe escrito a QA. A partir de la presentación de este informe, existe un plazo máximo de 20 días laborables para que QA/DT emita el veredicto sobre el lote.

5. Procedimiento

El analista estará formado para actuar según este procedimiento tan pronto como detecte un resultado fuera de especificaciones. La formación incluirá guardar todas las preparaciones y disoluciones hasta que no se disponga de un resultado correcto para el ensayo efectuado.

5.1.- Tan pronto como se detecte un resultado fuera de especificación, o en el plazo máximo de 24 horas, el analista comunica la anomalía a su supervisor.

5.2.- El supervisor y el analista inician la investigación interna del valor erróneo. Siguen una lista de verificación, que detalla ordenadamente las distintas actividades, y que incluye al final un espacio para las conclusiones, si las hay, y las firmas de las personas implicadas.

5.3.- Se informa al responsable del laboratorio de análisis o de Control de Calidad.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

5.4.- Si la conclusión ha detectado un error analítico, se repite la determinación en la misma muestra, se invalida el dato erróneo inicial y la documentación de la investigación, con las justificaciones pertinentes, se adjunta al informe analítico.

5.5.- Si no se ha detectado una razón para descartar el valor anómalo, el responsable del laboratorio de análisis o de Control de Calidad lo pone en conocimiento de QA/DT, que inicia una investigación global. Se asigna la misma a un responsable, que coordina las actividades de revisión en Producción y en Control de Calidad.

5.6.- Se emprende una investigación global, bajo autoridad del responsable asignado, que **comprende:**

5.6.1.- Revisión detallada del registro de producción (batch record), con atención particular a los datos críticos (materiales y sus cantidades, puntos críticos del proceso y sus márgenes, y el rendimiento), para localizar cualquier desviación del proceso que justifique técnicamente la anomalía detectada.

Se pone especial atención en cualquier comentario efectuado por el operario o su supervisor respecto a anomalías del proceso y observaciones no habituales.

Se comprueba que la copia del registro de producción ha sido debidamente autorizada por QA y corresponde al procedimiento vigente.

La revisión se hace extensiva a otras funciones de soporte a Producción, como Ingeniería, Mantenimiento, Servicios, o incluso a I+D.

5.6.2.- Repetición del ensayo en la misma muestra, a ser posible por un segundo analista y en instrumento distinto, con la debida justificación. Debe fijarse de antemano en el PNT el número de replicados: se recomienda un triplicado. Comparar valores obtenidos:

- Si son equivalentes y erróneos, los valores y los resultados derivados de los mismos no pueden descartarse, se confirma el OOS.
- Si los datos repetidos son ahora correctos, en la misma muestra, se achacarán los valores aberrantes a un error humano del primer analista, debiendo continuarse la investigación hasta hallar la causa última (pesadas, diluciones, material volumétrico y su limpieza,...). Se descarta la toma de nueva muestra, pues no puede concluirse que sea defectuosa.

5.6.3.- Nueva toma de muestra, debidamente justificada, si se sospecha de defecto en el muestreo o en la preparación de la muestra compuesta, si se tercia. Puede también tratarse de una toma de muestra no definida con el detalle necesario, o que precise de condiciones especiales (productos sensibles a oxidación, humedad)

5.6.4.- Se revisan otros lotes precedentes, para verificar si puede haberse producido un error similar, o tal vez uno no detectado. Se considera la revisión de otros ensayos efectuados con los mismos equipos o reactivos en otros productos.

5.6.5.- Se recopila toda la documentación, y se reflejan las conclusiones obtenidas por escrito.

La documentación pasa a QA/DT, para su evaluación final y decisión sobre el lote.

Existe un diagrama de flujo para la toma de decisión, en sección 2.

5.7.- QA/DT toman la decisión sobre el lote, razonando por escrito la decisión. Aún en el caso de que se rechace el lote (o algunos anteriores) debe completarse el procedimiento y documentarse en los plazos fijados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

6.- Informe

El informe debe contener, como mínimo:

- La razón para iniciar la investigación.
- El resumen de la investigación interna y de los posibles nuevos ensayos o nuevo muestreo, firmado por el supervisor de QC.
- El resumen de las causas probables de error en el proceso productivo.
- Los resultados derivados de la revisión documental, y la asignación de la causa o causas posibles.
- Los resultados del escrutinio de otros lotes con posibles problemas relacionados.
- Las conclusiones, y las posibles acciones correctivas.

Anexo B

LISTA DE VERIFICACIÓN DE OOS	OOS N°	Fecha
	Responsable	

IDENTIFICACIÓN DE RESULTADOS OOS		SÍ	NO
1	¿La empresa dispone de un PNT que describe detalladamente el procedimiento que debe aplicarse cuando se detecta un resultado fuera de especificación OOS?		
2	¿Se investigan en la empresa todos los resultados OOS de los lotes rechazados?		
3	¿Los lotes relacionados con el lote rechazado se investigan, se revisa la especificación y se evalúa el impacto global?		
4	¿Existen documentaciones escritas de las investigaciones, conteniendo las medidas CAPA a implementar?		
5	¿Las investigaciones se realizan en los plazos indicados y siguen un razonamiento científico lógico?		
6	¿El PNT para la investigación contiene los 3 puntos básicos: <ul style="list-style-type: none"> • Hacer una Investigación, • Llegar a una conclusión, • Realizar el seguimiento? 		
7	¿Los analistas han sido informados de que deben guardar todas las preparaciones y diluciones hasta haber obtenido un resultado satisfactorio (entre los límites de la especificación correspondiente)?		
INVESTIGACIÓN INICIAL			

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

8	<p>Cuando se ha detectado un OOS, ¿se realiza una revisión inicial de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La preparación, dilución y conservación de la muestra, • El material volumétrico apropiado y limpio, • Los posibles reactivos defectuosos, • Los equipos fuera de plazo de cualificación, mantenimiento o calibración, • Los ensayos de adecuación del sistema correctos, • La fórmula y los cálculos correctos, • Las hojas de cálculo aplicables sin correcciones, enmiendas o nuevas versiones, • Los documentos pertinentes, o • Los errores de transcripción? 		
9	Si no se detectan errores analíticos claramente para el resultado sospechoso, ¿se procede siempre a una investigación global?		
10	¿Si se detectan funcionamientos defectuosos se revisan todos los resultados previos para descartar errores similares?		
11	¿Se llega hasta la causa última de los fallos analíticos?		
12	¿Si se detecta un procedimiento defectuoso, se interrumpe inmediatamente la ejecución del ensayo?		
13	¿Se ha instruido a los analistas para que informen inmediatamente a su supervisor de cualquier error o defecto analítico?		
14	¿Se documentan los errores obvios (vertidos, dilución errónea, enrase incorrecto, volumen de inyección mal programado, etc.) y se inicia de nuevo el ensayo?		
15	¿La evaluación inicial del supervisor sigue las instrucciones del PNT?		
16	¿Se examinan las preparaciones retenidas de la muestra sospechosa en la evaluación inicial del resultado erróneo, repitiendo los ensayos si procede?		
17	¿Si se detecta un claro error, el resultado sospechoso se invalida enseguida?		
18	¿Se inicia una investigación global si no se identifica un error?		

INVESTIGACIÓN GLOBAL			
19	¿La empresa dispone de un documento que describe cómo realizar una investigación global?		
20	¿Se asigna un responsable antes de emprender la investigación global?		
21	<p>¿La revisión global incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • las operaciones de producción, y • las operaciones de muestreo y control analítico • una lista de lotes posiblemente afectados por el mismo error? 		

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

22	¿El protocolo de revisión de las operaciones de producción contempla la revisión del registro de fabricación (batch record, BR), incluyendo los puntos críticos, los materiales y sus cantidades, los controles de proceso, y el rendimiento?		
23	¿El protocolo de revisión de las operaciones de análisis incluye repetir el ensayo en la muestra ya analizada por un segundo analista, por triplicado?		
24	¿Se emplea, si está disponible, un instrumento similar pero distinto?		
25	¿Se indica el número de replicados a efectuar en el PNT?		
26	¿Se comparan los valores obtenidos en la alícuota original y los de los replicados?		
27	¿Se toma nueva muestra solamente cuando se considera la primera muestra no representativa?		
28	¿Si la investigación concluye que el error procede del método de muestreo, se desarrolla y cualifica un nuevo procedimiento para toma de muestra?		
28	Se acepta promediar valores replicados de una disolución patrón o de una muestra, para obtener un resultado		
30	Se acepta promediar valores replicados del contaje de colonias en placa.		
31	No se acepta promediar un conjunto de valores que incluye los OOS. Esconder un OOS en un promedio no es aceptable. Los analistas deben recibir formación al respecto.		
32	No es aceptable hacer promedios cuando se intenta establecer la variabilidad del método, pero los coeficientes de variación o la desviación estándar se registran para indicar la significación estadística.		
33	Se aceptan los replicados de una determinación cuando deben promediarse para establecer el resultado		
RESULTADOS ABERRANTES Y DESVIACIONES ANALÍTICAS			
34	No debe asumirse por los analistas que un resultado fuera de límites es un dato aberrante. Deberá demostrarse.		
35	La empresa tiene un PNT que describe el tratamiento de los supuestos resultados aberrantes.		
36	No se evaluarán posibles resultados aberrantes cuando se trate de datos de uniformidad de contenido y ensayos de disolución, cuando se mida variabilidad.		

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Comunicado por:	Supervisado por:	Supervisado por:
Fecha	Fecha	Fecha
Conclusión Error analítico <input type="checkbox"/> Error de proceso <input type="checkbox"/>		Comunicado a QA/DT por Fecha:

7.- Bibliografía

- **United States vs. Barr Laboratories, Inc. Civil Action No. 92-1744, US District Court for the District of New Jersey: 812 F. Supp. 458. 1993 US Dist. Lexis 1932; 4 February 1993, as amended 30 March 1993.**
- **Guidance for Industry. Investigating Out of Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production. *DRAFT GUIDANCE.***
- **U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), September 1998,**
- **www.fda.gov/cder/guidance/1212dft.pdf.**
- **Investigation of Out-Of-Specification results.**
- **James V. McArdle et al., Pharm. Technol. 2002. 26(1):40-50.**
- **Guidance for Industry. Investigating Out-of-Specification (OOS) Test Results for Pharmaceutical Production.**
- **U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2006 Pharmaceutical cGMPs.**
- **www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070287.pdf**
- **Using the guard band to determine a risk-based specification.**
- **C. Burgess, Pharm. Technol. 2014. 38(10): 52-57**
- **OMCL Network of the Council of Europe; Quality Assurance Document**
- **PA/PH/OMCL (14) 87, Evaluation and Reporting of Results, Annex 1A.**
- **www.edqm.eu/medias/fichiers/evaluation_reporting_of_results_annex_1a_model_template_for_failure_investigation_of_oos_results.pdf**

TEMA 11.- Acciones correctivas y preventivas (*corrective actions & preventive actions-cap*a).

Metodología para análisis y resolución de problemas

Vicente Pla, Lluís

Introducción.....	445
1.- Acciones correctivas y Acciones preventivas. (<i>Corrective Actions & Preventive Actions - CAPA</i>).....	(* 446
1.1. Elemento básico del Sistema de Calidad Farmacéutico.	446
1.2. Organización y Recursos.....	448
1.3. Procedimiento operativo	452
2.- Metodología y técnicas de Análisis y Resolución de problemas.....	456
2.1. Planteamiento del problema.	458
2.2. Investigación del problema (Identificar las causas raíz que lo generan).	461
2.3. Acciones correctoras y preventivas.	471
2.4. Seguimiento de las acciones correctoras y preventivas.	474
3.- Ejemplos.....	476
4.- Bibliografía.....	479

Introducción

Las incidencias y los problemas.

La producción farmacéutica está también afectada, como no podía ser de otra manera, por el principio de la Termodinámica de la entropía negativa, es decir, que tiende al DESORDEN.

En efecto, de cuando en cuando, algo sale mal, y en el mundo de los medicamentos necesitamos asegurar que disponemos de procesos robustos y procedimientos para hacer frente a estas situaciones. Cuando algún evento no planificado (incidencia) se produce debe ser tratado apropiadamente.

En este contexto, son muchas las **incidencias** que tienen lugar, en el trabajo diario, en distintas áreas de la Industria Farmacéutica y son debidas a la variabilidad que se produce en los diferentes ámbitos y circunstancias durante el ciclo de vida del medicamento, tales como:

- Procesos (Fabricación y Control).
- Documentación.
- Materiales de partida.
- Instalaciones, Condiciones ambientales...
- Maquinaria; Calibración, Mantenimiento...
- Compatibilidad / estabilidad.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Personal.
- etc.

¿Qué entendemos por **incidencia**?:

Cualquier evento no esperado - no deseado - que ocurre de manera no prevista en la ejecución de procesos y procedimientos definidos y/o que afecta a estándares establecidos.

Es la desviación constatada entre una situación real y la deseada y que, eventualmente, puede generar un "problema".

Aprender del error:

"errare humanum est, sed perseverare diabolicum"

"errar es humano, pero perseverar (en el error) es diabólico." (Atribuido a Séneca)

Negar los problemas no es la solución. Un problema (la incidencia, el error, la reclamación...), es un tesoro, una oportunidad de mejora.

Para mejorar los procesos / productos es necesario poner de manifiesto los problemas y detectar y resolver las causas que los generan.

Es lo que se conoce como "cultura CAPA" (de *Corrective Actions & Preventive Actions*)

La cultura CAPA se inspira en los conceptos de OAP, Mejora Continua y Cero Defectos

- OAP: Organizaciones de Aprendizaje Permanente
- Mejora Continua para lograr un nuevo nivel de calidad, superior a cualquier otro conseguido antes.
- Cero defectos: hacerlo bien a la primera.
-

1. Acciones correctivas y acciones preventivas.

(*CORRECTIVE ACTIONS & PREVENTIVE ACTIONS - CAPA*)

1.1 - Elemento básico del Sistema de Calidad Farmacéutico.

El proceso CAPA es una herramienta excelente para la Mejora Continua de los procesos y para evitar futuros fallos, es por esto que se considera como uno de los cuatro elementos del Sistema de Calidad Farmacéutico (*Pharmaceutical Quality System - PQS*) (ICH Q10) ⁽¹⁾

Las compañías farmacéuticas deben disponer de un **sistema** para poner en marcha acciones correctivas y acciones preventivas resultantes de la investigación de reclamaciones, de rechazos de productos, de no-conformidades, de retiradas del mercado, de desviaciones, de inspecciones internas, de inspecciones de las autoridades y de las observaciones y tendencias observadas en el seguimiento del funcionamiento de los procesos y de la calidad de los productos

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El propósito del sistema CAPA es recoger información, analizarla, identificar e investigar los problemas de calidad y de producto y realizar acciones correctivas y/o preventivas para evitar su repetición (ver esquema en la figura 1).

Figura 1



Para el proceso de investigación de estos problemas debe utilizarse un **procedimiento estructurado**, con el objetivo de determinar la causa raíz que origina el problema.

El nivel de esfuerzo, formalidad y documentación de la investigación ,debe estar en consonancia con el nivel de riesgo, en línea con la ICH Q9 (*Quality Risk Management*) (2) .

La metodología CAPA repercutirá en un mayor conocimiento y también en mejoras sobre el producto y sobre los procesos.

El sistema de Acciones Correctivas y Acciones Preventivas puede ser utilizado a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento desde el Desarrollo Farmacéutico hasta que el producto cesa de comercializarse.

El Capítulo 1 de la EU GMP y la Guía para Inspecciones de Sistemas de Calidad de la Food & Drug Administration (*FDA's Guide to Inspections of Quality Systems*)⁽³⁾ también pone énfasis en una efectiva gestión del sistema CAPA:

"One of the most important quality system elements is the corrective and preventive action subsystem."

La revisión de la eficacia de este sistema es un elemento clave de la inspección y actualmente es un punto focal de atención para el inspector porque es uno de los indicadores clave del buen funcionamiento del Sistema de Calidad.

No se espera la "perfección" sino que debe haber un sistema efectivo en funcionamiento que el fabricante siga cuando algo "vaya mal" y que sea capaz de detectar, corregir problemas y fallos y evitar que se repitan.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En muchos casos la compañía farmacéutica detecta y notifica las desviaciones pero no consta que se realice una investigación formal para detectar el origen del problema y corregirlo. Algunas recientes "warning letters" de la FDA así lo confirman.

De la misma manera que el carácter de una persona se manifiesta ante las pruebas que plantea la adversidad, un inspector puede entender el Sistema de Calidad de una compañía a través de su sistema CAPA. "**CAPA is the heart of the QMS**"

En el documento, "FDA's Guidance for Industry; Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations" ⁽⁴⁾ publicado por la FDA en septiembre de 2006 se indican siete conceptos clave que se consideran críticos para cualquier debate referente a sistemas de calidad modernos, en particular a los relacionados con la fabricación de productos farmacéuticos:

- i. *Quality*
- ii. *Quality by Design and Product Development*
- iii. *Quality Risk Management*
- iv. *CAPA (Corrective and Preventive Action)*
- v. *Change Control*
- vi. *The Quality Unit*
- vii. *Six-system Inspection Model*

CAPA es un conocido concepto que se focaliza en la investigación, comprensión, y corrección de incidencias y desviaciones al mismo tiempo que procura prevenir su repetición.

Los modelos de sistemas de Calidad consideran CAPA en tres conceptos separados:

- Acciones reparadoras de un problema identificado.
- Análisis de la "causa raíz" (*root cause analysis*) con su acción correctora para ayudar a comprender el origen de la desviación y las acciones correctoras efectivas .
- Acción preventiva para evitar la repetición de un potencial problema similar.

Es pues importante señalar como resumen que, **CAPA es una herramienta excelente de Gestión de la Calidad** (*Quality Management System - QMS*) para la mejora de procesos y para evitar futuros problemas y fallos.

1.2 – Organización y Recursos

Como CAPA es una parte fundamental del Sistema de Gestión de la Calidad para la Mejora Continua es necesario organizar un programa / sistema para la Gestión de las incidencias, desviaciones y no-conformidades:

La organización del sistema CAPA tendrá en cuenta, al menos, estos puntos claves:

- **Organización y personal (el factor humano).**
- **Procedimientos escritos.**
- **Formularios.**
- **Apoyo de tecnologías de la información y comunicación (TIC).**
- **Supervisión y control.**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Organización y personal:

El sistema / proceso CAPA no funciona solo. Hay que asignar un responsable y un equipo de personas apropiados.

El nuevo capítulo 8 de las EU NCF ⁽⁵⁾ da algunas pautas en cuanto a la organización y el personal necesarios para la investigación de reclamaciones y defectos de calidad;

Debe nombrarse personal apropiadamente formado y con experiencia como responsable de gestionar las investigaciones relacionadas con reclamaciones y defectos de calidad y para decidir las medidas a tomar para gestionar cualquier riesgo que se presente por estos eventos.

A menos que se justifique, este personal deberá ser independiente de la organización comercial.

Si este personal no incluye una Persona Cualificada*(QP) involucrada en la certificación para la liberación del lote o lotes afectados, la QP deberá ser informada formalmente de cualquier investigación, acciones correctora o preventivas oportuna y comporáneamente.

(*) Los aspectos legales para las QPs se describen en las Directivas EU 2001/20/EC, EU 2001/82/EC, y EU 2001/83/EC.

Debe asegurarse la disponibilidad de suficiente personal formado para el manejo, evaluación, investigación y revisión de las reclamaciones y los defectos de calidad y para llevar a la práctica las acciones correctivas y preventivas.

Debe considerarse la utilización de equipos inter-disciplinarios incluyendo también personal de la Unidad Calidad convenientemente formado.

Las actividades y responsabilidades mencionadas deberán ser documentadas.

Debe existir un Programa de Formación para el personal involucrado.

En cualquier caso todo el personal involucrado en la gestión de las desviaciones y en CAPA deben tratar de identificar oportunidades de mejora.

Algunas compañías han creado un departamento dentro de la Unidad de Calidad (QA o QC) para el seguimiento y control de estas actividades.

A continuación se cita un ejemplo de posible organización:

a) Equipo fijo de personas que se reúne diariamente para poner en común las incidencias, desviaciones y no-conformidades notificadas durante el día anterior y proceden a clasificar, evaluar, acordar acciones correctoras inmediatas, el seguimiento, ...y evaluar su impacto sobre los lotes.

b) Equipo de personas (inter-disciplinar) que se reúne periódicamente para realizar el seguimiento de la investigación y de las medidas correctoras y preventivas de las Incidencias, desviaciones y no-conformidades registradas y clasificadas.

Debe haber también una **infraestructura de soporte con recursos apropiados**.

Procedimientos escritos

Deben existir procedimientos escritos que describan las actividades a realizar.

La información reportada sobre incidencias o posibles defectos de calidad deberá ser

registrada incluyendo todos los detalles originales. La utilización de formularios

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

específicos en función del tipo de evento puede facilitar su registro y documentación.

En el procedimiento es primordial distinguir las tres actividades:

1. Identificación / definición / comunicación del problema
2. Estudio del problema (causas)
3. Medidas correctivas y preventivas

Normalmente existen dos tipos de procedimientos escritos:

- a) Un **procedimiento general** para la operativa del tratamiento de Incidencias, Desviaciones y No-conformidades.
- b) **Procedimientos específicos** - en función de cada compañía - para el tratamiento particular de estos eventos.
ejemplos:
 - Reclamaciones del Mercado
 - resultados fuera de especificaciones (OOS), resultados fuera de tendencias (OOT)
 - Notificaciones de efectos adversos
 - Averías (diversos tipos). Mantenimiento.
 - Calibraciones (desviaciones, no-conformidades)
 - Contaminación microbiológica ambiental
 - Materiales defectuosos
 - Auto-inspecciones
 - Auditorías externas (*in & out*)
 - Accidentes / Incidentes en materia de prevención y medio ambiente
 - etc.

Un **procedimiento general** normalmente debería contener estos aspectos:

- Objeto: informar, documentar, evaluar, clasificar, investigar, acciones correctoras, seguimiento, cierre...
- Alcance del procedimiento y exclusiones por razones de procedimientos específicos.
- Definiciones
- Responsabilidades de: informar, documentar, evaluar, clasificar, investigar, acciones correctoras, seguimiento, cierre...
- Detección y Notificación (quién, a quién, cuándo, cómo...)
- Registro del evento (cuándo, cómo...) y formularios.
- Clasificación (tipo de evento).
- Evaluación del impacto sobre la calidad. Análisis de riesgo.
- Investigación de las causas.
- Acciones derivadas: correctivas y preventivas
- Seguimiento: plazos, control, reporte periódico
- Cierre, documentación generada y archivo.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En los procedimientos escritos deberá tenerse en cuenta las diferentes **responsabilidades** así como las actividades de **coordinación**:

- Impacto sobre el dictamen de lotes: Previamente al dictamen deben haberse investigado las incidencias y evaluado el impacto sobre el lote.
- Estudio de la posible afectación en otros lotes/productos/procesos.
- Impacto sobre procesos, validaciones, cualificaciones, presupuestos...
- Asegurar conexión entre CAPA y Control de Cambios.
- Posible impacto regulatorio.
- Reuniones, comités, (soporte de expertos) multidisciplinares.

Responsabilidades: para la buena efectividad del sistema CAPA es necesario asignar las distintas responsabilidades:

- de la notificación del evento,
- del registro del evento,
- de la asignación. Cada evento será asignado a un responsable,
- del análisis de riesgo para la priorización de la investigación y la aplicación de las medidas correctoras,
- de la investigación de las causas,
- de la aplicación de las medidas correctoras inmediatas,
- de la aplicación de las medidas correctoras definitivas y de las medidas preventivas,
- de la evaluación del impacto del evento sobre la calidad de lotes,
- del seguimiento del CAPA,
- del cierre,
- de la confección de los indicadores e informes específicos,
- del informe a la Dirección,
- etc.

Formularios

Puede existir un formulario general para incidencias, desviaciones y no-conformidades pero suele ser más conveniente que existan diferentes tipos de formularios para el informe y el tratamiento de los diferentes eventos específicos, como por ejemplo:

- Para incidencias específicas:
 - Parte de avería.
 - Parte de mantenimiento.
 - Parte de incidente / accidente (seguridad y medio ambiente).
- ...
- Para desviaciones específicas:
 - Informe de desviación de proceso de fabricación.
 - Informe de desviación de calibración.
 - Informes de auto-inspecciones y auditorías.
- ...
- Para no-conformidades específicas:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Resultados fuera de especificaciones (OOS), resultados fuera de tendencias (OOT), investigación analítica...
- Informe de Reclamaciones.

Sistema de supervisión y control

Todo sistema de calidad requiere a su vez, de procedimientos de supervisión y control. El sistema CAPA debe disponer también de las herramientas apropiadas de supervisión y control para la evaluación de los resultados, como por ejemplo:

- Seguimiento de Informes: Revisión y aprobación por parte de la Unidad de Calidad. Cierre.Plazos, Conexión con el sistema de Control de Cambios.
- Seguimiento en el tiempo de la ejecución las acciones correctoras y preventivas con los diferentes responsables (presupuestos, validaciones, control de cambios,).
- Efectividad de las acciones tomadas.
- Auditorias periódicas.
- Indicadores de calidad (véase *Quality Metrics Programm* de la FDA)⁽⁶⁾.
- Documentación generada y archivo.
- Informes periódicos a la Dirección; resúmenes anuales, históricos...

En caso que el problema pueda resultar en una retirada del mercado o en una restricción anormal en la cadena de suministro del producto, el fabricante deberá comunicarlo oportunamente al titular de la autorización de comercialización, al cliente y/o a las Autoridades sanitarias según proceda (EU GMP cap. 8.15) ⁽⁵⁾

Apoyo de tecnologías de la información y comunicación (TIC)

Para poder realizar estas tareas de manera efectiva muy probablemente sea necesario la utilización de tecnología de la información y comunicación, programas informáticos en formularios, bases de datos, informes, indicadores, archivos, etc.

1. 3 - Procedimiento operativo

Para la investigación de problemas, hallar la causa “raíz” que los genera y puesta en marcha de las medidas correctivas y preventivas, se debe utilizar una **metodología** estructurada (procedimiento / proceso). Esta metodología debe dar como **resultado una mejora**:

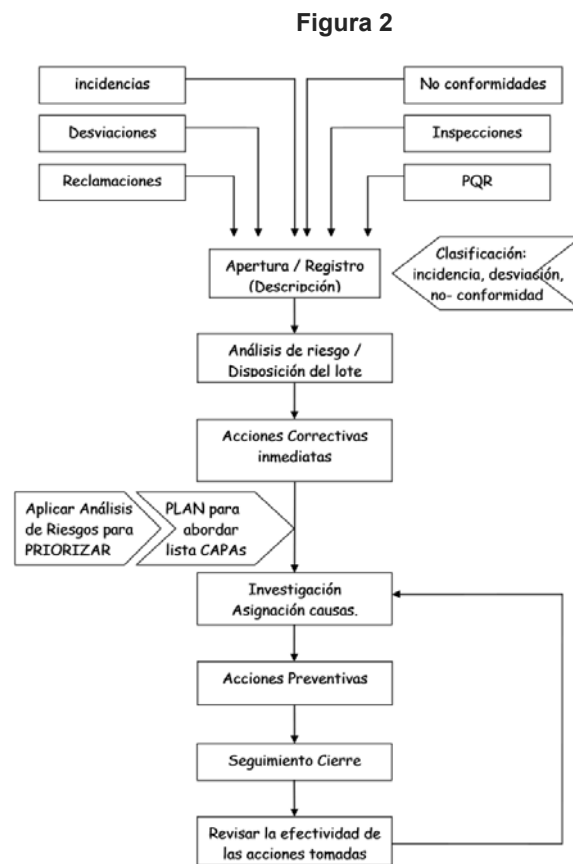
- Mejora del proceso.
- Mayor conocimiento del proceso

En la operativa es primordial distinguir las tres actividades fundamentales:

1. Identificación / comunicación / definición del problema
2. Estudio del problema (causas que lo generan)
3. Medidas correctivas y preventivas

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En el diagrama de flujo de la figura 2 se indican a modo de ejemplo las fases operativas del sistema CAPA



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Detección y Registro del evento (cuándo, cómo)

La detección y registro del evento es el primer paso que inicia el proceso, por tanto es de suma importancia que esté bien estructurado y todo el personal involucrado debidamente formado en los siguientes aspectos:

- El evento debe comunicarse tan pronto como se detecte (contemporáneamente).
- Por la persona que lo detecta (y lo comunica a su supervisor).
- Definición correcta del evento:
 - A qué afecta: Producto / lote, Proceso, Sistema.
 - Cuándo / en qué momento / ocasión se produce.
 - Qué efectos / resultados produce.
- Documentación del registro del evento en:
 - el formulario correspondiente.
 - informes específicos, cuando corresponda.
 - el libro de equipo / instalación (en su caso).

y también en

- la documentación del lote: *batch record*, resumen del lote, etc. cuando sean eventos durante el proceso de fabricación.

Clasificación del evento

Este tema es importante tanto en cuanto permite a toda la compañía utilizar el mismo lenguaje para los diferentes eventos y así poder clasificarlos, analizar su riesgo y priorizar su estudio.

- Incidencia : Problema que se da por un suceso fortuito.
Ejemplos: Fallo de corriente eléctrica, roturas de equipos...
- Desviación: Incumplimiento de una instrucción o estándar.
Ejemplos: Alterar el orden de las operaciones, no efectuar doble revisión en operaciones críticas, modificar tiempos de proceso,....
- No-conformidad: Incumplimiento de parámetros de la Autorización de Comercialización..
Ejemplos: Resultado analítico fuera de especificaciones (OOS), tamaño de lote no aprobado, material impreso no aprobado, caducidad errónea...

Puede haber una combinación de tipos

Ejemplo: Un fallo en la corriente eléctrica (incidencia), alarga una fase del proceso (desviación) que genera un resultado fuera de especificación (no-conformidad).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Evaluación del impacto:

El nivel de esfuerzo para la resolución del problema debe estar en proporción al nivel del riesgo.

La aplicación del Análisis de Riesgos⁽⁷⁾ a la gestión de los diferentes eventos (incidencias, desviaciones y no-conformidades) proporciona una base para la toma de decisiones de una manera estructurada y científica.

El **análisis del riesgo en CAPA se utiliza básicamente para dos actividades:**

a) Clasificación del evento. Priorización.

Para que el nivel de esfuerzo en el tratamiento del evento no deseado esté en proporción al nivel de riesgo

En la clasificación debe tenerse en cuenta si el problema es específico o recurrente (por ejemplo en Lista de CAPA). En este caso aumentaría la prioridad de resolución.

b) Toma de decisiones.

- Para evaluar la disposición del lote
- Para justificar las acciones correctivas y preventivas
(al aplicar las acciones correctivas ver cómo varía el riesgo del lote)

Cuando el evento es una no-conformidad (incumplimiento de la Autorización de Comercialización)

no procede aplicar el análisis de riesgo para la liberación del lote.

En el Análisis del Riesgo se suelen tener en cuenta estos factores:

1. Severidad / gravedad / consecuencias:

- Riesgo para la salud de las personas. Condiciones arriesgadas o inseguras para:
 - Pacientes y usuarios.
 - Operarios.
- Riesgo para el negocio:
 - Incumplimiento regulatorio
 - Retiradas del mercado.
 - Devoluciones / Reclamaciones del mercado.
 - Integridad y buen funcionamiento de los equipos instalaciones.
 - Prestigio, imagen, desabastecimiento del mercado...
- ...

2. Probabilidad / frecuencia:

- Problemas repetitivos que puedan afectar a otros lotes/productos/procesos.

3. posibilidad de detección / corrección del problema:

- Antes de la puesta del lote en el mercado

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Investigación – Análisis de las causas

Todo evento tiene una o más causas que lo generan, su resolución pasa por la identificación de esa(s) causa(s). El propósito de la investigación es averiguar exactamente cómo se ha originado el problema y asignar la(s) causa(s) que lo generan.

Para el análisis de problemas e investigación de las causas que los generan se deben utilizar:

- **Metodología y Técnicas de Análisis y Resolución de Problemas.**

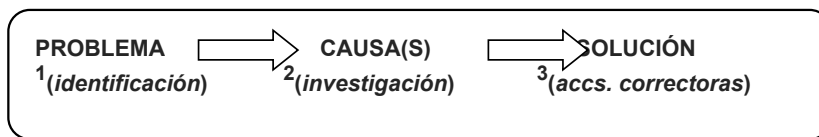
2.- Metodología y técnicas de análisis y resolución de problemas.

Antes que nada hay que dejar bien claro que no es posible hacer un "manual" de resolución de problemas, simplemente porque no hay dos problemas que sean iguales. Sin embargo hay algunas pautas que son útiles para la resolución de todo tipo de problemas.

Problema: es la desviación constatada entre una situación real y la deseada.

Todo problema tiene una o más causas que lo generan, su resolución pasa por la identificación de esa(s) causa(s) en tres etapas (*figura 3*):

Figura 3



Y siguiendo una Metodología estructurada en 4 etapas

1. Planteamiento del problema.
2. Investigación del problema (Identificar las causas raíz que lo generan).
3. Acciones correctoras y preventivas.
4. Seguimiento de las acciones correctoras y preventivas.

Algunos consejos iniciales ...

- “No son los acontecimientos lo que turba a las personas,
 - sino su manera de interpretarlos.”

(Epicteto de Frigia, filósofo estoico,
Siglo I)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- ¿por dónde empezar?

*“ Where shall I begin, please your Majesty? he asked.
Begin at the beginning, the King said gravely, and go on till you come to the
end, then stop.”*

*(Alice in Wonderland , Lewis
Carroll)*

- Tratar el problema de manera objetiva:
 - sin dramatizar:
 - evaluando alcance / riesgo.
 - evitar hacer juicios de valor: cuantificar / datos.
 - aceptar solamente hechos probados.
 -
 - rápidamente pero sin precipitación:
 - lo más inmediatamente posible al suceso.
 - visitar físicamente el lugar del proceso.
 - evitar conflicto - enfado:
 - buscar causas (no culpables).
 - evitar búsqueda de responsabilidades.

Plan de acción - Metodología: Las 4 etapas

2.1) Planteamiento - Identificación del problema

¿cuál es la situación? ¿qué sucedió?

2.2) Investigación / Análisis. Identificar la(s) causa(s)

¿cuál es la causa del problema? , ¿por qué sucedió?

2.3) Acciones correctoras

¿cuál sería la solución?

y preventivas

¿cómo evitaremos que vuelva a ocurrir?

2.4) Seguimiento de la solución

¿hemos resuelto el problema?

y en caso que las medidas correctoras o preventivas NO resuelvan el problema, volvemos al paso 1).

2.1 - Planteamiento- Identificación del problema

Conocer la situación: ¿qué sucedió?, ¿cuál es el problema? , .

Normalmente la cuestión **no** suele estar bien planteada desde el principio, por tanto es aconsejable dedicar tiempo a esta fase porque se dice que "**cuando el problema está bien planteado ya está medio resuelto**".

En esta fase para poder identificar claramente el problema (definición y cuantificación del problema) puede ser útil aprovechar las técnicas de **trabajo en grupo**, como por ejemplo:

- Lluvia de ideas.
- Metaplan. Diagramas de afinidad.
- Voto ponderado.
- Matriz de prioridades o de decisión.

y también podemos utilizar alguna de las **herramientas estadísticas**:

- Diagramas de flujo. Mapas de proceso.
- Diagramas de causa - efecto (de Ishikawa).
- Hojas de datos / de control.
- Diagramas de dispersión.
- Gráficos de control.
- Estratificación. Histogramas.
- Análisis de Pareto.

(Quality Tools, The Basic Seven – Kaoru Ishikawa) ⁽⁸⁾

Algunas pautas:

Definición del problema

Los problemas deben definirse en términos que faciliten su resolución (identificación, alcance, riesgo):

estos términos:

- **Especificidad: dónde y cuándo** se produce el problema.
¿qué es? ¿qué no es?
- **Deben hacer referencia a efectos**, y no a causas/síntomas. **Hechos probados.**
¿a qué afecta? ¿a qué no afecta?
Afecta a:
 - **Producto:** p.ej. No-conformidades, reclamaciones...
 - **Proceso:** p. ej. desviaciones, incidencias...
 - **Sistema:** p.ej. fallos, incidencias...
- **Cuantificar:** qué ocurre en **términos medibles.**
Diferenciar entre "lo que ocurre" y "lo que debería ocurrir" (*gap*)
Comparar situación "ideal" (especificación) con la situación "real"
(desviación)

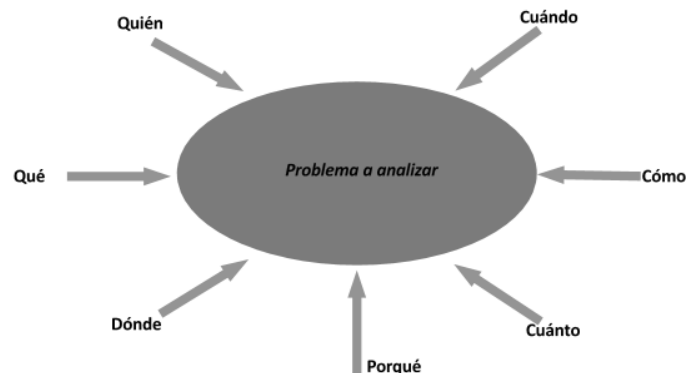
Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Puede ser útil utilizar la **técnica de las preguntas** (a lo largo de todo el proceso CAPA) conocida como "5W & 2H" de las iniciales de las preguntas en inglés:

- *What*
- *Why*
- *Who*
- *Where*
- *When*
- *How (How Far / How Much)*

Esta técnica permite la recogida exhaustiva y rigurosa de los datos (información).
(ver figura 4)

Figura 4



a) ¿Es un problema recurrente?

Es decir, que sea específico de un producto, proceso, equipo, etc., y/o que ya se haya manifestado otras veces.

b) Troceado del problema:

Normalmente el problema es complejo, en ese caso, un problema grande y/o complejo ha de dividirse en varios problemas más pequeños (*un elefante puede comerse a bocados*).

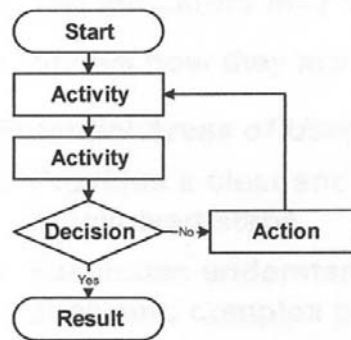
c) Análisis del proceso:

El conocimiento del proceso en el que ocurre la incidencia es primordial. Para mejor entender un problema hay que visualizarlo en el propio proceso (dónde, cuándo ocurre la incidencia).

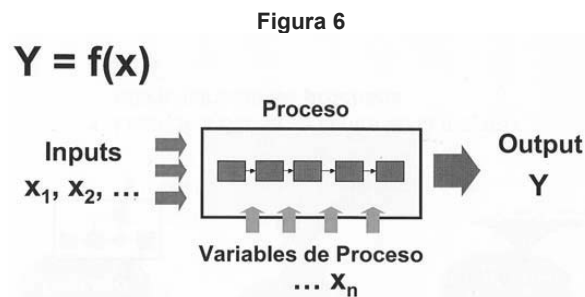
Una de las herramientas comúnmente utilizadas para el análisis de los procesos son los **diagramas de flujo** (figura 5) de proceso y los mapas de proceso. Los diagramas de proceso permiten visualizar y ordenar las operaciones así como identificar procedimientos, por tanto ofrecen un "estándar" con el que comparar la realidad.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Figura 5 (ejemplo de diagrama de flujo)



Las entradas y las variables del proceso son posibles fuentes de variabilidad y por tanto deben conocerse y evaluar cómo pueden afectarle (figura 6).



d) Revisión de la información clave:

- Sobre el terreno y con inmediatez a la incidencia:
 - Pasear por la "escena del crimen" (el *gemba* según los japoneses)
 - Preguntar a las personas clave que puedan aportar datos ("el que hace, sabe").
 - Revisar los pasos del proceso
 - Revisar las prácticas
 - Revisar los equipos
- Revisar documentos: ¿dónde están los datos?
 - Las especificaciones
 - Las instrucciones
 - Los procedimientos
 - La documentación generada
 - Las cualificaciones (personas y equipos)
 - Las validaciones

2. 2- Investigación del problema / Análisis. Identificar la(s) causa(s)

El problema es el último eslabón (efecto) de una cadena de causas. Es obvio, aunque conviene recordarlo una vez más, que la resolución de un problema sólo es posible mediante el conocimiento de las causas que lo generan. La pregunta es: ¿por qué sucedió?.

Todo problema tiene una o más causas que lo generan. El único propósito de la investigación es averiguar cómo se ha originado el problema y asignar la(s) causa(s) "raíz" que lo generan.

Cuando se analiza lo que ocurre deben buscarse las causas que generan la situación, porque sólo trabajando sobre las causas, pueden cambiarse los efectos (síntomas). Por tanto, la resolución del problema pasa por la identificación de la(s) causa(s) "raíz". El análisis de la causa raíz es la clave para identificar los CAPA apropiados.

En el capítulo 8 de las EU GMP⁽⁵⁾ se indica que, durante investigación de defectos de calidad, debe aplicarse un nivel adecuado de análisis de las causas raíz. En los casos que no pueda determinarse la verdadera causa, deben identificarse, al menos, las más probables y darles el debido tratamiento.

A continuación se exponen algunos aspectos importantes a tener en cuenta en la investigación de las causas que generan los problemas:

a) Causas y Culpables

Ante un error habitualmente no se suele preguntar "¿porqué o cómo ha ocurrido?" (causas)

sino "¿quién ha sido?"... (culpables).

La búsqueda de culpables "mata" el proceso de mejora, por tanto:

- Hay que evitar personalizar los hechos (es el "pasado").
- Toda prudencia es poca en el tratamiento de "causas" y "culpables".
- Para el proceso de mejora, necesitamos la autoestima del personal involucrado.
- Necesitamos la colaboración y la información del personal para la notificación y la resolución del problema (el proceso de mejora).

La comunicación de los problemas debe ser incentivada por la compañía como estrategia básica de la Mejora Continua. Para conseguir el esclarecimiento de los hechos y poder conseguir la resolución del problema, la doctrina actual es "amnistiar al presunto culpable".

b) No confundir causa con efecto/síntoma

Dos ejemplos para ilustrar este punto.

Ejemplo 1 :

- Factor causal:

El operario añadió el componente al reactor cuando no tocaba. ("error del operario")

- Causa raíz:

Es muy probable que en este ejemplo el procedimiento de fabricación y en particular la instrucción de secuencia de añadir componentes al reactor sea clara.

poco

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

O incluso que...
el procedimiento para revisar la redacción de las instrucciones de
fabricación sea inadecuado.

En este ejemplo es claro que el "error del operario" es un "síntoma" (de una mala práctica en la redacción de los procedimientos) y no una "causa raíz".

Ejemplo 2 :

En muchos casos simplemente se va a "apagar el fuego" y no se identifica la verdadera "causa raíz":

- "¿Porqué paró la línea de envasado?"
El operario respondió: bueno... parece que saltó un fusible...
- "Ok, pongamos un fusible nuevo y a otra cosa...arranquemos otra vez".

Y en este caso el tema acaba aquí... pero podría tener otro final.
Volvamos a empezar:

- "¿Porqué paró la línea de envasado?"
El operario respondió: bueno... parece que saltó un fusible...
- "¿y porqué saltó el fusible?"
El operario respondió: parece ser que los cojinetes del engranaje se sobre-calentaron...
- "¿sabe usted porqué se re-calentaron?"
El operario respondió: probablemente porque no estaban lubricados suficientemente...
- "¿y por qué no estaban bien lubricados?"
El operario respondió: porque nadie los lubricó.
- "¿cómo es posible?, ¿porque nadie los lubricó?"
El operario respondió: porque no lo tenemos estipulado en el programa de mantenimiento preventivo.
- "¿y cómo es que no lo tenemos estipulado en el programa de mantenimiento preventivo?"
Silencio...

El síntoma fue el fusible fundido pero la verdadera causa es que no había un mantenimiento preventivo del engranaje.

c) Causas atribuibles

Los problemas pueden ser debidos a diferentes "factores causales". El número de factores causales es infinito, pero los más habituales son los que suelen utilizarse en el diagrama causa-efecto de Ishikawa; las 5 "M", de sus iniciales en inglés

- **Men**
- **Machines**
- **Materials**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **Methods**
- **Miscellaneous**

También se han de tener en cuenta las siguientes

- *Measurement*
- *Management*
- *Environment*
- *Design*
- ...

A continuación se exponen con más detalle algunos de estos factores.
Causas atribuibles a:

- **Procedimiento / Método**

Ejemplos:

- el método es inconsistente o está mal establecido.
- las Instrucciones son incorrectas (falta de claridad en la redacción, secuencia confusa, etc.).
- el procedimiento es muy complejo.
- ...

Ocurren por :

- problemas en el diseño, la redacción y la revisión del proceso/procedimiento.
- falta de actualización, cambios mal programados o inadecuados, etc.

Se corrigen:

- con una adecuada revisión del proceso y las correspondientes instrucciones.
- validando el proceso.
- utilizando sistemas de supervisión apropiados.

- **Materiales (de partida)**

Ejemplos:

- materiales no adecuados
- especificaciones inadecuadas
- falta de control de calidad
- problemas de transporte
- problemas de distribución y/o almacenaje
- ...

Se corrigen o minimizan:

- cualificación de proveedores.
- con especificaciones apropiadas.
- con un control de calidad apropiado.
- conocimiento de la cadena de suministro.
- ...

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **Equipos (máquinas)**

Ejemplos:

- mala utilización de los equipos
- averías
- falta de mantenimiento / limpieza inapropiados
- falta de calibración
- obsolescencia
- equipo inadecuado (velocidad, sensibilidad, capacidad,...)
- instrucciones inadecuadas
- problemas con formatos
- ...

Se corrigen o minimizan:

- instrucciones operativas apropiadas
- programas de mantenimiento (TPM)
- programas de calibración
- programas de cualificación de equipos

- **Diseño del producto / proceso** (investigación/desarrollo/transferencia incorrectos)

Ejemplos:

- materiales no adecuados
- especificaciones inadecuadas
- maquinaria , instalaciones inadecuadas
- falta de capacidad de proceso en los equipos
- complejidad del producto
- complejidad de la producción
- duración del proceso
- ...

Se corrigen o minimizan:

- Revisando el diseño.
- Re-validando.
- CAPA

- **Entorno**

Ejemplos:

- flujo / orden de las operaciones
- flujo de materiales incorrecto
- logística incorrecta
- entorno desordenado, sucio, etc.
- ...

Se corrigen o minimizan:

- sistemas "*kanban*"

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- revisando el flujo de materiales
- sistema 5S (orden en los centros de trabajo)

- **Las Personas (el factor humano)**

El factor humano asociado a errores, problemas e incidencias merece una mención especial y un desarrollo más amplio.

Cuando se produce un error, lo más fácil es atribuirlo a un "error humano", es decir alguna persona se equivocó y esta es la causa del problema ("*errare humanum est*").

Ejemplos:

- error en la adición de componentes en la fórmula
- error en la secuencia de operaciones
- omisión de una operación (olvido)
- de sustitución (hacer A por B)
- medición incorrecta
- ...

y también conocemos muchos casos ,como por ejemplo accidentes con heridos, publicados en los medios, en los que habitualmente la "causa" es un "error humano" del conductor.

Teniendo en cuenta una de las leyes de Murphy ⁽⁹⁾:

"Si algo puede salir mal, saldrá mal",

deberíamos preguntarnos si en todos los casos es un error humano la (única) "causa raíz".

Por esta razón, las EU GMP indican claramente que "Cuando se sospecha o se identifica que la causa de un problema (de calidad) es un error humano, esto deberá ser justificado formalmente y se extremará el cuidado en asegurar que los errores o problemas en el proceso, procedimiento o sistema, si los hay, no serán pasados por alto" ⁽⁵⁾.

Los errores atribuibles al factor humano pueden ser de dos tipos:

- voluntarios (protesta, venganza, ...)

Aunque en raras ocasiones se producen, conviene tener en cuenta esta posibilidad...

- involuntarios.

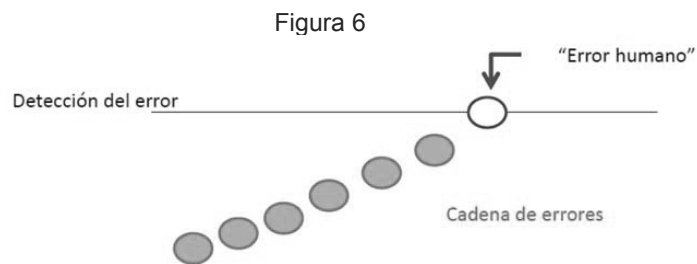
- **falta de atención - distracción.**
- **ignorancia - desconocimiento.**
- **temor, cansancio, incapacidad.**
- ...

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Hay que tener en cuenta también que la mayor parte de estos - mal llamados - "**errores humanos**" se producen por la existencia de **INDUCTORES del ERROR:**

- **Valores:** Falta de responsabilidad colectiva.
- **Actitud:** Falta o indefinición de responsabilidad individual; negligencia, desinterés, dejadez...
- **Aptitud:** Ignorancia, falta de formación / capacitación.
- **Competencia:** Idoneidad (Actitud + Aptitud). Adecuación al puesto de trabajo. No cumplir con las instrucciones y procedimientos. Exceso de confianza. Inseguridad. Rutina. Distracciones. Problemas de salud. Falta de orden y/o limpieza.
- **Información:** Deficiente. Conocimiento no compartido (mala gestión del conocimiento). Falta de transparencia.
- **(Mala) Gestión :** (véase más adelante).

Podríamos considerar pues el "error humano" como una suma o cadena de errores "del sistema" que se ponen de manifiesto en un momento dado, como un error humano (ver figura 6).



Los "errores humanos" se corrigen o minimizan con:

- formación / capacitación.
- motivación.
- supervisión (evaluación de la aptitud y la competencia).
- revisión el proceso / instrucciones / condiciones de trabajo.
- ayudas al proceso (*in process control, check lists, informática industrial, etc.*).
- eliminado o minimizando los "inductores al error".

Dentro del capítulo de factores causales atribuibles al "factor humano" hay que tener muy presente que una buena parte de los " errores humanos" deben ser atribuidos a la (mala) gestión.

- **La (mala) Gestión**

La suposición de que no habría tantos problemas si los trabajadores hicieran bien su trabajo es a menudo predominante, sin embargo el Dr. Joseph Juran señaló hace tiempo que la mayoría de los problemas de Calidad se halla en la mala gestión, más que en la mala producción de la fábrica y que la mayoría de las

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

posibilidades de mejora residen en la actuación sobre el "sistema". Los trabajadores están limitados por el sistema y el sistema pertenece a la dirección.

Deming daba gran importancia a la responsabilidad de la gestión:

"Un fallo que se observa en todas partes cuando se interpretan las observaciones, es que se supone que cada acontecimiento (defecto, error, accidente) es atribuible a alguien (generalmente el que más a mano está) o se relaciona con algún acontecimiento especial. La verdad es que la mayoría de los problemas en los servicios o en la fabricación residen en el sistema..."

Deming considera los "fallos del sistema" como causas "comunes" de los problemas y los fallos derivados de "acontecimientos efímeros" como "causas especiales".

" La confusión entre causas comunes y causas especiales provoca la frustración de todos (...) calculo que, en mi experiencia, la mayoría de (...) las posibilidades de mejora vienen a tener unas proporciones como estas:

- *el 94% pertenecen al sistema (responsabilidad de la dirección).*
- *el 6% son especiales. "*

En efecto, la **mala gestión** es un típico inductor del error, es la que **induce** a que se produzcan los otros tipos de errores.

ejemplos:

- se toman decisiones falsas o equivocadas.
- gestión inadecuada o inexistente.
- prisas, stress, planificación inadecuada.
- interrupciones, cambios no planificados.
- objetivos no realistas, ilusorios.
- falta de control o seguimiento.
- diseños precipitados, falta de recursos o supervisión en I+D.
- procedimientos inadecuados.
- falta de coordinación, órdenes contradictorias..
- falta de idoneidad del supervisor.
- falta de competencia de la dirección.
- actitudes no-éticas.
- ...

¿Cómo es posible que la mala gestión sea un inductor persistente de errores?.

1) Los inductores al error (tensionantes o estructurales) exacerbaban la natural vulnerabilidad de las personas al error .

2) Porque algunas malas decisiones no siempre tienen consecuencias:

...el evento se ha producido muchas veces antes de detectar el problema y solamente cuando se juntan algunos factores desfavorables es cuando se desencadena el accidente (y que no se asocia con las causas "sistémicas")

No todos los errores resultan en problemas, pero todos los problemas provienen de errores

3) La **reiteración** del evento "improbable" lo produce "estadísticamente".

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Recordemos el triángulo de Heinrich⁽¹⁾ para la prevención de accidentes laborales:

3.000 comportamientos inseguros producen 300 accidentes (sin lesiones), de los cuales 29 dan lugar a lesiones que requieren ayuda médica y a 1 muerte.

4) Los típicamente llamados “fallo humano” y “fallo técnico” normalmente son errores causados por:

- Decisiones “pobres” o basadas en la rutina. El 95 % de las decisiones tomadas se basan en hábitos.

- Creer que se trata del mismo tipo de error y tratarlo de igual forma (pensamiento patrón en lugar de pensar algo nuevo, como si nunca hubiera sucedido).

Las malas decisiones tomadas con buenas intenciones siguen siendo malas decisiones.

Veamos algunos ejemplos:

1) El sistema de control automático falla...

“... pero podremos continuar con el sistema manual que también es fiable...”
(acto inseguro)

...hasta que el sistema manual también falla (por fatiga) → **“error humano”**

2) Bidones metálicos sin toma de tierra...

“...no hace falta, es muy improbable que pase nada...” (acto inseguro)

...hasta que un día salta la chispa → **“fallo técnico”**

3) Explosión de la plataforma petrolera Deepwater Horizon de British Petroleum en el golfo de México en el año 2010.

“Una serie de decisiones erróneas que ahorraron a varias empresas tiempo y dinero provocaron la explosión de la plataforma petrolera de BP en el golfo de México (...)

La explosión de la plataforma no fue un accidente aislado ni consecuencia de decisiones erróneas aisladas. Las causas profundas son sistémicas (...) y atribuibles a un “error de gestión” de los directivos de BP, Halliburton y Transocean que aumentaron el riesgo de explosión (...) ahorrando a estas compañías una cantidad significativa de tiempo y dinero.”

Informe de la Comisión Graham – Reilly, Enero 2011

4) Accidente de la planta nuclear de Fukushima I en Japón en el año 2011

“El accidente (...) no se puede considerar un desastre natural. Fue un desastre (...) que podía haber sido previsto y evitado (...).

La catástrofe fue el resultado de la connivencia entre el Gobierno, los organismos reguladores y la operadora Tepco, (...). Tanto los reguladores como Tepco eran conscientes desde 2006 del riesgo de una apagada total a Fukushima Daiichi si se producía un tsunami (...)

El accidente ha sido claramente creado por el hombre (...) las causas fundamentales son los sistemas de organización y de regulación que están fundamentados en lógicas erróneas, en las decisiones y en las acciones”

Informe del Comité de expertos nombrados por el parlamento nipón - Julio 2012

Los errores debidos a la **a la (mala) gestión** se pueden corregir o minimizar con:

- sistemas de REDUNDANCIA, canales múltiples e independientes de:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- control
- comunicación
- información
- toma de decisiones

p.ej. sistema GMP's: "uno lo hace y otro lo revisa"

- responsabilidad compartida / descentralización / empowerment
- sistemas de Mejora Continua / CAPA / OAP
- sistemas de Información y Comunicación (transparencia)

....

d) Herramientas para identificar las causas

Para la investigación e identificación de las causas que generan los problemas en sus diferentes fases se suelen utilizar algunas herramientas:

1. Identificar el efecto y analizarlo:

- diagrama de flujo / diagrama de proceso.
- las preguntas: 5W + 2H .
- "¿porqués?" en secuencia.

2. Hacer un listado de las posibles causas:

- tormenta de ideas.
- metaplan.

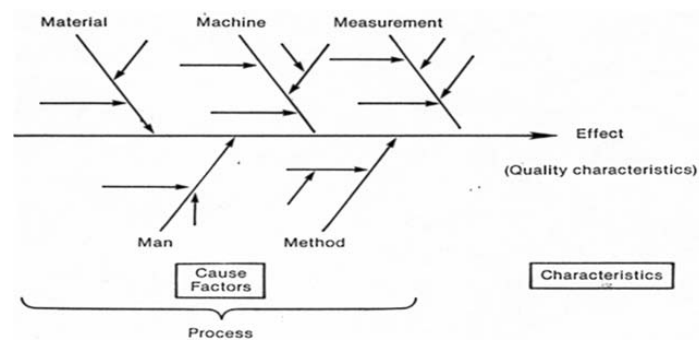
3. Clasificación por familias:

- diagramas causa - efecto.

(p.ej. diagrama de espina de pescado (Ishikawa)

Método de las M (mano de obra, máquinas, métodos, materiales, mantenimiento, medio ambiente); véase la figura 7.

- gráficos e histogramas (p.ej. diagrama de Pareto).



Cause and Effect Diagram

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

e) Las hipótesis y los datos

Antes de identificar las causas, mediante las herramientas mencionadas en el apartado anterior, se suelen emitir **hipótesis**.

Todas las opiniones son respetables, sin embargo, sólo pueden aceptarse como causas los motivos demostrados y nunca los apoyados en meras suposiciones o hipótesis (hay que confirmar las hipótesis siempre).

Este aspecto es muy importante, las hipótesis son el primer paso del experimento - no son la conclusión- y deben demostrarse con datos y/o con resultados experimentales.

Si no se puede confirmar la hipótesis, hay que reformularla.

“Hay que alternar la reflexión y la acción, las cuales se complementan y corrigen una a otra”

(Antoni Gaudí)

“In God we trust, the rest must bring data”

(W.Edwards Deming) .

“It is a capital mistake to theorize before one has data”

(Scandal in Bohemia, Sir Arthur Conan Doyle)

el poder de **los datos**:

- Los datos permiten confirmar o desmentir las hipótesis.
- Los datos permiten a un equipo ponerse más fácilmente de acuerdo.
- Los datos homogenizan la interpretación de la realidad.
- Los datos no se discuten, se comprueban.

- Los datos bien presentados son clarificadores, pero mal presentados pueden ser fuente de confusión (conviene utilizar gráficos y estadísticas con prudencia e inteligencia).
- Los datos relevantes a veces no son fácilmente o directamente accesibles.

f) Las causas y su clasificación

Hay que tener en cuenta que, a menudo, un problema puede ser generado por varias causas que ocurren a la vez - *“check for more than one root cause”*- y que:

- No todas las causas son de igual importancia.
- Las distintas causas pueden o no producir los mismos efectos.
- Algunas causas están “escondidas”.

Tipos de las causas :

Causas **principales**: tienen una participación decisiva en el problema..

- se tiene posibilidad de actuar sobre ellas.
- su eliminación individual evitará el problema o sus consecuencias en un % elevado de casos.

Causas **inmediatas**: son las que provocan el suceso, materializan el problema. (suelen ser la más visibles).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Causas **primarias** (o básicas): son las que están en el origen del proceso causal

son las causas "raíz" (*root causes*)
(a veces no son las más visibles).

Causas **secundarias**: tienen incidencia en el problema pero no son decisivas.

Listar y ordenar las distintas causas:

Hacer una **lista** de las posibles causas que puedan asociarse al sistema que se revisa (por ejemplo, mediante tormenta de ideas + diagrama de Ishikawa)

Razonar las causas:

¿tipo?

¿necesaria?

¿suficiente?

¿hay datos que las cuantifiquen o confirmen?

g) Investigación, análisis de la(s) causa(s) - Resumen:

Relacionar causa – efecto (qué es y qué no es).

- Causas atribuibles: Por qué ocurre la causa, qué la genera.
- Verificar las hipótesis - cuantificar cada una por separado.
- Identificar / seleccionar las causas más probables o influyentes; listarlas, clasificarlas y ordenarlas.
- Documentar la investigación. Presentación de las conclusiones (datos, gráficos...).

...

2.3 - Acciones correctoras y preventivas

La selección de las medidas correctoras debe fundamentarse en los motivos o razones (causas) que las originan.

Para poder aplicar las medidas correctoras se precisa:

- 1) Identificar y Categorizar las causas.
- 2) Eliminar las causas y/o sus consecuencias (medidas correctoras y preventivas).

a) actuación correctora: ¿cuál sería la solución?

Acción para eliminar incidencias o sus causas principales. Evita el problema.

- Corrección inmediata (normalmente sobre el producto)
p.ej. re-proceso
Antes de liberar el producto al mercado
- Actuación correctora "definitiva" (sobre las causas principales inmediatas que originan la incidencia)
antes de fabricar más lotes

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Cuando se produce un problema siempre hay dos preguntas que se pueden formular:

- 1) ¿Por qué ocurrió el problema?
- 2) ¿Por qué no se previno el problema?

Muchos problemas se acostumbran a "resolver" contestando solamente la primera pregunta, sin embargo la segunda pregunta es la que debería considerarse más profundamente

Hay que ir de la acción correctiva a la preventiva.

b) actuación preventiva: ¿cómo evitaremos que vuelva a ocurrir?

Acción para **evitar que se produzcan** las causas primarias que podrían originar un evento no-deseado.

Cuando un problema es generado por varias causas (pluri-casual: causas principales y secundarias, inmediatas y primarias) la solución definitiva normalmente requerirá un "paquete" de medidas correctoras:

- Buscar posibles soluciones para cada causa, anotarlas todas en una lista.
- Categorizar y priorizar las medidas.
- Estudio de alternativas: tabla de ventajas e inconvenientes.

Selección de medidas (Análisis de ventajas e inconvenientes)

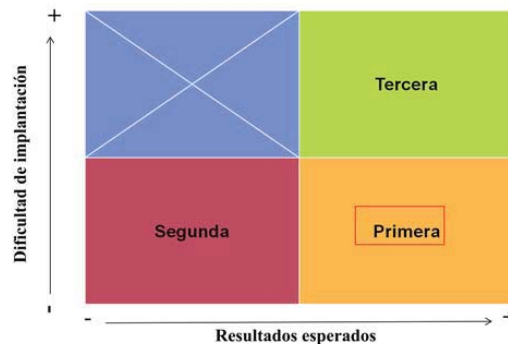
En la selección de medidas a tomar, para garantizar la eficacia y operatividad se deberán considerar los siguientes **cráterios**:

- **Estabilidad de la medida:** sus efectos no deben desaparecer ni disminuir con el tiempo.
- **No desplazamiento del problema:** la medida correctora no debe crear otro problema. Debe evaluarse su repercusión.
- **Alcance:** correctiva o preventiva.
- **Facilidad de implantación. Coste del cambio:**
 - para la empresa
 - para el operario
 - a nivel regulatorio
 - posibilidad de solución "propia" o "externa"
 - medios y recursos necesarios
 - inversiones / retorno de la inversión
 - ahorros / costes asociados
- **Plazo de ejecución.**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Véase en la *figura 8* un diagrama en el que se representa el orden de prioridades de un paquete de acciones correctoras en función de los resultados esperados y la dificultad de implantación

Figura 8



Durante el diseño del dispositivo de control (medida correctora) recuerde empezar desde el **método simple**, un error común en la etapa del diseño es iniciarla pensando en opciones tecnológicas complejas: sensores, PLC's, automatización...

Mantenga la mente abierta, **acuda al lugar de trabajo** (lo que los japoneses llaman *gemba*) **involucre al equipo de personal** que habitualmente trabaja en del proceso para obtener la retroalimentación necesaria.

En la historia siguiente se muestra un claro ejemplo:

En una fábrica de jabón se recibió una reclamación de un cliente que recibió una caja vacía.

Inmediatamente el líder de la fabrica convocó a su equipo de ingenieros expertos en diferentes aéreas (manufactura, diseño, ergonomía, calidad etc.) para que implementaran un método que evitara que esto sucediera nuevamente. Al cabo de varias semanas los ingenieros habían logrado desarrollar varias propuestas, con diferentes métodos: básculas en la estación de empaque, sistemas de visión artificial, contadores. sistemas de rayos X, ...

Durante el tiempo en el que el equipo de ingenieros estuvo trabajando en el diseño de estas propuestas, el líder de la fábrica hizo una convocatoria en el área de producción, pidiendo que todo aquel que tuviera una idea para solucionar el problema la depositara en un buzón.

Al cabo de un tiempo, el buzón contenía algunas ideas, sin embargo le llamo la atención una en particular que decía "instalar un ventilador", el líder fue con el operario que propuso esa idea y le llevó el ventilador.

El operario colocó el ventilador a un lado de la línea transportadora y lo encendió en la potencia máxima, después colocó en la cinta varias cajas vacías entre las llenas,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

el líder se quedó sorprendido al ver como las cajas vacías salían volando de la cinta de la línea transportadora, mientras que las llenas continuaban por la cinta...

Acciones correctoras y errores humanos

A menos que el error se produzca habitualmente o bien sea debido a falta de formación (capacitación o entrenamiento), los "errores humanos" normalmente no requieren más "acción correctora" que el correspondiente comentario con la(s) persona(s) involucrada(s).

Se recomienda la formación no solamente de los actores directos del problema sino de TODO el personal involucrado.

Hay que tener en cuenta que "Formación" no es equivalente a "Aprendizaje", debe evaluarse la comprensión (no sólo la asistencia al curso) de las personas.

Plan de las Acciones Correctoras y Preventivas

Cuando se juzgue conveniente (por ejemplo cuando se requiera un paquete de medidas correctoras y preventivas, cuando las acciones correctivas sean complejas, etc.), debe establecerse un plan de acciones correctivas y preventivas que establezcan:

- Responsabilidades.
- Plazos. Cronogramas.
- Recursos, Presupuestos.
- Control de Cambios.

...

Los plazos de ejecución se pueden establecer en función del análisis del riesgo.

2.4 - Seguimiento de las acciones correctoras y preventivas

Las GMP de la UE en el capítulo 8 ⁽⁵⁾ indican que:

(8.18) Deben identificarse las medidas correctoras y/o preventivas apropiadas (CAPAs) y aplicarse en respuesta a un determinado defecto de calidad. Debe hacerse un seguimiento y la evaluación de la efectividad de dichas acciones.

y también (8.19) Los registros de los defectos de calidad deben ser revisados y regularmente deben realizarse análisis de las tendencias para los problemas específicos o recurrentes que requieran atención.

Puesto que no se sabe si una decisión es correcta hasta que no se ejecuta, el seguimiento de las medidas correctoras y/o preventivas (CAPAs) es muy importante porque permite controlar que éstas sean llevadas a cabo y su eficacia.

Dicho seguimiento debe realizarse con un control periódico y es conveniente que se establezcan **indicadores** (que permitan seguir la evolución: avance, volumen, plazos...).

Cierre y Archivo:

Es habitual recomendar que la investigación quede finalizada en un período de 1 mes (20 días laborables) y la resolución de los problemas del CAPA en 3 meses.

En cambio, la implantación de las medidas correctoras y/o preventivas definitivas dependerá de diversas circunstancias: Plazos de ejecución, recursos disponibles, presupuestos necesario, Control de Cambios, análisis del riesgo... Por esto es muy importante documentar el seguimiento.

En ocasiones se plantea la siguiente cuestión:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

¿Es necesario haber cerrado el CAPA implementando las Acciones Preventivas antes de proceder a la liberación del lote?

Respuesta :

No todas las incidencias, desviaciones o no-conformidades necesitan ser cerradas hasta el nivel "Acción Preventiva (PA)".

Pero sería conveniente disponer de un **procedimiento** que indique en qué ocasiones es necesario cerrar el CAPA antes de liberar el lote y cuándo no, cuándo en el nivel "CA" y cuándo en el nivel "PA", y en función de un análisis de riesgos.

De esta manera no sería necesario esperar al cierre del CAPA para poder liberar el 100% de los lotes.

Si se trata de una NO-conformidad relacionada con el producto (Incumplimiento de la Autorización de Comercialización), se requiere una evaluación de la disponibilidad del producto. Mientras tanto se procede al bloqueo del producto terminado que todavía no ha sido liberado, o del producto en curso de fabricación.

En general, **sólo después de que la causa raíz haya sido determinada**, se podrá tomar la decisión final sobre la disponibilidad del producto y la fabricación de más lotes.

Una vez **resuelto el problema** se puede proceder a cerrar el CAPA y al archivo de la documentación generada (punto focal de atención para el inspector de GMP).

Eficacia de las medidas:

Por desgracia, las investigaciones no resuelven siempre las causas que originan los problemas y/o las medidas correctoras y/o preventivas no resuelven los problemas, es decir, el problema no se ha corregido y vuelve a ocurrir.

Algunas sugerencias...

- a) No se completan en un plazo razonable de tiempo.
- b) No se identifican las causas raíz:
 - Asunción incorrecta de que es un "incidente aislado", que no se repetirá en otras ocasiones / otros lotes.
 - Es un "error humano"; por culpa del empleado / operario.
 - Es culpa de la fatalidad; " se rompió la máquina"...
 - ...
- c) Medidas correctoras/preventivas inadecuadas o insuficientes.

en estos casos hay que volver a iniciar el ciclo de las 4 etapas:

- 1) Planteamiento - Identificación del problema**
¿cuál es la situación? ¿qué sucedió?
- 2) Investigación / Análisis. Identificar la(s) causa(s)**
¿cuál es la causa del problema? , ¿por qué sucedió?
- 3) Acciones correctoras y preventivas**
¿cuál sería la solución?
¿cómo evitaremos que vuelva a ocurrir?

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

4) Seguimiento de la solución

¿hemos resuelto el problema?

3.-Ejemplos

En el capítulo 9 de este libro se exponen también algunos ejemplos de diferentes problemas e incidencias.

EJEMPLO # 1 - ¿ES UN ERROR?

El problema

En la revisión de la documentación de un lote se observa que el tamaño de lote fabricado no corresponde (es mayor) al aprobado en la Autorización de Comercialización.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente: (?)
- Riesgo para el negocio: SI

Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la identificación de la causa.

La investigación

- Se revisa el control de cambios de este producto y se comprueba que este tamaño de lote ha sido solicitado por una variación de la Autorización de Comercialización a la Agencia del Medicamento pero todavía no ha sido autorizado.
- Se autorizó internamente la fabricación de lotes con este tamaño para realizar estudios de validación de procesos y estabildades.
- Cuando se reciba la autorización estos lotes con el nuevo tamaño de lote podrán ponerse en el mercado.

Acciones correctoras:

Inmediatas:

- Informar a Planificación, Marketing y *Regulatory* de la incidencia.
- Bloqueo definitivo del lotes hasta recepción de la aprobación.
- Seguimiento del estudio de la estabilidad

...

Acciones preventivas:

Revisar el sistema / circuito de información de control de cambios.
(en particular la obsolescencia de "rutas" antiguas y arranque de "rutas" nuevas, así como la notificación a los departamentos implicados).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

EJEMPLO # 2 - ¿AVERÍA?

El problema

- **El ensayo de productos de degradación de un lote de una crema para uso tópico dio un resultado fuera de especificaciones (superior al esperado).**
- El procedimiento indica que se analizan separadamente muestras (tubos terminados) del principio y del final del proceso de envasado. Todas las muestras dieron resultados similares.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente: SI
 - Riesgo para el negocio: SI
- Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la identificación de la causa.

La investigación

- No se observa ninguna anomalía en la documentación analítica
- Al revisar la documentación del lote se advierte que se notificó una incidencia durante el proceso de elaboración.
- Esta incidencia consistió en una avería, en la camisa de refrigeración del reactor, durante la fabricación por el que la crema estuvo sobre-expuesta a una temperatura elevada durante un tiempo superior al habitual (desviación).
- Es conocido, por los estudios de estabilidad que, en esta crema, este producto de degradación se manifiesta con el incremento de temperatura / tiempo.

Como resultado de la investigación, se decidió informar el resultado como no-conforme (OOS).

Acciones correctoras:

- Informar al personal de la incidencia
- Rechazar el lote
- Reparar avería. No utilizar este equipo hasta que se haya reparado.
- ...

Acciones preventivas:

- Revisar el programa de mantenimiento preventivo de la camisa de refrigeración.
- Revisar el circuito de información de las incidencias de fabricación.
- ...

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

EJEMPLO # 3 - ¿ERROR HUMANO?

El problema

- **El ensayo de contenido de conservantes (parabenos) de un lote de una suspensión oral dio un resultado fuera de especificaciones (inferior al esperado).**
- El procedimiento indica que se analizan separadamente muestras (frascos terminados) del principio y del final del proceso de envasado. Todas las muestras dieron resultados similares.

Riesgo - Disposición del lote

- Riesgo para el paciente: SI
 - Riesgo para el negocio: SI
- Se decide bloquear las unidades de este lote hasta la identificación de la causa.

La investigación

- No se observa ninguna anomalía en la documentación analítica. Se confirma el resultado con nuevas muestras tomadas durante el proceso de envasado. Como resultado de la investigación, se decidió informar el resultado como no-conforme (OOS).
- Al revisar la documentación del lote se advierte que NO se notificó ninguna incidencia durante el proceso de elaboración.
- Se verifica todo el proceso, en particular todo lo referente a los parabenos; análisis de la materia prima, etiquetas de pesada, adición del material, etc. No se observa ninguna anomalía exceptuando que, al revisar las gráficas de temperatura del reactor de elaboración se comprueba que la máxima temperatura alcanzada es de 70°C.
- Es conocido que para incorporar fácil y completamente los parabenos se necesita una temperatura alrededor de 80°C. Parece pues probable que ha habido un problema en la incorporación completa de los parabenos por no alcanzar la temperatura óptima de incorporación.
- Se entrevista al personal en cargado de la adición del producto y efectivamente se comprueba el "olvido"(o desconocimiento) de este requisito de la temperatura.

Acciones correctoras:

- Informar al personal de la incidencia
- Rechazar el lote
- Revisar las instrucciones de fabricación

Acciones preventivas:

Nuevo redactado de la instrucción de adición de material

Antiguo: "- Añadir los parabenos en continua agitación y a unos 80°C"

Nuevo: "- Comprobar que la temperatura esté entre 80°C y 85°C.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Mantener la agitación a 45 -50 rpm
- Incorporar los parabenos al reactor
- Mantener las condiciones de temperatura y agitación hasta LA completa disolución de los parabenos."

5. Bibliografía

- Heinrich, Herbert William (1886-1992) , pionero de la seguridad industrial en EEUU.
- Publicado en su libro "Prevención de Accidentes Industriales: Un enfoque científico" (última ed. 1959)
- Ishikawa, Kaoru - What is Quality Control? . The Japanese Way (traducción David J. Lu ©1985)
- Prentice Hall, Inc., 6th printing April 1987, ISBN 0-13-952433-9
- pg. 198: Elementary Statistical Method (the so called Seven Tools)
- pg. 63: Cause and Effect Diagram
- Tomado de Deming, W.Edwards - Calidad, productividad y Competitividad. La Salida de la Crisis.
- Editorial Díaz de Santos S.A., 1989, ISBN 84-87189-22-
- Bloch, Arthur- La Ley de Murphy del 2000
- Ediciones Temas de Hoy S.A, 4ª ed. agosto1999, ISBN 84-7880-985-6
- ICH Q10
- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf
- ICH Q9
- http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9Guideline.pdf
- FDA GUIDE TO INSPECTIONS OF QUALITY SYSTEMS
- <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/Inspections/UCM142981.pdf>
- FDA GUIDANCE FOR INDUSTRY QUALITY SYSTEMS APPROACH TO PHARMACEUTICAL CGMP REGULATIONS.
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM070337.pdf>
- EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines.
- Part I - Basic Requirements for Medicinal Products.
- Chapter 8: Complaints, Quality Defects and Product Recalls (into operation since 1 March 2015)
- http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
- Quality Metrics Why are we going... Where are we going... Russell Wesdyk CDER/OSP.
- Presentation
- <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM374192.pdf>

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- ICH guideline Q9 on Quality Risk Management.
- <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

Tema 12.- Importancia de una validación correcta para evitar/mejorar los problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos.

Pujol, Martí y Viscasillas, Joan

Introducción. Objetivo y alcance de este capítulo	482
1.- Evolución del concepto de validación desde las GMPs clásicas a las GMPs del siglo XXI (1970-2015) y la implantación de la validación en tres fases: diseño, cualificación y verificación continua del proceso.....	482
1.1 Bibliografía	482
1.2 Visión clásica o convencional.....	483
1.3.-GMP's del siglo XXI. 1.4 -Validación según las GMPs del siglo XXI.....	484
1.4.-Situación actual respecto a las validaciones.....	485
2.-Problemas tecnológicos derivados de la ausencia de validación o de validaciones efectuadas incorrectamente con ejemplos tomados de inspecciones FDA (warning letters) o de otras agencias.....	487
Para ilustrar este capítulo se han escogido cinco casos de validaciones, cuatro que aplican a todas las plantas farmacéuticas (validaciones de limpieza, de sistemas informáticos, de sistemas de obtención de agua purificada, de sistemas de tratamiento de aire) y uno que aplica a plantas de inyectables o colirios (validación de sistemas de llenado aséptico).	
2.1.-Validaciones de limpieza.....	487
2.1.1. Guías y normativas a utilizar. Bibliografía.....	487
2.1.2. Fases de un Protocolo completo de validación de limpieza.....	488
2.1.3.- Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a limpiezas o validaciones de limpieza ausentes o incorrectas.....	495
2.2.-Validaciones de sistemas informáticos.....	497
2.2.1. Guías y normativas a utilizar.....	497
2.2.2. Cambios desde los años 90 hasta la actualidad	498
2.2.3.-Ciclo de vida de los sistemas informáticos. Validación según GAMP...499	
2.2.4.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones informáticas ausentes o incorrectas.....	501
2.3.-Validaciones de sistemas de obtención de agua purificada.	501
2.3.1.-Guías. Normativas a utilizar.	501
2.3.2.-Modelo de validación de una instalación de agua purificada basada en el ciclo de vida.....	502
2.3.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones ausentes o incorrectas.....	505
2.4.-Validaciones de sistemas de tratamiento de aire.	507
2.4.1.-Guías. Normativas a utilizar.	507
2.4.2.-Validación de un sistema de tratamiento de aire.	507
2.4.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones de sistemas HVAC incorrectas.....	510
2.5.-Validaciones de sistemas de llenado aséptico.....	511

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

2.5.1.-Guías. Normativas a utilizar.....	512
2.5.2.-Media Fill	512
2.5.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a media fill incorrectos.	515
3.-Bibliografía	516

La bibliografía de este capítulo se halla detallada en los distintos tipos de validaciones que se estudian

Introducción. Objetivo y alcance de este capítulo

Dentro del contexto de las GMPs se habla de validación desde los años 1970. Los conceptos fundamentales siguen vigentes pero la metodología utilizada ha sufrido muchos cambios, tanto en los aspectos generales como en validaciones concretas. En una planta farmacéutica las validaciones/cualificaciones aplican a:

- Procesos de fabricación
- Procesos de esterilización, llenado aséptico, filtración esterilizante
- Procesos de limpieza de equipos e instalaciones
- Sistemas informáticos de Producción (SAP), Calidad (LIMS, para laboratorios, liberación de lotes...), Almacenes (gestión de stocks, cuarentenas, distribución), Documentación, etc.
- Sistemas de Planta (agua purificada o destilada, vapor, tratamiento de aire, monitorización de salas, ambientes y superficies, etc.)
- Métodos analíticos físico-químicos y biológicos
- Cualificación de instrumentos, máquinas y equipos
- Cualificación de proveedores
- Etc.

El objetivo de este capítulo es estudiar cómo ha evolucionado el concepto de validación desde un punto de vista general y desde un punto de vista concreto de algunos sistemas (agua, limpieza, sistemas informáticos...) y poner de manifiesto los graves inconvenientes de una falta de validación o de validaciones incorrectas.

1.- Evolución del concepto de validación desde las GMPs clásicas a las GMPs del siglo XXI (1970-2015) y la implantación de la validación en tres fases: diseño, cualificación y verificación continua del proceso.

1.1. Bibliografía.

- GMPs europeas y sus anexos. (Eudralex, vol. 4) .Consultar siempre la última versión
- GMPs for 21st Century: a risk-based approach (agosto 2002)
- ICH Q8
- ICH Q9
- ICH Q10

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

-ICH Q11

-ICH Q12 (en fase preliminar actualmente)

-Recomanacions per a l'aplicació de la Qualitat pel disseny (Qbd) en la fabricació industrial de medicaments comercialitzats. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Any 2014.

1.2 Visión clásica o convencional.

La validación es la demostración documentada de que un proceso o un sistema hacen lo que tiene que hacer de forma fiable y reproducible. La palabra cualificación se reserva para los equipos, máquinas o instrumentos en las cuatro etapas de diseño, DQ, instalación IQ, operaciones (OQ) y de proceso (PQ). En un sentido amplio validación y cualificación son sinónimos.

La validación es la clave que asegura la calidad de los productos fabricados y debe validarse todo aquello que tiene una influencia directa o indirecta sobre la identidad, eficacia, seguridad, calidad y estabilidad de los medicamentos que fabrica una planta farmacéutica. Para la visión clásica o convencional de las GMPs la validación, a pesar de considerarse una herramienta fundamental, no se pone en marcha de forma rigurosa hasta que se plantea la fabricación industrial de los productos y alcanza su máximo desarrollo con la fabricación de los primeros lotes de demostración y los primeros lotes industriales. La validación de los procesos permite conocer los puntos críticos que deberán ser objeto de una vigilancia especial y establecer las pautas para el control de proceso. Una vez se ha conseguido una validación satisfactoria (a veces medianamente satisfactoria) con un número de lotes, repeticiones o ciclos suficiente (normalmente $n = 3$), con la aplicación de criterios del "peor caso" que pueden suponer pruebas suplementarias y una vez definidos los parámetros de proceso rutinarios se considera que el proceso, ciclo o sistema pasa al status de "validado". A partir de este momento el personal dedicado a las tareas de validación presta poca atención al proceso a no ser que se presenten incidencias frecuentes o que la normativa requiera revalidaciones periódicas como es el caso de la esterilización y el llenado aséptico.

Esta visión clásica de la validación ha recibido muchas críticas por:

- tener una visión parcial
- por el uso de prácticas discutibles (tamaños de lote para validar más reducidos; aplicación incorrecta de los criterios del peor caso...)
- por la falta de rigor estadístico (abuso de la cifra mágica de $n=3$ sin justificación científica, falta de un diseño experimental riguroso utilizando en su lugar pruebas de ensayo/error con ligeros retoques hasta que parece que suena la flauta y el proceso queda bajo control).
- porque favorece la burocratización. Parece que lo más importante sea documentar y reportar cuando lo realmente necesario es demostrar y asegurar la calidad de los procesos.
- porque facilita el inmovilismo y la resistencia a los cambios y a la innovación. Cualquier cambio supone una modificación del dossier de Registro y no se asume como prioritario.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

1.3.-GMP's del siglo XXI.

Son una iniciativa de la FDA y de las ICH. Como consecuencia de un exceso de regulación y de burocracia las industrias farmacéuticas que deberían ser uno de los sectores más innovadores y avanzados han quedado estancadas. Algunos conceptos clave de esta iniciativa son los siguientes:

Guías ICH (Q8, Q9, Q10; posteriormente Q11 y Q12). La Conferencia internacional sobre Armonización reúne las opiniones de Estados Unidos, Europa y Japón. La guía ICH Q8 trata del desarrollo farmacéutico en base al espacio de diseño Qbd muy relacionado con los sistemas PAT On line. La guía ICH Q9 trata del análisis y la gestión del riesgo. La guía ICH Q10 explica como se puede implantar un sistema global de calidad farmacéutico. La guía ICH Q11 trata de la implementación de un sistema de calidad en fabricantes de APIS y la guía ICH Q12 (actualmente en fase preliminar) tratará de la gestión de los cambios a lo largo del ciclo de vida del producto. Las guías ICH son recomendaciones y sólo adquieren valor legal y obligatoriedad cuando aparecen publicadas oficialmente dentro del ámbito legislativo de las tres áreas, lo cual suele ocurrir con algunos años de retraso.

Introducción de un sistema moderno de calidad basado en las normas ISO 9000 por procesos. Se explica con detalle en la ICH Q10. Según este enfoque hay que identificar los procesos de una planta, mapearlos, efectuar análisis de riesgo, establecer indicadores de calidad y objetivos, etc.

Utilización sistemática de dos habilitadores o facilitadores: Análisis de riesgos y Gestión del conocimiento. El análisis de riesgos identifica, evalúa y controla los riesgos relacionados con la calidad de los productos farmacéuticos a lo largo del ciclo de vida. Aplica a validaciones, prioridades de actuación, incidencias, decisiones de aceptación o rechazo de lotes, etc. La gestión del conocimiento se basa en la buena transmisión del conocimiento entre personas, instituciones, dentro y fuera de la empresa. El conocimiento debe fluir con transparencia y es la base del conocimiento científico. Y las patentes, evidentemente, están para los casos de información reservada y para proteger la innovación.

Toma de decisiones basada en el conocimiento científico y en el análisis correcto de los datos disponibles. Por encima del sentido común y la experiencia está la ciencia, la evidencia y la demostración científica.

El cuadro siguiente compara algunas de las principales características de las GMPs convencionales o clásicas y las GMPs actuales o del siglo XXI.

<i>GMPs SIGLO XX</i>	<i>GMPs SIGLO XXI</i>
Énfasis en la calidad. La calidad se fabrica. Énfasis en la formación.	Énfasis en la calidad y la eficiencia. La calidad se diseña (ICH Q8). Énfasis en la formación y gestión del conocimiento (ICH Q10)
Centradas en todo tipo de riesgos.	Centradas en los riesgos importantes. Estrategias de gestión, evaluación y control del riesgo.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

	Establecer prioridades de actuación. (ICH Q9)
Información basada en gran parte en la experiencia y conocimiento empírico.	Información basada en los datos y conocimientos científicos y en la cuantificación del riesgo Prioridad a los riesgos importantes (ICH Q10 y Q9)
Calidad mediante inspección (Conocimiento descriptivo)	Calidad por diseño, Qbd, Conocimiento total del proceso. Espacio de diseño. Posibilidad de PAT on line. (ICH Q8).
Conocimiento limitado del proceso. Control de proceso para Repetividad y reproducibilidad	Conocimiento completo del proceso. Robustez. Control, evaluación y mejora continua del proceso. (ICH Q8). Gestión por procesos (ICH Q10).
Validación prospectiva con tres lotes o ciclos	Nuevo enfoque de la validación (ciclo de vida global) en tres fases: diseño, cualificación y mejora continua del proceso. (ICH Q8). Verificación lote a lote de los parámetros críticos.
Fabricación convencional de APIS según GMPs.	Fabricación de APIS en plantas que han implementado un sistema de calidad global como ICH Q11.
Reticencia a los cambios.	Mejora continua e innovación. Verificación continua del proceso. Excelencia operacional. Reducción continua de costes (Lean, 6 sigma). Gestión de cambios a lo largo del ciclo de vida del producto según ICH Q12.

1.4 -Validación según las GMPs del siglo XXI.

La validación se enfoca globalmente y afecta todo el ciclo de vida del producto. Transcurre en tres fases (diseño, cualificación y verificación continua del proceso). Desde el inicio (fase de diseño) se efectúa un análisis de riesgos exhaustivo para conocer los puntos o factores críticos del proceso.

Fase de diseño. La fase de diseño comienza con el desarrollo y cambio de escala. Su objetivo es conocer y comprender el proceso y todas las variables que influyen sobre el mismo. Y establecer la estrategia para el control de proceso.

Según la ICH Q8 un proceso se define por el comportamiento de una serie de variables en función de las propiedades físicas, químicas y biológicas de las materias primas y materiales (los CMAs), los parámetros críticos del proceso (los CPPs) y los parámetros que miden la calidad o especificaciones de calidad (los CQAs). Cada una de las variables estudiadas es una dimensión y el conjunto de variables define un espacio de diseño multidimensional. Matemáticamente el espacio de diseño es un conjunto de ecuaciones que explican las relaciones funcionales entre CQAs, CMAs y CPPs. La representación gráfica de las superficies de diseño del espacio de diseño permite la optimización.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Para llegar a estas ecuaciones hay que utilizar herramientas estadísticas de diseño de experimentos (DOE) como el diseño factorial fraccionado que permite estudiar la influencia de variaciones previamente planificadas. Afortunadamente existen softwares estadísticos (Minitab, Stat Graphics...) pensados para ser utilizados por personas no expertas en Estadística ya que basta un dominio básico de la estadística experimental para utilizarlos.

En esta fase se plantea el uso de técnicas analíticas ON-LINE o PAT que permiten la monitorización del proceso sin enviar las muestras al laboratorio. Técnicas como pHmetría, conductimetría, TOC, NIR, espectrometría de movilidad iónica... son fácilmente adaptables al PAT.

Fase de cualificación de operaciones. En esta fase se debe confirmar la reproducibilidad a escala comercial de los estudios a escala de diseño. Se puede asimilar a la fase de validación clásica de lotes industriales. El número de lotes o ciclos a seguir se debe fundamentar en criterios estadísticos y no sirve la aproximación del $n=3$. Se fabrican una serie de lotes o ciclos a escala industrial que consolidarán y definirán los límites del espacio de diseño. (Siempre que nos movamos dentro de estos límites el proceso estará bajo control).

Se confirmarán los intervalos operativos de las variables críticas identificadas en los estudios de diseño y optimización y el resultado de todo ello será establecer una estrategia de control de proceso rutinario para la fabricación de los lotes comerciales. Por lo general aquí no se efectúan pruebas de worst case que ya se han efectuado de forma intensiva en la fase de diseño. En esta fase se pueden efectuar pruebas para optimizar el proceso y consolidar los límites del espacio de diseño pero se recomienda haberlo efectuado antes: cuanto más completo sea el diseño inicial, menos tareas para la fase de cualificación.

En esta fase deberían haberse efectuado ya las actividades de cualificación de locales, equipos e instalaciones.

Fase de verificación continua del proceso. En esta fase se demuestra mediante herramientas estadísticas que se mantiene el estado de control del proceso durante la producción de rutina. Es un sistema continuo de detección de variaciones no planificadas en los procesos. Es un seguimiento continuo del proceso de acuerdo con las pautas de control establecidas. Esta fase se facilita notablemente:

- Si se conoce el proceso gracias a un buen diseño previo
- Si se tienen datos históricos de lotes comerciales precedentes
- Si se dispone de controles PAT ON line
- Si se dispone de herramientas estadísticas en proceso para detección rápida de cambios, tendencias, valores fuera de límites de alerta o de acción etc. De esta forma se simplifican las investigaciones y la toma de decisiones para liberar los lotes al tiempo que se reducen los riesgos para la calidad y los gastos de no calidad.

1.5.-Situación actual respecto a las validaciones.

La situación actual es de transición. A pesar de que los principios del la Qbd y del ciclo global de vida son mucho más científicos y racionales que la validación convencional

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

con tres lotes y algunas variantes de worst case, lo cierto es que existen muchas reticencias por parte de las industrias. Actualmente las autoridades sanitarias/agencias de evaluación admiten los dos tipos de dossiers de registro y hay un largo camino a recorrer hasta llegar a una aplicación mayoritaria de las GMPs del siglo XXI. Para ello es necesario

-Que las propias industrias, tanto sus técnicos como sus dirigentes, se "conviertan" a la causa de la validación moderna. Es cierto que un registro según Qbd da más trabajo inicial pero a la larga significa minimizar los problemas durante todo el ciclo de vida, es decir significa mayor eficiencia y menor coste.

-Que las propias agencias de evaluación se pongan el chip y favorezcan la innovación en lugar de la burocracia. En este sentido la FDA da ejemplo y obliga a presentar los dossiers de registro para productos genéricos en formato Qbd. Para los no-genéricos la FDA establece prioridad de evaluación de los dossiers presentados en formato Qbd. En España y Europa en general la situación es diferente y existe un cierto recelo. Incluso hay laboratorios que han preparado dos dossiers, uno para pasar el registro convencional con las autoridades sanitarias y otro para uso interno exclusivo en formato Qbd. Esto no tiene ninguna lógica y es evidente que debe cambiar.

2.-Problemas tecnológicos derivados de la ausencia de validación o de validaciones efectuadas incorrectamente con ejemplos tomados de inspecciones FDA (warning letters) o de otras agencias.

Para ilustrar este capítulo se han escogido cinco casos de validaciones, cuatro que aplican a todas las plantas farmacéuticas (validaciones de limpieza, de sistemas informáticos, de sistemas de obtención de agua purificada, de sistemas de tratamiento de aire) y uno que aplica a plantas de inyectables o colirios (validación de sistemas de llenado aséptico).

2.1.-Validaciones de limpieza.

La evolución de las validaciones de limpieza es especialmente interesante por cuanto en pocos años han cambiado los protocolos generales de validación, los criterios de aceptación (límites de residuos) y las técnicas analíticas para determinar los residuos.

2.1.1. Guías y normativas a utilizar. Bibliografía

- Validación de métodos de limpieza. Monografía AEFI. 1994. (Para explicar la validación clásica)
- Cleaning Validation Practical Compliance Solution for Pharmaceutical Manufacturing, D,A, Leblanc. PDA, Vol 1 (2006) Vol 2 (2010)
- FDA Guide to inspections of Validation of Cleaning Procedures
- GMPs europeas. Anexo 15 sobre Cualificación y validación (nueva guía en fase preliminar)
- ISPE Risk Mapp Baseline Guide
- ISPE cleaning guide

2.1.2. Fases de un Protocolo completo de validación de limpieza. El enfoque clásico se centra en la cualificación del proceso a través de 3 ciclos y una serie de pruebas de ensayo-error/acierto. El enfoque moderno aplica los conceptos del ciclo de vida y comprende tres fases: diseño, cualificación y verificación continua del proceso. En la descripción siguiente se resumen las tareas a realizar en la validación de limpieza de un equipo o de una serie de equipos en cadena. Las herramientas o conceptos de validación más modernos, utilizados a partir de los años 2000, aparecen señalados como superíndice con la expresión (*N).

- 1. Revisión del procedimiento de limpieza a utilizar.** Al inicio debe existir un procedimiento de limpieza provisional. La revisión de este PNT supone, entre otras cosas, la descripción del montaje y desmontaje de las partes del equipo que lo requieran, descripción detallada del método de limpieza: tiempos, cantidades, útiles a emplear, preparación de detergentes en caso de ser usados, ídem en el caso de desinfectantes, formación necesaria, etc.
En la validación moderna esta fase es la **cualificación de diseño que comienza con el análisis de riesgos o gestión de riesgos^(*N) inicial o preliminar**. Para efectuarlo se definen los factores de riesgo relacionados con el equipo a limpiar, con el proceso de fabricación, con el proceso de limpieza, con el producto o productos a limpiar, con el entorno (locales, instalaciones), con el personal que utiliza o limpia el equipo y con los controles a realizar. Para cada factor se determina el nivel de riesgo RPN por la fórmula $S \times P \times D$, o sea severidad del daño \times probabilidad \times detectabilidad. Si el nivel de riesgo de un factor es bajo ya no será necesario tenerlo en cuenta. Si el RPN es alto se deberá mitigar. Las GMPs europeas del 2015 en su capítulo 3 sobre locales y equipos^(*N) y en su capítulo 5 sobre Producción^(*N) dicen que los factores de riesgo críticos requieren medidas adecuadas de control y, si procede, implantación de sistemas PAT ON line. Si existen factores de riesgo no controlables hay que plantear el uso de instalaciones dedicadas o medidas de confinamiento/contención.
- 2. Definición del Protocolo de Validación.** El protocolo de validación explica paso a paso como se debe efectuar la validación de la limpieza. El protocolo de validación de un equipo puede estar dentro del Plan Maestro de Validaciones de Limpieza. Este documento requiere una serie de pruebas y un trabajo experimental considerable de los departamentos implicados (Producción, Calidad, Ingeniería y Mantenimiento, etc.) bajo la dirección de los responsables de la validación. Un protocolo estándar podría ser el siguiente:
 - Política de validaciones de limpieza
 - Organización, responsabilidades, circuitos de revisión
 - Esquema general del procedimiento de limpieza a utilizar
 - Estudio del peor caso entre los productos que se fabrican en el equipo (solubilidad, dificultad de limpiar, actividad, toxicidad, tamaño de lote...).
 - Elección del prototipo para la validación de la limpieza.
 - Criterios de aceptación (límite máximo de residuos): criterio organoléptico, criterio de presencia de cantidades clasificables como trazas, criterio de fracción de dosis terapéutica, criterios toxicológicos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Métodos de muestreo a utilizar, para controles físico-químicos y microbiológicos (muestreo de superficies; muestreo de líquidos de aclarado)
- Métodos analíticos a utilizar para controles físico-químicos y microbiológicos. Validación de métodos analíticos.
- Estudios especiales para la determinación del holding time (tiempo de espera máximo entre fabricación de un producto y la limpieza del equipo) y del período de validez de la limpieza.

- Formación y cualificación del personal
- Control de cambios y revalidaciones

En la validación moderna esta fase forma parte de la **validación de diseño que se realiza de acuerdo con una metodología Qbd + DOE de diseño de experimentos** ^(*). Un espacio de diseño para la limpieza de un equipo debe demostrar científicamente todos los ítems experimentales del protocolo de validación. A partir de los CMAs (critical material attributes: propiedades fisicoquímicas de los residuos a eliminar, de los agentes de limpieza agua, detergentes...), de los CPPs (critical process parameters: temperatura, presión, tiempo, velocidad de agitación...) y CQAs (critical Quality attributes: especificaciones de pH, conductividad, TOC, límites químicos o microbiológicos aceptables de contaminantes...) se definirán las variables con significación en el proceso de limpieza. Cada variable se expresa por una ecuación y es una dimensión del espacio de diseño que queda definido por el conjunto de variables. Dentro del espacio de diseño se localiza la zona óptima de trabajo deseable.

Los cuadros siguientes resumen los criterios de aceptación, como interpretar el peor caso y los métodos de muestreo y analíticos.

Criterios de aceptación/límite máximo de residuos aceptable. MACO

Se parte de un producto **A** que es el prototipo de limpieza según criterios del peor caso (más insoluble, más difícil de limpiar...etc.). A continuación se fabrica el producto siguiente **B**. El límite de aceptación establece la cantidad máxima de contaminante (que es un analito de **A**, por lo general un principio activo **a**) que puede pasar al producto siguiente expresado en concentración (ppm, $\mu\text{g/g}$ o bien $\mu\text{g/ml}$), en $\mu\text{g/día}$, en $\mu\text{g/cm}^2$ o bien en valor absoluto (μg).

Criterio organoléptico. Al finalizar la limpieza del equipo no deben observarse residuos visibles en la superficie interior del equipo en contacto con el producto. Es un criterio GMP que debe aplicarse en todos los casos. Dependiendo del tipo de residuo y de la formación de los operarios este límite se sitúa entre 4 y 10 $\mu\text{g/cm}^2$.

Criterio de la presencia de cantidades clasificables como trazas. La cantidad de contaminante **a** que puede pasar al producto siguiente es una cantidad clasificable como trazas. Como criterio orientativo 10 ppm para productos orales (es decir 10 μg de **a** por 1g de B) o bien 1 ppm para inyectables. Es un criterio subjetivo y poco científico.

Criterio de la fracción de Dosis Terapéutica. La cantidad de contaminante que puede pasar al producto siguiente es una fracción de la DT (dosis terapéutica) del contaminante. Normalmente esta fracción SF es de 1/1000. Se utiliza esta fórmula:

MACO (μg) = $1/\text{SF} \times \text{d/D} \times \text{T}$ siendo

-1/SF la fracción de dosis terapéutica (habitualmente, $1/1000 = 0,001$)

-d la dosis terapéutica mínima ($\mu\text{g}/\text{día}$) del producto contaminante a

-D la dosis terapéutica máxima diaria ($\text{g}/\text{día}$) del producto B fabricado a continuación

-T = Tamaño de lote mínimo del producto B expresado en g o ml.

Se trata de un criterio científico pero basado en un concepto erróneo ya que no tiene en cuenta el riesgo o peligrosidad del residuo. Lo que interesa no es asegurar que la cantidad de contaminante que pasa al producto siguiente sea inferior a la milésima parte de su DT sino asegurar que esta cantidad de contaminante no supone ningún peligro o toxicidad. Todavía es de uso actual pero a la larga será sustituido por los criterios toxicológicos modernos.

Criterios toxicológicos^(*). En la validación de limpieza clásica el criterio toxicológico tenía una importancia secundaria y se utilizaba sobre todo para hallar los niveles de aceptación cuando no se disponía de datos de Dosis Terapéutica (por ej. detergentes y productos de degradación). Se trata de un criterio científico basado en el riesgo o peligro del residuo que se ha ido imponiendo poco a poco por encima del criterio de la DT a medida que se disponen de datos toxicológicos fiables. Hoy día se disponen de datos toxicológicos fiables para todos los p.a. y para la mayoría de entidades químicas. Incluso se puede predecir de forma aproximada la toxicidad de productos en fase de desarrollo sin necesidad de toxicología experimental en base a la estructura molecular del producto y de la toxicidad de compuestos similares.

Hace unos años se utilizaba el concepto de NOEL (nivel sin efectos adversos expresado en g, g/Kg o bien g/Kg/día). En la actualidad se utilizan criterios más estrictos como el ADE (exposición o dosis diaria aceptable de una sustancia en $\mu\text{g}/\text{día}$ por debajo de la cual no se producen efectos adversos por cualquier ruta de administración incluso si la exposición ocurre durante toda la vida). No siempre es posible obtener un ADE por ejemplo en el caso de sustancias teratógenas o sensibilizantes/alergénicos. Para estos casos se utiliza el concepto de TTC (treshold of toxicological concern). El TTC para impurezas genotóxicas es de $1,5 \mu\text{g}/\text{día}$. Realmente para estos productos se recomiendan instalaciones dedicadas o medidas severas de confinación. Algunas fórmulas utilizadas en los criterios toxicológicos son:

NOEL = $\text{DL50 A en g/Kg} \times \text{Peso} / \text{SF} \times 2000$, siendo SF un factor de seguridad

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

ADE = NOEL A x Peso / Ufc x MF x PK siendo

-Ufc = factor de incertidumbre compuesto por una serie de factores que reflejan la variabilidad individual, entre especies, la extrapolación de subcrónica a crónica, extrapolación del LOEL (nivel de efectos adversos bajos), base de datos incompleta o completa.

-MF = Factor modificante que contempla la incertidumbre de otros factores no tenidos -en cuenta

-PK = ajustes farmacocinéticos

MACO (μg de contaminante a presentes en el lote siguiente de B como peor caso) = ARL (nivel de residuos aceptable) = ADE $\mu\text{g}/\text{día} \times T / D$, siendo

-T = tamaño de lote mínimo del lote siguiente de B en g o ml

-D = dosis terapéutica máxima diaria (g/día) del producto B fabricado a continuación.

Es totalmente recomendable consultar con toxicólogos expertos ya que un ADE mal fundamentado o erróneo condicionará toda la validación posterior e incluso dejarla en suspenso.

Ejemplo de selección del peor caso

Se prepara una matriz con todos los productos que se fabrican en el equipo.

Para cada producto se introducen los datos necesarios: solubilidad del p.a., dificultad de limpieza del producto, Dosis terapéutica del p.a. **d**, Dosis terapéutica del producto **D**, Tamaño del lote **T**, datos de toxicidad. . A partir de esta matriz se decide cuál será el prototipo para validar la limpieza y cuál será el MACO aplicando criterios de peor caso.

Por ejemplo, en un equipo se fabrican 4 productos **A, B, C y E**. Cada producto tiene un p.a. que denominaremos respectivamente **a, b, c y e**. Se supone que el contaminante es el p.a.

La matriz es la siguiente:

Producto	p.a. (contaminante)	DT mínima $\mu\text{g}/\text{día}$	Posología máxima (g/día)	Tamaño o lote (g)	Datos de toxicidad	Dificultad de limpieza de los	Solubilidad de los p.a.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

		Valor d	del producto). Valor D		en µg/día	product os	
A	a	25000 0	1,00	60000 0	ADE 100	Difícil	Poco soluble
B	b	5000	0,50	70000 0	ADE 25	Regular	Soluble
C	c	40000 0	2,00	75000 0	TTC genot. 1,5	Fácil	Muy soluble
E	e	52500 0	3,00	20000 0	ADE 900	Difícil	Fácilmente soluble

-Prototipo de limpieza: **Producto A** menos soluble y más difícil de limpiar
 Analito a determinar: **a**, pero con los límites/especificaciones definidos por la matriz del peor caso

Peor caso de DT d: Producto B valor mínimo 5.000 µg/día

Peor caso de Posología D: Producto E valor máximo 3,00 g/día

Peor caso de tamaño de lote T. producto E, valor mínimo 200.000 g

Peor caso de toxicidad. El producto C con una impureza genotóxica TTC 1,5 µg/día

Cálculo del MACO como peor caso según el criterio de la Dosis Terapéutica
 $\text{MACO} (\mu\text{g}) = 1/\text{SF} \times \text{d/D} \times \text{T} = 1/1000 \times 5.000 / 3,00 \times 200.000 = 333.333 \mu\text{g}$
 = 0,33 g

(La milésima parte de la dosis terapéutica más baja corresponde al producto B y es 5.000 / 1000 = 5 µg/día que se convierten en un MACO de 333.333 µg al aplicar los criterios del peor caso con todos los productos que se fabrican en el equipo).

Cálculo del MACO como peor caso según el criterio de la Dosis Tóxica
 $\text{MACO} (\mu\text{g}) = \text{TTC} / \text{ADE} (\mu\text{g/día}) \times \text{T} / \text{D} = 1,5 \times 200.000 / 3,00 = 100.000 \mu\text{g}$
 = 0,10 g

El producto más tóxico es el producto C que tiene una impureza genotóxica con un TTC de 1,5 µg/día que se convierten en un MACO de 100.000 µg al aplicar los criterios del peor caso con todos los productos que se fabrican en el equipo).

En este ejemplo el criterio toxicológico es más estricto que el criterio de la Dosis Terapéutica. Es la situación más habitual. La recomendación actual es utilizar cada vez más los criterios toxicológicos.

NOTA. Este ejemplo es sencillo y fácilmente interpretable. En la realidad no siempre ocurre de esta forma. Pueden existir productos difíciles de limpiar (por su viscosidad, por el tipo de excipientes, por tener un colorante...) y en cambio tener p.a. muy solubles. Una solución a este caso es utilizar dos prototipos de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

limpieza. Un prototipo con el producto A más insoluble y con el analito a como contaminante a analizar. En este prototipo se efectuarán todas las determinaciones analíticas cuantitativas.

Y otro prototipo con el producto más difícil de limpiar. En este prototipo no se efectuarán todas las determinaciones analíticas y se dará prioridad a la comprobación organoléptica.

Métodos de muestreo y métodos analíticos químicos y microbiológicos.

La toma de muestras para la parte experimental físico-química se efectuará mediante un muestreo de las superficies interiores del equipo con escobillones mojados con agua o el disolvente adecuado. El límite de aceptación de residuos se obtiene dividiendo el MACO (μg) por la superficie útil del equipo en cm^2 . Si no es posible el control de superficies (por ejemplo en una tubería) se efectúa un muestreo de líquido de aclarado final (normalmente agua). En este caso el límite de aceptación de residuos se obtiene dividiendo el MACO (μg) por el Volumen (ml) de aclarado.

La toma de muestras para el control microbiológico se efectuará igualmente por muestreo de superficies con escobillones o placas de contacto; o bien por muestreo de aguas de lavado y filtración por membrana. Se tomarán las precauciones propias del muestreo microbiológico. Los límites (CFU/ cm^2 o bien CFU/ml) se tienen que justificar de forma racional y dependerán, entre otras cosas, del grado de la sala y de los resultados de monitorización microbiológica rutinaria. Existirán además límites cualitativos (ausencia de microorganismos indicadores de patogenicidad en todos los casos).

Los métodos analíticos físico-químicos más utilizados son: pHmetría, conductimetría, espectrofotometría UV, cromatografía líquida, métodos bioquímicos, TOC y espectrometría de movilidad iónica. Los límites de aceptación de residuos ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o bien $\mu\text{g}/\text{ml}$) se deben trasponer a las particularidades de cada método. La utilización de unos métodos u otros dependerá del tipo de residuo, de la sensibilidad y de la especificidad del método. Por ejemplo, para determinar residuos de detergentes alcalinos basta una pHmetría. O bien el TOC es un método muy sensible pero nada selectivo; en caso de superarse los límites de aceptación del TOC se deberá disponer de un método selectivo para confirmar si se supera el límite del contaminante a. En la validación de los métodos analíticos se deben incluir siempre los estudios de recuperación y los límites de detección y de cuantificación. Puede darse el caso de que un producto sea el causante de un límite de aceptación de residuos tan bajo que no existe un método analítico suficientemente sensible como para determinarlos de forma fiable. En este caso puede ser necesario dedicar un equipo exclusivamente para este producto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- 3. Ejecución del Protocolo.** En la validación clásica se efectúan tres ciclos de limpieza. Al final de cada ciclo se efectúa una revisión de los resultados y se permiten ajustes y ensayos de error-acierto adicionales. La determinación del período de validez de la limpieza es un estudio aparte ya que supone dejar el equipo en reposo tras efectuar la limpieza y efectuar un muestreo microbiológico de superficies /aguas de lavado una vez pasado el período que se desea validar.

En la validación moderna^(*) esta es la fase de cualificación. El número de ciclos es el necesario para demostrar la fiabilidad del espacio de diseño definido en la fase anterior. Aquí no se efectúan ajustes ya que la fase de diseño experimental previo los tiene que haber contemplado.

A menudo se recomienda hallar la capacidad de proceso a partir de la fórmula clásica siguiente

La fórmula del Cpk

$$\text{Cpk} = (\text{Límite máximo de residuos aceptable} - \text{Media}) / 3s$$

Esta fórmula supone que la distribución de residuos sigue la ley normal. Teniendo en cuenta que los residuos siguen más bien una distribución de tipo exponencial es mejor hallar el Cpk mediante métodos no paramétricos."

Siendo: -Límite máximo de residuos aceptable es el valor máximo aceptable en las condiciones de la experiencia ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$, $\mu\text{g}/\text{ml}$) o bien μg absolutos...

-Media es el valor medio de residuos hallado en los ciclos de limpieza efectuados.

-s es la desviación estándar de las determinaciones analíticas efectuadas

Se recomiendan valores $\text{Cpk} \geq 2$ que estadísticamente significa trabajar con un margen de $\pm 6s$. Un Cpk igual o superior a 2 significa que la curva de distribución de resultados experimentales cabe 2 veces dentro del intervalo de aceptación comprendido entre el límite máximo de residuos y cero. Si no se llega a este margen hay que plantearse la mejora del método de limpieza para conseguir bajar la media de los residuos y así aumentar el Cpk. Si no se puede mejorar el Cpk hay que plantearse un sistema PAT que permita resultados ON LINE de todos los lotes fabricados y la posibilidad de resolver "in situ" posibles incidencias.

- 4. Recogida de resultados finales. Informe de validación.** A partir de los resultados obtenidos se prepara el informe de validación. Se efectúan los cambios necesarios en el PNT de limpieza provisional que pasa a PNT de limpieza definitivo.
- 5. Verificación continua del proceso^(*).** En esta fase se demuestra mediante herramientas estadísticas que se mantiene el estado de control del proceso durante la producción de rutina. Es un sistema continuo de detección de

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

variaciones no planificadas en los procesos. Esto permite minimizar las incidencias y la mejora continua/optimización del proceso de limpieza.

6. Cambios en el proceso. Revalidaciones periódicas. Si se desea añadir un producto nuevo a la lista de los fabricados en el equipo se debe actualizar en primer lugar el análisis de riesgos. Si el nivel de riesgo sigue siendo aceptable se sigue adelante incluyendo el nuevo producto en la matriz de productos; si el nivel de riesgo no es aceptable hay que adoptar medidas para controlarlo (PAT ON line) o mitigarlo (mejora del procedimiento de limpieza).

Al incluir el nuevo producto en la matriz pueden darse básicamente tres casos:

- El nuevo producto no es el peor caso de solubilidad, ni de dificultad de limpieza ni de toxicidad. Tampoco es el peor caso de posología máxima D ni el peor caso de tamaño de lote T. No afecta al MACO establecido como peor caso y se añade directamente a la lista. Se recomienda que la primera limpieza radical efectuada después de fabricar el primer lote de este producto sea objeto de una comprobación especial.
- El nuevo producto no es el peor caso de solubilidad ni de dificultad de limpieza. Pero sí que es el peor caso de toxicidad o de posología D o de tamaño de lote T. No afecta al prototipo de limpieza (producto A) pero sí afecta al MACO establecido como peor caso. Hay que recalcular el MACO y hallar los nuevos límites por cm^2 o por ml. Al ser estos nuevos límites inferiores a los que había anteriormente hay que recalcular el Cpk y asegurarse que sigue siendo aceptable. La primera limpieza radical efectuada después de fabricar el primer lote de este producto será objeto de una comprobación especial.
- El nuevo producto es el peor caso de solubilidad y de dificultad de limpieza. Esto afecta al prototipo de limpieza que pasará a ser el nuevo producto. Hay que repetir la fase de cualificación con este nuevo producto (ejecución experimental del protocolo con el número de ciclos que hagan falta con una justificación estadística), recalcular MACO y los límites por cm^2 o por ml. Recalcular también el Cpk. Si el Cpk no es satisfactorio (esto ya se habrá puesto de manifiesto en el análisis de riesgos previo) hay que mejorar el método de limpieza reduciendo el nivel de residuos y así aumentar el Cpk.

El protocolo debe incluir un apartado de revalidaciones definiendo tiempos, tipos (revisión documental; revisión documental más parte experimental) y criterios a utilizar.

2.1.3.- Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a limpiezas o validaciones de limpieza ausentes o incorrectas.

- Resultados analíticos de residuos correctos (por debajo del límite de aceptación) pero con un margen de seguridad insuficiente ya que el Cpk es inferior a 1. Con este Cpk tan bajo existe un riesgo evidente de que algún ciclo de limpieza no cumpla especificaciones y no se ha demostrado estadísticamente que el método de limpieza reduce efectivamente los residuos al nivel deseado. Ver 2.1.2. punto 3 "ejecución del protocolo". La solución

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

pasa por modificar el método de limpieza hasta obtener unos resultados repetitivos de contaminante más bajos. Sería recomendable mejorar el procedimiento de limpieza hasta obtener residuos de contaminante más alejados del límite de aceptación. Es decir, se trata de disminuir de forma repetitiva el valor de la media de residuos en la fórmula siguiente:

- **Cpk = (Límite máximo de residuos aceptable - Media) / 3s**
- No se ha determinado el factor de recuperación en el muestreo de superficies. Al no tenerse en cuenta en los resultados finales los resultados analíticos de contaminante son inferiores a los reales.
- El factor de recuperación se hace con "coupons" o piezas de acero inoxidable de superficie conocida y de la misma calidad que la superficie interior del equipo. Se ensucian con una cantidad conocida de analito (por ejemplo pipeteando una solución de concentración conocida y evaporando el disolvente) y se efectúa un control con escobillones. Paralelamente hay que efectuar un blanco de escobillones sin analito. La relación entre la concentración de analito recuperada respecto de la concentración inicial dará el factor de recuperación. Este proceso se debe repetir "n" veces. Se aceptan factores de recuperación relativamente bajos (hasta el 60%) siempre que sean repetitivos y este factor se debe tener en cuenta para los cálculos de residuos de analito en el equipo cuando se efectúa la validación de la limpieza.
- Se establece en el PNT un período de validez de la limpieza de 14 días pero este período no se ha validado microbiológicamente. Una forma correcta de hacerlo es la siguiente:
- Efectuar una limpieza completa del equipo según PNT. Dejar el equipo en reposo y protegido tal como se hace en las condiciones normales de trabajo durante los días que se desean validar (por ejemplo 14 días). Pasado este tiempo efectuar un control microbiológico de superficies interiores (superficies representativas y puntos críticos) así como un control microbiológico con agua de lavado. Este trabajo experimental se repite las veces que haga falta según esté establecido en el protocolo de validación. Por ejemplo 2 veces más. (Si la sala donde está el equipo no está climatizada se deberá tener en cuenta la temperatura ambiente, por ejemplo verano/invierno). Durante la ejecución de este trabajo experimental se considera que el período de validez no está demostrado y cada vez que se vaya a utilizar el equipo se efectuará inmediatamente antes una limpieza especial. Una vez demostrado el período de validez con el número de ciclos conformes establecidos ya podrá aplicarse este intervalo de tiempo de forma habitual.
- No se ha efectuado la validación microbiológica de los residuos tras la limpieza del equipo.
- Al final del ciclo de lavado hay una purga con nitrógeno. Esta fase no se ha validado y no hay evidencia de que el interior del equipo queda seco. (Peligro de crecimiento bacteriano en equipos mojados o con restos de agua).
- Se ha validado la limpieza radical y la esterilización del equipo al finalizar la fabricación de un lote de producto inyectable. Se ha observado que en la Planta de fabricación este criterio sólo se aplica cuando se cambia de producto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Cuando se fabrican lotes sucesivos del mismo producto se aplica una limpieza reducida que no ha sido validada y sólo se aplica la limpieza radical y la esterilización en los fines de semana.

- No se ha efectuado correctamente el análisis de riesgo inicial. Uno de los productos fabricados en el equipo puede contener una impureza genotóxica con un TTC de 1,5µg/día. Los límites de aceptación de residuos son superiores a los de esta impureza genotóxica y por tanto no son correctos.
- El control de superficies no ha tenido en cuenta los puntos de difícil acceso, ni las juntas ni otros puntos críticos.
- No se ha determinado el límite de detección ni cuantificación de los residuos. Se dan resultados supuestamente negativos (ausencia de contaminante) cuando realmente falta sensibilidad al método analítico.
- Control organoléptico incorrecto con discrepancias en la observación de operarios diferentes por falta de formación específica en este ítem.
- Límites toxicológicos basados en datos antiguos. No se han consultado bases de datos modernas que hubieran permitido establecer ADEs en µg/día más actualizados.
- No se ha demostrado la efectividad del método de limpieza para eliminar los residuos de detergente tras la limpieza del equipo.
- El proceso de limpieza finaliza con una sanitización del equipo con desinfectantes. No se han validado los desinfectantes utilizados frente a los microorganismos hallados en la monitorización de ambiente, superficies y guantes.
- No se ha determinado el holding time entre final del proceso y la limpieza. El PNT indica 8 horas pero no hay ninguna evidencia experimental.
- El protocolo dice una cosa (cada 6 meses) y realmente se hace otra (cada año)
- El número de ciclos para validar la limpieza se considera insuficiente
- Se efectúa un control de pH y de conductividad para demostrar ausencia de detergente en el residuo final pero los datos disponibles no correlacionan la concentración de detergente con pH/conductividad.
- No se utiliza el producto más difícil de limpiar en la validación.
- No se investigan suficientemente los fallos ocurridos durante la validación
- El CIP de un reactor se efectúa con un dispositivo spray ball. Se han efectuado controles de diversas partes del reactor pero no se ha efectuado ningún muestreo ni ninguna comprobación con este dispositivo.

2.2.-Validaciones de sistemas informáticos.

Los sistemas informáticos intervienen en las áreas de I+D, Producción (SAP), Calidad (LIMS), Almacenes y distribución, Documentación, etc. Muchas de las "decisiones" que toman los sistemas informáticos cuando son utilizados por las personas que los manejan tienen implicaciones regulatorias. Por este motivo es necesario validarlos, para tener la seguridad de que funcionan correctamente.

2.2.1. Guías y normativas a utilizar.

- "CGMP for 21st Century: A risk based approach" (agosto 2002)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- FDA Guide for Inspection of Computerized Systems in Drug Process
- Revisión Anexo 11 y capítulo 4 de las GMPs europeas (última versión año 2011)
- GAMP5. A risk based approach to compliant GxP Computerized Systems. ISPE, Feb +2012.

2.2.2. Cambios desde los años 90 hasta la actualidad

- Desde el inicio de las validaciones informáticas se han producido cambios -- fundamentales: evolución de la tecnología, de la calidad de la documentación, de la incorporación de los S.I. a las políticas de validación de las compañías, de conocimiento de los suministradores a las necesidades de la Industria farmacéutica, de conocimiento de las agencias reguladoras, usuarios finales, etc. El cuadro siguiente resume esta evolución.

• VALIDACIÓN INFORMÁTICA DE LOS 90	• VALIDACIÓN INFORMÁTICA ACTUAL
<ul style="list-style-type: none"> • Validación realizada sobre el sistema 	<ul style="list-style-type: none"> • Validación realizada sobre el proceso. El proceso regulado por el sistema debe cumplir con los principios regulatorios aplicables. Validación = Sistema + entorno de gobierno
<ul style="list-style-type: none"> • El suministrador no se implica en la validación, desconoce la documentación que debe aportar. No ofrece documentación ni servicios 	<ul style="list-style-type: none"> • El suministrador se implica y realiza gran parte de la validación. Ofrece documentación y servicios
<ul style="list-style-type: none"> • Validaciones retrospectivas efectuadas por un grupo muy específico 	<ul style="list-style-type: none"> • Validaciones prospectivas efectuadas por un trabajo en equipo
<ul style="list-style-type: none"> • Validaciones centradas en hardware y software trazables 	<ul style="list-style-type: none"> • Validaciones centradas en procesos y elementos tecnológicos que incluyen componentes intangibles
<ul style="list-style-type: none"> • Desconocimiento del análisis de riesgos y de los sistemas de calidad en el mercado 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilización sistemática del análisis y gestión de riesgos. Utilización mayoritaria de Sistemas de Calidad
<ul style="list-style-type: none"> • Visión parcial. Validaciones costosas desechables al cabo de poco tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Visión global. Ciclo de vida "escalable" dentro del sistema de calidad. Conocimiento del producto y del proceso.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **2.2.3.-Ciclo de vida de los sistemas informáticos. Validación según GAMP5**
- La validación no se limita al Hardware + Software sino que incluye el proceso gestionado y el entorno operativo. Es un trabajo en equipo con participación de suministrador, propietario del proceso, propietario del sistema, expertos en temas concretos, usuarios clave y usuarios finales, unidad de calidad.
- El ciclo de vida define las etapas de la implementación de un S.I. (objetivos, documentación a generar, responsabilidades, fases de la validación, etc.). El ciclo de vida es escalable lo que significa que sus etapas varían según la complejidad del sistema, la novedad del sistema, la experiencia y madurez del suministrador en entorno farmacéutico y programación de sistemas biosanitarios.
- En la GAMP5 se establecen cuatro categorías de software (de bajo nivel; no configurado; configurado; desarrollos específicos). Según estas categorías las tareas de validación cambian notablemente. Una validación completa de un S.I. pasa por las etapas siguientes:
 - **Definición del Proyecto.**
 - Propósito, ámbito, calendario, responsabilidades, equipo del proyecto
 - **Diseño del proyecto.**
 - -En esta fase se efectúa un primer análisis de gestión de riesgos.
 - -Requerimientos del usuario (URS). Describen las necesidades del proceso desde el punto de vista operativo y regulatorio de forma concreta y medible. Se recomienda presentarlo en forma de tabla de requerimientos.
 - -Especificaciones funcionales. (FDS). Describen como realizará el sistema cada uno de los procesos descritos en la URS
 - -Revisión del diseño y especificaciones de diseño DS a partir de las cuales se preparará la configuración del sistema informático
 - -Al final de esta fase conviene disponer del Plan Maestro de Validación
 - **Configuración y Desarrollo.**
 - -Esta fase tiene una gran dependencia del suministrador y de su sistema de calidad: codificación, control de versiones, testeo, tests modulares y de integración. Los entornos habituales para esta fase son: Desarrollo, Test y Producción.
 - **Cualificación de la instalación. IQ.**

Se debe realizar en entorno Test y entorno de Producción. Es la verificación demostrada de que todos los aspectos de la instalación de HW i SW cumplen los requerimientos de diseño y las recomendaciones del fabricante.

Principales verificaciones: Condiciones de la instalación; caracterización para la gestión y identificación del sistema instalado; documentar FS, DS, manuales, tests de integración, tests modulares, licencias, procedimientos de gobierno; Verificación de que el entorno es el adecuado mantenimiento del sistema.
 - **Cualificación operacional .OQ.**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Verificación documentada de que el equipo o sistema funciona como estaba previsto dentro de los márgenes o especificaciones indicadas en la DS. El nivel de testeo estará relacionado con el análisis de riesgos: casos positivos, valores límite, retos al sistema. Debe incluir la verificación de aspectos regulatorios (seguridad, audit trail, etc.)
- **Carga de datos en el sistema**
 - Deberán verificarse todos los datos relevantes GxP.
 - -Caso de migración automática. La carga es automática y se requiere únicamente comprobar un porcentaje preestablecido de datos.
 - -Caso de carga manual de datos. Se requiere verificar el 100% de los datos críticos frente a los datos originales (papel o bien otra base de datos). Se recomienda realizar la verificación a medida que se cargan los datos por sistemas de doble chequeo o bien entrando los datos en draft y aprobación posterior de un gestor documental.
- **Cualificación de funcionamiento. PQ.**
 - Verificación documentada de que el proceso y todo lo relacionado con el mismo funciona de acuerdo a lo que estaba previsto en las especificaciones. Comprobación de que los usuarios finales formados y utilizando los PNTs o procedimientos operativos del sistema son capaces de utilizarlo de forma adecuada. Tests correctamente completados por usuarios conocedores del sistema.
- **Report final de validación. Informe de resultados.**
 - Informe que recoge todas las pruebas (protocolos preaprobados e informes de resultados). Verificados con autor y fecha del veredicto. Revisados y aprobados por el equipo de validación antes de su aplicación. Seguir las Buenas Prácticas de Documentación.
- **Funcionamiento rutinario. Proceso de rutina. Soporte**
 - Requiere que todos los PNTs: de funcionamiento, mantenimiento, control de cambios, tratamiento de incidencias, seguridad física y lógica...estén al día y con la versión vigente.
 - Requiere formación y mantenimiento de la formación de los usuarios finales (planes de formación, calendario, registros de formación)
 - Gestión de desviaciones documentada y trazable. Cada desviación requiere descripción, investigación, acciones correctivas o preventivas, verificación de su eficacia y cierre.
- **Retirada del sistema.**
 - Efectuarlo por etapas: planificación, parada del servicio, apagado del sistema y desmantelamiento. Muy importante asegurar la disponibilidad de los datos antes del apagado final.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **2.2.4.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones informáticas ausentes o incorrectas.**
- Carga manual de datos poco segura. *Si la carga de datos en el nuevo software no se puede realizar por medios automáticos hay que asegurar que no se cometen errores al efectuar la carga manual, por ejemplo aplicando sistemas de doble chequeo o bien entrando los datos en draft y aprobación posterior por otra persona autorizada.*
- El SW que gestiona las ubicaciones del almacén de materias primas no ha sido validado. *Cualquier software que gestione temas relacionados con GMPs debe estar validado según los principios de la GAMP5 o de otra normativa adecuada. Mientras no esté validado no se podrá utilizar de forma rutinaria independientemente de que se vaya utilizando en plan de prueba.*
- La validación del sistema informático no demuestra que una materia prima en estado de cuarentena no se puede utilizar. *El mismo comentario que el punto anterior. La comprobación del status informático de cuarentena es un elemento básico en la validación de un software de almacén.*
- El SW se utiliza sin haber sido validado. La validación es posterior a su implementación.
- No se ha efectuado análisis de riesgo en la fase de diseño o de definición del proyecto
- Desviaciones registradas pero sin investigación consistente y sin CAPAS
- Test de uso de LIMS por parte de los usuarios incompletos. Por ejemplo en la verificación de datos de estabilidad
- Se han efectuado validaciones parciales pero no una validación completa del SW del LIMS
- No se han guardado los raw data de la validación de autoclave de vapor
- La mayor parte de los instrumentos del Laboratorio de Química no se han validado y no se dispone de certificados de los proveedores.
- Sistema HPLC que no ha sido validado. Se utiliza para determinar la riqueza de materias primas y producto acabado.

2.3.-Validaciones de sistemas de obtención de agua purificada.

El agua purificada es un elemento fundamental para los procesos de producción, limpieza y actividades de laboratorio. Una buena validación del sistema de producción, almacenaje y distribución es una actividad imprescindible en cualquier planta farmacéutica.

2.3.1.-Guías. Normativas a utilizar.

- GMPs europeas
- USP <1231> Water for pharmaceutical purposes
- FDA: Guide for the inspections of High Purity Water Systems
- SPE Good practical guide: Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems
- ISPE Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities. Volume 4

2.3.2.-Modelo de validación de una instalación de agua purificada basada en el ciclo de vida.

El ciclo de vida de un sistema o proceso incluye todas las actividades que se realizan a lo largo de la vida de dicho ítem, desde la definición del proyecto hasta su desaparición, pasando por el diseño, cualificación y mantenimiento del estado de validación durante toda su vida útil. En el caso del agua purificada el ciclo de vida queda definido en 8 etapas: definición; diseño; validation master plan; construcción y commissioning del equipo; cualificación (IQ + OQ + PQ); report final de validación; proceso de rutina (mantenimiento de la etapa de cualificación o validación); retirada del sistema cuando queda obsoleto. Estas etapas se comentan a continuación.

1.-Etapa de definición del proyecto. Explicación del proyecto, del equipo humano que lo va a implementar, calendario, responsabilidades.

2.-Etapa de diseño. Las principales fases son:

- Requerimientos del usuario (URS) "que debe hacer el sistema"
- Especificaciones funcionales (FDS) "cómo hará sus funciones el sistema"
- Especificaciones de diseño (DS) "cómo debe construirse el sistema"
- Definición de los atributos críticos de calidad (CQAs) y de los parámetros críticos del proceso (CPPs). Ejemplos de CQAs: TOC, conductividad, metales pesados, nitratos, recuento microbiano. Ejemplos de CPPs: temperatura, presión, radiación UV, velocidad/viscosidad, condiciones de sanitización (tiempo, temperatura, frecuencia)
- Análisis de riesgo inicial. Es un trabajo del futuro usuario generado por un equipo humano multidepartamental con todos los departamentos implicados: ingeniería, producción, calidad, validaciones, mantenimiento...
En primer lugar identifica los riesgos; a continuación los evalúa según su impacto o importancia; y finalmente propone medidas para mitigar o bien controlar los que tienen un impacto significativo.
Una de las muchas formas para efectuarlo consiste en realizar en primer lugar un análisis cualitativo, como los diagramas causa-efecto en espina de pescado. En función de la respuesta SI/NO de cada componente o factor de riesgo (impacto directo, impacto indirecto, impacto nulo), se definirán las futuras actividades de cualificación necesarias (IQ + OQ + PQ).
Para los factores de riesgo con impacto se recomienda efectuar un análisis de riesgo cuantitativo tipo FMEA. Para cada factor se calcula el índice de riesgo RPN a partir de la clásica fórmula de Severidad x Probabilidad x Detectabilidad. Previamente se habrán definido los niveles de severidad, probabilidad y detectabilidad (habitualmente entre 3-5 niveles) y la clasificación del RPN resultante entre riesgos Altos, Medios o Bajos. Los riesgos altos por definición son inaceptables y requieren medidas de mitigación o control que se deben contemplar ya en la fase de diseño. Los

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

riesgos medios requieren por lo menos una evaluación de posibles acciones de control o mitigación.

La tabla siguiente explica con un par de ejemplos de factores de riesgo como se puede ir construyendo el análisis de riesgos completo.

Sistema Equip o/ Proceso	Peligro (Qué puede ir mal)	Daño (Consecuencia del peligro)	S	Causa	Controles preventivos	P	Controles por detección	D	RPN SxP xD	Acciones de mitigación o control	S	P	D	¿Riesgo controlado?
Tubería	Rugosidad Inadecuada	Generación Biofilm y contaminación. microbios	5	Material no adecuado	Se contempla en la especificación de diseño Referencia...	2	Controles Microbiológicos del anillo de agua	2	20	Cualificación IQ (reducir valor P)	5	1	2	10
Agua potable y Alimentación	Presencia de cloro residual	Daño a membrana ósmosis	5	Fallo del sistema para inactivar cloro	Se contempla en la especificación de diseño Referencia...	2	Control Automático. ausencia de cloro tras pasar sistema Inactivación.	1	10	Cualificación IQ (reducir valor P)	5	1	1	5

-Cualificación de diseño o DQ. Es la fase final del diseño. Verifica que el diseño cumple las normativas aplicables y que el resultado del diseño está de acuerdo con las especificaciones.

3.-Validation Master Plan. Documento que establece las actividades a realizar para completar la validación del anillo de agua purificada según la perspectiva del ciclo de vida: propósito, ámbito de aplicación, descripción

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

equipo, instalación, enfoque de la validación y etapas de la misma, planificación en el tiempo y responsabilidades.

4.- Construcción y commissioning del equipo. Durante la construcción del equipo se efectúa el FAT (factory acceptance test) por parte del proveedor y del cliente. Son tests que se realizan en las instalaciones del fabricante para verificar que cumple con los requerimientos y especificaciones. Antes de la entrega del equipo se efectúa el SAT (site acceptance test) en la propia planta para verificar que el sistema y la planta que lo debe acoger cumplen con los requerimientos y especificaciones. El SAT o commissioning define el enfoque de la puesta en marcha (start-up) del sistema. Se puede obviar pero dará más trabajo en la fase de cualificación (IQ + OQ).

5.-Cualificación.

-Cualificación de instalación IQ. Demuestra que el sistema se ha instalado correctamente. Verifica la documentación (planos, manuales, certificados de materiales, procedimientos de soldadura con la cualificación de los soldadores y radiografías del 15% de las soldaduras...), las pendientes de las tuberías, el drenaje de puntos bajos, las calibraciones, las conexiones eléctricas y de servicios, ausencia de fugas (test de presión hidrostática), limpieza y pasivación con procedimientos aprobados.

-Cualificación de operaciones OQ. El sistema instalado es operativo. Todos los elementos funcionan correctamente: existencia de procedimientos, plan de mantenimiento preventivo y de calibraciones, marcha y parada del sistema, conexión y desconexión del sistema de control, gestión de menús y passwords, alarmas, enclavamientos, sanitización, consumo, configuración de parámetros (temperatura, viscosidad...). Esta fase puede incluir muestreos diversos.

-Cualificación del proceso o de prestaciones PQ. El sistema es capaz de producir agua purificada que cumple con todas las especificaciones. Muestreo de diferentes puntos de la instalación en diferentes condiciones y tal como se utilizará el agua en la fabricación de rutina. Según la FDA se estructura en tres fases denominadas PQ1, PQ2 y PQ3.

PQ1, Define y verifica los parámetros de operaciones (tiempos sin pasos de agua, paro de bombas, circulación de agua fría), los procesos de limpieza/sanitización y su frecuencia. Dura 2-4 semanas con muestreo diario de todos los puntos de uso.

PQ2. Demuestra que el sistema es capaz de producir agua de la calidad requerida en condiciones normales de operatividad. Establece límites de alerta para algunos CQA como TOC, conductividad y recuento microbiano. Dura 2-4 semanas con muestreo diario de todos los puntos de uso.

PQ3. A efectuar posteriormente a la liberación del sistema. Demuestra que el sistema es capaz de producir agua de la calidad requerida en condiciones normales de operatividad durante un período largo de tiempo. Verifica la reproducibilidad del sistema teniendo en cuenta los cambios estacionales y el mapa estacional del agua potable de alimentación. Dura 1 año con muestreo

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

diario mínimo de un punto de uso y muestreo semanal de todos los puntos de uso.

6.-Informe final de validación. Informe que verifica que todas las tareas de validación previstas se han ejecutado cumpliendo los criterios de aceptación definidos. Liberación del equipo. Inclusión del equipo o sistema en las tareas de mantenimiento del estado de cualificación. Se recomienda construir una matriz de trazabilidad: URS, especificaciones, tests FAT/SAT, IQ, OQ, PQ. En este report se incluirán también todas las desviaciones halladas durante la validación, el resultado de las investigaciones, CAPAS y verificación de CAPAS:

7.-Proceso de rutina. Debe asegurar que se mantiene el estado de validación.

-Incluye la Monitorización de rutina (puntos a muestrear, frecuencia, controles físico-químicos y microbiológicos con sus especificaciones).

-Incluye el mantenimiento preventivo/correctivo y las calibraciones de los equipos on line.

-Incluye las revisiones periódicas de procedimientos, alarmas, desviaciones, análisis de tendencias

-Las desviaciones, resultados OOS, parámetros críticos del proceso fuera de límites de alerta o de acción, etc. se gestionarán de forma rigurosa por un sistema que permita reportarlas, investigarlas, implementar CAPAS y su efectividad.

-Control de cambios. Cualquier cambio irá precedido de un análisis de riesgos que evaluará su impacto y definirá las actividades a realizar. Según la importancia del cambio se efectuará validación completa o parcial de algunas etapas o fases. Se definirá como se efectuará la liberación de la instalación después de ejecutar el cambio.

8.-Retirada de un sistema obsoleto. De acuerdo a un plan preestablecido por etapas. Se mantendrán los registros manuales o informáticos del sistema obsoleto durante el tiempo establecido por las normas internas de la Compañía

2.3.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones ausentes o incorrectas.

- Los límites de acción del TOC on line (500 ppb) se han establecido de acuerdo a monografías de farmacopea. En cambio los límites de alerta no se han establecido de forma científica a partir de los resultados de las monitorizaciones periódicas. En consecuencia los límites de alerta no cumplen con su misión de prevención de fallos del sistema. *Para establecer los límites de alerta se debe disponer de un histórico suficiente de resultados de TOC y*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

aplicar un criterio estadístico que se debe justificar. Por ejemplo, establecer límites de alerta a partir de media más menos 2 desviaciones estándar o más menos 3 desviaciones estándar. De forma ideal un límite de alerta no debe estar demasiado cerca de un límite de acción para tener margen de maniobra en caso de alguna incidencia.

- Biofilm. Un biofilm es un ecosistema microbiano formado por microorganismos en una matriz de exopolisacáridos que se fijan en una superficie viva o inerte, siendo las superficies hidrófobas (plásticos) más propicias que las hidrofílicas (vidrio o metales). *Las condiciones hidrodinámicas adversas o la existencia de puntos muertos en la instalación (en un punto muerto la relación longitud/diámetro es igual o superior a 1,5) propician la formación de biofilms con consecuencias de corrosión y contaminación microbiana. Se eliminan con el uso de desinfectantes y/o agentes con actividad enzimática sobre los sustratos. Y con las modificaciones adecuadas en la instalación en el caso de que haya puntos muertos.*
- Las mangueras de conexión de los puntos de uso a los equipos no se guardan correctamente. Se conservan enrolladas y hay partes mojadas en su interior con el riesgo de crecimiento bacteriano. *Las mangueras deben guardarse estiradas (no enrolladas) con ayuda de soportes adecuados.*
- Rouging. Es una forma de corrosión superficial del acero inoxidable por la formación de óxido, hidróxido o carbonato de hierro. Se genera en superficies no pasivadas o mal pasivadas y se altera la relación Cr/Fe de la superficie del metal. Su eliminación dependerá de la intensidad del fenómeno y va desde una limpieza manual hasta el repasado o electropulido mecánico. El rouging favorece el crecimiento bacteriano.
- Investigaciones o desviaciones inadecuadas o sin un fundamento científico.
- Investigaciones relativas al agua purificada utilizada en la fabricación de un lote de producto que no se han extendido a otros lotes que también podrían estar afectados.
- No se testean rutinariamente todos los puntos de uso
- No se ha monitorizado la velocidad de flujo
- Las condiciones de sanitización no quedan descritas correctamente.
- La porción de tubería entre el tanque de agua y el tanque de vapor limpio no se ha incluido en las pruebas de validación.
- Cambio en una instalación sin realizar previamente un análisis de riesgos (risk assesment) que determine la viabilidad del cambio.
- Se efectúa el recuento microbiano cuantitativo (CFU /ml) pero el análisis cualitativo es muy genérico y no llegan a identificarse las especies bacterianas. En consecuencia no se dispone de un mapa bacteriano
- No se dispone de ningún certificado/documentación sobre la calidad del agua potable suministrada por la compañía XXX. Esta agua potable alimenta el sistema de obtención de agua purificada y solamente se monitoriza una vez al año.

2.4.-Validaciones de sistemas de tratamiento de aire.

Los sistemas de climatización y tratamiento del aire (HVAC), además de conseguir las condiciones de confort del personal, previenen la contaminación de los productos, ya sea por contaminación cruzada procedente de otros productos y/o materias primas, como por contaminación microbiana. La cualificación del sistema de tratamiento del aire nos permitirá verificar si el diseño del sistema de climatización y tratamiento de aire conjuntamente con el diseño de las salas consigue mantener unas condiciones adecuadas para la tarea a la que dicha instalación está destinada.

2.4.1.-Guías. Normativas a utilizar.

- GMPs europeas. Anexo 1.
- USP 25 Sterile drug products for home use.
- ISPE Good Practice Guide: Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC)
- FEDERAL STANDARD 209
- UNE-EN ISO 14644-2

2.4.2.-Validación de un sistema de tratamiento de aire. Se compone de las siguientes etapas:

1.-Definición del proyecto. Es fundamental conocer la finalidad de la instalación y los requerimientos que tendrá según GMPs. Instalaciones y maquinaria deberán ser adecuados para la función a desempeñar.

2.-Diseño del proyecto. En esta etapa se elaboran los Requerimientos de Usuario (URS) y el Diseño de Ingeniería de la instalación y salas. El cambio importante respecto a los diseños que se efectuaban en los años 90 es que antes se centraba el esfuerzo en cumplir con unas determinadas especificaciones, en especial la concentración de partículas en el aire, para cualificar las distintas salas. Actualmente el diseño de una instalación debe tener en cuenta de forma global: el diseño de las salas y el uso al que están destinadas, los equipos que las integran y la ubicación que van a ocupar, la zona de trabajo, las zonas de mayor riesgo en donde se exponen las materias primas o el producto al ambiente, la colocación de los operarios al efectuar las operaciones de mayor criticidad, etc. En síntesis conocer la ubicación de las zonas a proteger y la de los focos de contaminación. A partir de la información anterior se procede a diseñar el sistema de tratamiento de aire, la localización de los puntos de impulsión o retorno, se definen las presiones diferenciales entre salas, el tipo de flujo del aire (turbulento o laminar) a conseguir en las distintas zonas, etc. de forma que se optimice al máximo la eficacia del sistema de tratamiento del aire redundando en una mayor protección de los productos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

El empleo de un software especializado permite visualizar el flujo del aire en las distintas zonas previamente a su construcción y, por tanto, optimizar el diseño de la instalación.

Desde un vestuario, independientemente de que el régimen del flujo de aire sea turbulento o laminar, la impulsión del aire debe producirse en la zona “limpia” del vestuario y los retornos quedar ubicados en la zona “sucia” del mismo, pasando por las zonas de fabricación en que debe evitarse que los operarios se ubiquen entre la impulsión del aire y la boca de adición de las materias primas, hasta llegar a las zonas de envasado aséptico en que cualquier intervención en las zonas críticas deberá establecerse cuidadosamente en base al sentido del desplazamiento del aire. El diseño es una etapa de gran importancia en un proyecto de este tipo.

3.-Cualificación. Podemos distinguir las siguientes etapas:

Mediante un análisis de riesgos deben determinarse los parámetros críticos y no críticos de los distintos componentes que forman parte del sistema HVAC. Dicha selección debe efectuarse de forma realista, de lo contrario el proceso de validación puede resultar excesiva e innecesariamente complejo.

-Cualificación del diseño. DQ. Evidencia documental de que se ha descrito adecuadamente el diseño de la instalación y que éste cumple con los criterios de las GMPs y los requerimientos para la finalidad a que está destinada la instalación.

-Cualificación de la instalación. IQ. Verificación documentada de que todos los aspectos de la instalación que pueden afectar la calidad ambiental cumplen con las especificaciones aprobadas y han sido correctamente instalados según el diseño aprobado. Se verifica en esta etapa el estado de calibración de la instrumentación, se verifican los planos, manuales de operación y mantenimiento, identificación y certificación de filtros instalados, planes de calibración y mantenimiento de equipos, etc.

-Cualificación operacional. OQ. Verificación documentada de que todos los aspectos de la instalación que pueden afectar la calidad ambiental pueden operar como está planificado dentro de los rangos planificados; es decir, de acuerdo con los requerimientos de usuario y el diseño aprobados.

-Cualificación de funcionamiento. PQ. Demuestra documentalmente que cuando el sistema de tratamiento de aire opera dentro de los rangos establecidos mantiene de forma consistente las condiciones ambientales de la sala según diseño y requerimientos.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Como es lógico, y en aplicación de las GMPs, antes de iniciar esta etapa se deben cumplir una serie de premisas, como por ejemplo:

- Las distintas actividades deben efectuarse según procedimientos escritos.
- Las instalaciones y maquinaria deben ser los correctos para la finalidad a la que están destinados, deberán estar limpios y ser empleados adecuadamente. Los procedimientos de limpieza deberán ser validados.
- Todo el personal debe vestir indumentaria apropiada, estar correctamente entrenado y comportarse según lo establecido.
- Las materias primas o materiales deberán estar guardadas y manipuladas correctamente y en el momento adecuado.

Los ensayos más habituales a incluir en la cualificación, que según se haya establecido en los distintos protocolos se efectuarán con la sala "as built" (habitualmente se emplea para efectuar la IQ), en reposo (la OQ) y/o en estado operacional (la PQ), suelen ser los siguientes:

- Contaje de partículas no viables. Es el ensayo que permite verificar el buen funcionamiento de la instalación; de su resultado depende la clasificación de la sala
- Velocidad del aire/caudal tanto en la impulsión como en los retornos
- Distribución de la velocidad del aire en regímenes laminares.
- Cálculo número de renovaciones de aire por sala
- Presión diferencial
- Test de recuperación, a efectuar en salas de régimen turbulento
- Visualización del flujo de aire. Verificación de la laminaridad si procede.
- Test de inducción
- Fuga contenida
- Temperatura
- Humedad relativa
- Ruido
- Iluminación
- Verificación de alarmas y sistemas de seguridad
- Partículas viables
- Integridad y estanqueidad de los filtros HEPA

Dentro de la cualificación se considerarán las situaciones "Worst Case" comprobando que se mantienen las condiciones ambientales adecuadas en los extremos de los rangos operacionales establecidos para los distintos parámetros considerados críticos. Por ejemplo, máximo número de personas, condiciones máximas de temperatura y humedad, etc.

4.-Monitorización rutinaria. Normalmente se efectúa con la instalación en estado operacional. En base a un análisis de riesgos previo se establecen los puntos y condiciones de muestreo a efectuar periódicamente. Resultados

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

fuera de especificaciones nos llevarán a identificar las oportunas medidas correctoras y a recualificar las instalaciones si fuera el caso.

ENFOQUE CUALIFICACIÓN DE UN SISTEMA HVAC DE LOS 90	ENFOQUE CUALIFICACIÓN ACTUAL
Grandes salas muy versátiles	Reducir los volúmenes de aire a tratar consiguiendo mejorar la calidad del aire y minimizar los costes. Empleo de aisladores.
Elevado número de filtros HEPA	Reducción del número de filtros HEPA mediante sistemas de membranas difusoras que permiten laminarizar superficies mayores que las que ocupan los filtros.
Cualificación basada fundamentalmente en conseguir un conteo de partículas que cumpla los requerimientos establecidos	Énfasis en la etapa de diseño y enfoque de la validación según los parámetros críticos identificados durante el análisis de riesgos

2.4.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a validaciones de sistemas HVAC incorrectas.

- Diseño incorrecto de un sistema HVAC por ubicación errónea de los retornos.
- Realización inadecuada de la visualización del flujo de aire, no detectando zonas de estancamiento de aire.
- Flujo laminar que incumple los criterios de laminaridad por inclusión de equipos de diseño inadecuado.
- Ubicación errónea de los detectores de partículas. *La colocación de los detectores debe establecerse en base a un análisis previo teniendo en cuenta la información que va a obtenerse. Un detector colocado cerca de la zona de impulsión del aire servirá para evaluar la eficacia del filtro pero no evaluará la calidad del aire en la zona de mayor criticidad; un detector muy cercano a un grupo dosificador, puede dar resultados falsamente elevados debido a las partículas o gotículas del mismo producto que se está envasando.*
- Velocidades de aire inapropiadas que generan turbulencias en zonas de régimen laminar.
- Inadecuado ajuste de las presiones diferenciales entre salas.
- Diseño incorrecto del sistema de alarmas por apertura de puertas. *La apertura de puertas repercute en el equilibrio de presiones diferenciales entre salas. Los operarios estarán entrenados a minimizar el tiempo de apertura de las*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

mismas y el sistema de alarmas se diseñará de forma que permita detectar incidentes en este aspecto sin generar alarmas infundadas.

- Acciones correctivas inadecuadas ante las desviaciones de una recualificación.
- Plan de mantenimiento del sistema HVAC incompleto.

2.5.-Validaciones de sistemas de llenado aséptico.

- La realización con éxito de un proceso de llenado aséptico depende de la correcta ejecución de un elevado número de actividades entre las que podemos citar:
 - Diseño de las instalaciones
 - Sistema de tratamiento de aire
 - Limpieza de las instalaciones, de la máquina de envasado, de las partes de la indumentaria que no sean de un solo uso, de las conducciones, tuberías o mangueras, de los equipos (recipientes, reactores, etc.)
 - Desinfección de superficies, paredes, suelos, etc.
 - Esterilización del producto a envasar, de los materiales de envase, de la indumentaria del personal, de los utensilios a emplear dentro de la zona, de la máquina de envasado, productos de limpieza y desinfectantes, etc.
 - Sistemas de introducción en la zona aséptica: del producto a envasar, de los materiales de envase, de los utensilios a emplear dentro de la zona, de las conducciones, tuberías o mangueras, de los equipos (recipientes, reactores, etc.), productos de limpieza y desinfectantes, materiales y equipos de control, etc.
 - Sistema de introducción de la indumentaria al vestuario
 - Procedimiento de entrada del personal, y colocación de la indumentaria
 - Formación del personal que realiza las distintas actividades necesarias dentro de la zona aséptica. En general, formación y experiencia del personal en trabajo en zonas controladas.

Cada una de las actividades o procesos mencionados requiere su propia cualificación o validación.

La realización del propio envasado aséptico, conlleva obviamente la alimentación continua de la máquina con el producto y los correspondientes materiales de envase; el propio llenado de los envases y el cierre de los mismos. También implica intervenciones, paros o ajustes de la máquina de envasado dentro de los parámetros y criterios establecidos.

La validación de un proceso de llenado aséptico mediante el envasado de un medio de cultivo (Media Fill) permite valorar conjuntamente la fiabilidad de todas y cada una de las actividades mencionadas anteriormente. El Media Fill se emplea tanto para la

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

cualificación inicial de una línea de llenado aséptico como para su recualificación periódica.

2.5.1.-Guías. Normativas a utilizar.

-GMPs europeas

-ISO 13408-1

-FDA: Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing

2.5.2.-Media Fill

Un Media Fill normalmente supone el contacto del medio de cultivo con las superficies del equipo de envasado, con los envases y tapones correspondientes y su exposición al ambiente en la zona de llenado durante el envasado y durante las manipulaciones que se reproducen a lo largo del proceso lo más similares posibles a las que el producto real se pueda ver expuesto durante su envasado aséptico.

Los envases llenos con el medio de cultivo y cerrados se incuban con la finalidad de detectar una posible contaminación microbiana.

Los resultados son evaluados y se determina la probabilidad de que una unidad de producto pueda resultar contaminada durante un envasado real.

1.-Diseño del estudio. El diseño de un Media Fill deberá incorporar los factores de riesgo de contaminación que pueden ocurrir en una línea de producción. Para ello se simularán de la forma lo más parecida posible las operaciones realizadas en un envasado aséptico, incluyendo siempre las actividades que supongan un peor caso en cuanto a riesgo aséptico:

- Máximo personal autorizado
- Cambios de turno o de vestuario
- Se dispondrá de un listado de intervenciones de rutina autorizadas y se efectuará un número de intervenciones representativo de las que pueden producirse en un envasado normal. Las clasificadas en el listado como de mayor criticidad (por ejemplo: conexiones asépticas, adiciones asépticas de materia prima, muestreos asépticos, etc.) deberán ser reproducidas en todos los media fills; el resto de intervenciones autorizadas se simularán con una periodicidad mínima anual.
- Se incluirán las intervenciones correctivas autorizadas, como ajustes de máquina, atascos de máquina, etc.

Mediante un análisis de riesgos se determinarán y justificarán claramente, entre otros, los siguientes aspectos:

- Formato a emplear
- Volumen de llenado
- Número y tipo de intervenciones a efectuar
- Número de personas que tomarán parte directamente en el ensayo

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Número de turnos involucrados y tiempo de envasado
- Velocidad de llenado
- Medio de cultivo a emplear

De forma idéntica a como se realiza en los lotes de producción se dispondrá de un registro de lote (batch record) que documentará los distintos pasos e incidencias producidos durante el ensayo.

Los media fills no se emplearán en ningún caso para justificar prácticas inadecuadas que supongan riesgos de contaminación evitables.

2.-Cualificación inicial. Se lleva a cabo cuando:

- Se valida un línea nueva
- Se incluye un nuevo formato
- Tras un cambio importante
- Tras largos periodos de inactividad
- Tras resultados negativos en Media Fill

Se deben realizar 3 series de llenado consecutivas con resultados satisfactorios. El número de envases a llenar deberá ser suficiente (nunca inferior a 3.000 unidades) para permitir una evaluación correcta. Para lotes pequeños el número de envases a llenar no será inferior al tamaño de lote.

3.-Recualificación. Las recualificaciones se deben llevar a cabo cada seis meses; o antes si se efectúa motivada por un cambio relevante que lo requiera (modificaciones del sistema de tratamiento de aire, incremento del número de turnos, etc.)

Se recualificará cada configuración producto/contenedor y cada línea de llenado aséptico incluyendo los distintos turnos.

4.-Incubación y lectura de las unidades. Las condiciones de incubación deben permitir el crecimiento de los microorganismos que forman parte de la flora habitual de la zona donde tiene lugar el envasado aséptico. La temperatura de incubación estará comprendida entre 20 y 35°C y el periodo total de incubación no será inferior a 14 días. Si se emplean dos temperaturas de incubación las unidades permanecerán un mínimo de 7 días a cada temperatura.

La lectura de un Media Fill será efectuada por personal debidamente formado siempre bajo la supervisión de un microbiólogo experimentado

En la medida de lo posible se emplearán envases transparentes que permitan la lectura directa.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

5.-Interpretación de los resultados.

- Si se llenan menos de 5.000 unidades:
 - o No debe detectarse ninguna unidad contaminada.
 - o Una unidad contaminada es causa de revalidación tras la investigación correspondiente.
- Si se llenan entre 5.000 y 10.000 unidades:
 - o Una unidad contaminada debe dar lugar a una investigación y se valorará la repetición del media fill.
 - o Dos unidades contaminadas son causa de revalidación tras la investigación correspondiente.
- Si se llenan más de 10.000 unidades:
 - o Una unidad contaminada debe dar lugar a una investigación.
 - o Dos unidades contaminadas son causa de revalidación tras la investigación correspondiente.
- Independientemente del tamaño del ensayo, contaminaciones intermitentes en media fills o la detección de unidades contaminadas en diferentes ensayos para una misma línea de envasado, independientemente de los criterios de aceptación, son señal de una tendencia adversa que deberá ser investigada corregida y revalidada.

6.-Investigación

Se llevará a cabo una investigación documentada que incluirá análisis de todos los datos y documentación del Media Fill. La investigación tratará de determinar las posibles causas de la contaminación.

Deberá determinarse la hora de envasado de las unidades contaminadas con la finalidad de asociar su contaminación con las actividades que se estaban simulando en dicho momento. Si no altera el proceso es muy útil disponer de

una impresora que identifique la hora de llenado de cada unidad. La grabación en vídeo del media fill sirve de gran ayuda para identificar incidentes producidos o investigar posibles prácticas por parte del personal que pueden afectar negativamente al proceso aséptico.

Cualquier unidad contaminada deberá ser investigada; se verificará si la hermeticidad del envase es correcta, y los microorganismos serán identificados a nivel de especie.

Se comparará el microorganismo identificado con el historial de microflora habitual de la zona aséptica; y con los microorganismos aislados en cualquiera de los muestreos (aire, superficies, indumentaria del personal) efectuados durante el media fill.

Deberá asimismo evaluarse el impacto en los lotes comerciales producidos desde el último media fill.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Como norma general cuando se obtienen unidades contaminadas en un media fill es síntoma de problema potencial de esterilidad independientemente del tamaño del ensayo.

No es esperable que el número de unidades contaminadas sea proporcional al número de unidades envasadas. Se espera que los resultados de un media fill demuestren de forma fiable y repetitiva que las unidades producidas mediante un proceso aséptico son estériles.

Los procesos asépticos en la actualidad realizados en instalaciones adecuadas han demostrado su capacidad de conseguir niveles de contaminación cercanos a cero y normalmente no deberían darse media fills contaminados.

Si no se cumplen los criterios de aceptación se parará la producción en esa línea de envasado hasta que el sistema sea aceptablemente recualificado.

LLENADO ASÉPTICO EN LOS 90	LLENADO ASÉPTICO ACTUAL
Se aceptaba la realización de conexiones asépticas	Práctica eliminación de las conexiones asépticas.
No se efectuaban simulaciones de intervenciones, sólo las que se producían de forma natural	Simulación de intervenciones durante el Media Fill
Los criterios de aceptación permitían un determinado número de unidades contaminadas	El número de unidades contaminadas se espera que sea cero, independientemente del número de unidades envasados.
Se envasaban un mínimo de unidades o durante un tiempo mínimo de envasado	Duración del envasado se aproxima al tiempo real de envasado
Diseño del ensayo siempre idéntico	Diseño de los ensayos en base a un análisis de riesgos

2.5.3.-Ejemplos de casos de errores o deficiencias debidos a media fill incorrectos.

- Condiciones de incubación incorrectas.
- Selección inadecuada de las intervenciones a reproducir durante el ensayo. No se simulan los cambios de turno.
- Alguna línea de envasado aséptico no se revalida con una periodicidad mínima semestral.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Algunos operarios no han participado en ningún Media Fill durante el último año.
- El personal que efectúa la lectura del Media Fill no ha recibido la formación adecuada.
- El criterio para eliminar unidades durante el Media Fill difiere del que se emplea en los envasados asépticos normales.
- La documentación del Media Fill no incluye una reconciliación detallada de todas las unidades. La reconciliación deberá reflejar con exactitud el total de unidades envasadas, el número de unidades desestimadas en base a los criterios establecidos; el número de unidades rechazadas durante la investigación y el de unidades incubadas.
- La documentación del Media Fill no incluye justificación razonable de las unidades descartadas. La justificación para rechazar cualquier unidad durante la investigación deberá ser detallada y estar plenamente justificada.
- Contaminación intermitente en una línea de envasado no investigada adecuadamente.
- Investigación superficial o identificación errónea de la causa raíz de una contaminación. La asignación de la causa raíz de una contaminación debe estar bien fundada, cruzando la identificación del o los microorganismos que han contaminado las unidades, con la identificación de los microorganismos recuperados en los distintos muestreos efectuados durante el mismo Media Fill, comparando con la carga bacteriana habitual de la zona, equipos, operarios, etc. así como con las posibles contaminaciones producidas en anteriores Media Fills. El momento del envasado de la unidad contaminada y, si se da el caso, los incidentes producidos en dicho momento son una información muy valiosa. Se revisarán todos los procesos de limpieza y esterilización relacionados con el media fill; así como el resultado de los controles ambientales de la zona durante el mismo. No se procederá a la repetición de un nuevo Media Fill sin haber cerrado la investigación e implementado las medidas correctivas o preventivas que se hayan fijado en la misma.

3.- Bibliografía

La bibliografía de este capítulo se halla detallada en los distintos tipos de validaciones que se estudian

Tema 13.-Auditorías y Autoinspecciones

Beaus Codes, Rafael & Beaus Romero, Rafael

1.	Introducción.....	518
2.	Normativa regulatoria en la homologación de los proveedores.....	519
3.	Auditorías por terceros y compartidas.....	522
3.1.	Auditoria como servicio externo	525
4.	Homologación de proveedores.....	526
4.1.	Procedimiento de homologación de proveedores	527
5.	Auditorías y autoinspecciones como parte del sistema de calidad farmacéutico.....	529
6.	Procedimiento de priorización de auditorías de proveedores.....	531
6.1.	Análisis de riesgos aplicado a las auditorías	
7.	Etapas de la auditoria	534
7.1.	Preparación	534
7.2.	Desarrollo	535
7.2.1.	Reunión inicial	535
7.2.2.	Realización de la auditoria	535
7.2.3.	Reunión de cierre final	538
7.3.	Conclusión	539
7.4.	Seguimiento y cierre	541
7.5.	Auditoría por sistemas de calidad	542
7.5.1.	Auditoría GMP (producción y control de API's y algunos excipientes).....	543
7.5.2.	Auditoría GDP (distribución de API's y algunos excipientes).....	548
8.	Problemas en el seguimiento de un programa de auditorías/autoinspecciones	554
8.1.	Problemas por causa del auditado	554
8.2.	Problemas por causa del laboratorio dueño del MA. o su fabricante.....	555
8.3.	Problemas por causa del propio auditor.....	556
9.	Principales defectos encontrados en la realización de auditorías.....	557
10.	Modelo: Desarrollo de un sistema de acciones correctivas y preventivas como respuesta a una auditoria o autoinspección	563
11.	Resumen y conclusiones	568
12.	Bibliografía.....	568

1.- Introducción

Durante años la Industria Farmacéutica ha efectuado la selección de sus proveedores en base

- Criterios de Calidad
- Fiabilidad del suministro
- Precio
- Resultados analíticos de las muestras remitidas.

No existían muchas limitaciones al número de proveedores. Se trataba más de un Control de Calidad que de Garantía de Calidad.

En los artículos de Acondicionado la selección era más profunda, en parte debido a que la mayoría de los proveedores eran nacionales lo que facilitaba la auditoria a sus fábricas y un seguimiento más exhaustivo.

La falta de calidad de los artículos de Acondicionado en muchas ocasiones tiene una incidencia directa en la productividad de las líneas de envasado, con la pérdida económica que ello supone, lo que provoca visitas a las instalaciones del proveedor y un seguimiento más de cerca.

Las reclamaciones en un porcentaje elevado son debidas a problemas de acondicionado (son los más visibles) si éstas son debidas a fallos del proveedor, obligan a una acción inmediata y seguimiento de acciones correctivas.

En general la relación Proveedor Artículos – Industria Farmacéutica es bastante más profunda que en el caso de Materias Primas (Sustancias Activas y Excipientes).

En la actualidad, la evolución en la selección de proveedores de Materias Primas es evidente. Los análisis han pasado a un 2º término, sólo un conocimiento profundo del fabricante y de su proceso nos garantiza la calidad de las Materias Primas. Los controles analíticos podrían considerarse insuficientes.

Es necesario conocer el sistema de Calidad que tiene implantado el proveedor, y además de la seguridad en el suministro regular del producto, debemos evaluar el grado de compromiso del proveedor en cuanto a comunicación de cambios en el proceso, calidad, tamaño de partícula,....

En el caso de un fabricante tercero de producto acabado o bulk, aún es más importante ese conocimiento del sistema de calidad, si bien se da la ventaja de que dicho fabricante habrá sido inspeccionado por la autoridad sanitaria local para poder actuar como tal, lo que nos garantizará que cumple con las GMP.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

En base al tipo de suministro, existen diferentes tipos de proveedores:

- Proveedores de Artículos de Acondicionado
- Proveedores de Materias Primas
- Proveedores de Producto Acabado en Bulk o Acondicionado

Y estos proveedores se pueden clasificar en función de su status como:

- Proveedor desclasificado: proveedor al que antes se compraba, pero ahora ya no
- Proveedor activo: proveedor al que estamos comprando
- Proveedor homologado: al que además se ha auditado
- Proveedor validado: con contrato de Calidad Concertada

Por lo que se refiere a las auditorías a laboratorios fabricantes y las autoinspecciones, de acuerdo a la normativa GMP, los laboratorios farmacéuticos están obligados a realizarlas periódicamente, sea por parte de personal interno con la formación adecuada, sea solicitando apoyo externo especializado.

Aunque se hablará con más énfasis del caso de proveedores de materias primas o proveedores de servicios, incluida la fabricación por terceros de formas finales, parcial o total y sus auditorías, gran parte de los puntos que se desarrollen servirán para el caso de las autoinspecciones en laboratorios farmacéuticos.

2.- Normativa regulatoria en la homologación de los proveedores

La complejidad del libre comercio mundial y la necesidad de abaratar los costes farmacéuticos en un mercado con precios generalmente regulados por las autoridades y con una feroz competencia, han obligado a los fabricantes del medicamento final a ampliar sus habituales fuentes de aprovisionamiento próximas o propias, para buscar los productos con menor coste, allá donde se puedan encontrar y a externalizar muchas o todas sus fabricaciones propias a otros fabricantes más eficientes por poder especializarse solamente en determinadas formas farmacéuticas, o en técnicas analíticas concretas, o en la fabricación de materias primas y hacerlo con tamaños mayores al extenderse al mercado y demanda mundial. Realmente es la aplicación del viejo dicho “zapatero a tus zapatos” que permite ser competitivo a nivel mundial por especialización y tamaño de producción.

El riesgo de que esa búsqueda del menor precio pudiera afectar a la calidad, y aún más en el caso de las materias primas, y el hecho de que no es suficiente el cumplimiento de las Farmacopeas para garantizar la pureza en el caso de las materias primas y la ausencia de riesgos para los pacientes por productos secundarios o contaminaciones cruzadas, procedentes del sistema de producción de cada fabricante,

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

ha obligado al sector a establecer Guías de Buenas Prácticas y finalmente regulaciones legislativas para controlar esta relación entre fabricante final del medicamento y sus proveedores, con intervención directa de las autoridades sobre estos proveedores.

En algunos países ya existe desde hace años una legislación que regula a los fabricantes de Materias Primas, especialmente a los de Sustancias Activas, API, obligando a seguir, no solo las Farmacopeas, sino también procedimientos de fabricación regulados y sometidos a registro e inspección por la autoridad sanitaria. Así, la FDA Americana hace años que registra y somete a control los DMF aplicables a determinados materiales y a todos los API y realiza inspecciones a los fabricantes de esas materias primas antes de aceptar que se utilicen en los medicamentos.

En el caso de producto acabado, el fabricante debe estar autorizado por la autoridad sanitaria como fabricante de producto farmacéutico para poder intervenir en cualquier paso de la cadena de fabricación. Por lo tanto seguirá la misma vía de autorización que el propio laboratorio titular de la especialidad y estará sometido a las inspecciones sanitarias del país.

En Europa y otros países, la responsabilidad de garantizar la correcta fabricación de las materias primas recae sobre el fabricante del medicamento acabado, quien integra la responsabilidad desde el origen de la fabricación de ese medicamento final hasta el paciente y es a este sector farmacéutico al que corresponde garantizar que la cadena de fabricación y distribución preserva la calidad. Sin embargo esto puede implicar a varias empresas diferentes y en distintas localizaciones o países, sobre las que ese fabricante final no tiene control y, en muchos casos, ni siquiera conocía su existencia.

La legislación sanitaria europea reciente ya incluye a los fabricantes de Sustancias Activas, siendo de obligado cumplimiento para esos fabricantes de API en Europa, que son sometidos a registro y control, pero la Autoridad Europea no puede actuar sobre aquellos proveedores de terceros países, salvo que voluntariamente lo acepten (a través de la documentación de Registro del medicamento -CEP o DMF-), por lo que recae en el fabricante final de las formas farmacéuticas la responsabilidad de garantizar los procesos de fabricación de las materias primas que utilizan. Para ello se le obliga a conocer muy bien a sus proveedores y homologarlos siguiendo procedimientos que incluyen informar mediante auditorías presenciales sobre el seguimiento GMP de esos procesos y documentar que las autoridades locales los inspeccionan a su vez, para certificar ese cumplimiento GMP, mediante una WL, "written confirmation letter" de las autoridades inspectoras de su país.

La Agencia Europea del Medicamento, EMA, en la reunión del 16 de Noviembre 2005 clarifica:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- La evidencia de cumplimiento de GMP puede ser adoptada por el responsable farmacéutico, QP, inicial, no necesitando repetirlo todos los QP implicados en la cadena de producción.
- Podrán efectuarse auditorias por terceros siempre que no exista conflicto de intereses y se trate de un auditor calificado
- Se dispondrá de una base EudraGMP para uso interno de las autoridades de los Estados Miembros
- Puede aceptarse una auditoria "compartida" entre varias empresas

El Real Decreto 824/2010, de 25 de junio, modificado por el Real Decreto 782/2013, de 11 de octubre, recoge en su articulado los principios generales de la fabricación, importación y distribución de principios activos y las obligaciones de los laboratorios farmacéuticos en relación con los mismos. Se establece que la obligación de asegurar el cumplimiento de GMP de los fabricantes de principios activos y las directrices sobre buenas prácticas de distribución (BPD/GDP) por parte de los distribuidores de éstos, recae en los propios laboratorios farmacéuticos fabricantes e importadores de los medicamentos que emplean dichos principios activos. Estos laboratorios están obligados a utilizar únicamente como materias primas, principios activos fabricados de conformidad con las directrices detalladas en la parte II de la guía de GMP y que sean distribuidos cumpliendo las BPD/GDP de éstos. Últimos años la normativa ha ido concretando cada vez más la obligación del conocimiento total de la fabricación del medicamento, que ya incluye al fabricante del API y, cuando este externaliza pasos importantes de la síntesis, se requiere también el análisis del riesgo que esto puede comportar para la fabricación de esa Sustancia Activa. La necesidad de que se llegue al punto de fabricación del "starting material" para evitar contaminación con otros productos aumenta el número de auditorías, ya que son muchos los fabricantes de API (especialmente los europeos) que externalizan algunas etapas de la fabricación de la Sustancia Activa para reducir sus costes, aprovechando el menor precio de la energía, de la mano de obra, de los impuestos y especialmente menor coste ambiental en alguno de esos terceros países. En definitiva la auditoría ya no es solamente una etapa en la homologación de los proveedores, sino una obligación regulatoria y forma parte de las GMP.

La Directiva 2011/62/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 8 de junio de 2011, en vigor desde el 2 de enero de 2013, establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, en lo relativo a la prevención de la entrada de medicamentos falsificados en la cadena de suministro legal, aumenta la seguridad de los medicamentos al establecer medidas para verificar su autenticidad y mejorar la calidad de sus ingredientes. Obliga a que los ingredientes activos de los medicamentos se fabriquen conforme a normas de calidad adecuadas (las denominadas "prácticas correctas de fabricación de principios activos" GMP y BPD/GDP), con independencia de si se fabrican en la UE o son importados. Si son importados, el país de origen debe certificar que el principio activo se ha fabricado siguiendo normas equivalentes a las de la UE. Estas disposiciones pretenden garantizar que en los medicamentos de la UE solo se utilicen ingredientes seguros y de calidad. Evidentemente, estos ingredientes se refieren tanto a los API como a los excipientes, aclarándolo ya en esta Directiva 2011/62/UE:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

(8) Existen diversas prácticas correctas de fabricación que resultan apropiadas para su aplicación a la fabricación de excipientes. Para ofrecer un elevado nivel de protección de la salud pública, el fabricante del medicamento debe evaluar la idoneidad de los excipientes basándose en prácticas correctas de fabricación apropiadas para los excipientes.

(9) Para facilitar la ejecución y el control del cumplimiento de las normas de la Unión relativas a los principios activos, los fabricantes, importadores o distribuidores de dichos principios deben notificar sus actividades a las autoridades competentes correspondientes

(20) La fabricación de principios activos debe estar sujeta a prácticas correctas de fabricación, independientemente de que hayan sido fabricados en la Unión Europea o importados. Por lo que se refiere a la fabricación de principios activos en terceros países, debe garantizarse que las disposiciones legislativas aplicables a la fabricación de principios activos destinadas a la exportación a la Unión, así como la inspección de las instalaciones y la ejecución de las disposiciones aplicables, ofrezcan un nivel de protección de la salud pública equivalente al que prevé el Derecho de la Unión.

El R.D. 824/2010, publicado el 8 Julio 2010, en su Art. 24, ya obligaba a realizar auditorías a los proveedores de API cada 3 años, para verificar que cumplen las GMP, aclarando que en las auditorías se tendrán en cuenta los principios del sistema de gestión de riesgos, indicando que se debe documentar la cadena de suministro de cada material de partida.

El Director Técnico, para cada principio activo, deberá emitir una declaración de que éste se fabrica de acuerdo con los principios de las normas de correcta fabricación de materias primas, conforme al conocimiento adquirido mediante la realización de auditorías, aunque estas auditorías pueden ser realizadas por terceros cualificados, propios de la empresa o contratados, siguiendo en este caso las prevenciones de las GMP parte II para personal contratado y externalización. Este tema se comentará con mayor extensión en el punto 3.

En el caso de los laboratorios farmacéuticos importadores, la auditoría, podrá ser delegada en el fabricante del medicamento ubicado en un tercer país, siempre y cuando queden establecidas las responsabilidades de cada parte en un contrato, conforme a lo establecido en el artículo 22.2.

3.- Auditorías por terceros y compartidas

La homologación de los proveedores de Materias Primas, API y Excipientes, está pues -sometida a la revisión de toda la cadena de fabricación y suministro desde el punto que se haya fijado en base a un análisis del riesgo para el paciente final, normalmente en etapas alejadas del producto final o realizadas con riesgo de contaminación cruzada en plantas multiuso (fabricación compartida).

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Ello obliga a un completo programa de auditorías a proveedores tanto a los fabricantes de las Sustancias Activas, API como a los fabricantes del medicamento final que son los últimos responsables legales del cumplimiento GMP/GDP de toda la cadena de fabricación y distribución de su medicamento desde el “starting material” a la entrega final del medicamento al paciente.

Sin embargo, la obligación de asegurar el cumplimiento de la calidad de proceso (y por ende, la calidad del producto) mediante un buen conocimiento de sus proveedores a través de auditorías periódicas, solamente atañe al fabricante del medicamento final y no alcanza al fabricante de la materia prima. Estos fabricantes en muchos casos se encuentran en terceros países con una ausencia de regulación sanitaria o con una permisividad superior y fuera del alcance de sanciones directas por las autoridades europeas que solamente pueden ordenar acciones sobre los clientes fabricantes del medicamento final (retiradas del mercado, cancelaciones de certificados de conformidad, prohibición de uso de esa sustancia e incluso bloqueo en la aduana).

Abriendo un paréntesis en este punto, conviene entender lo que significa para un fabricante de excipientes o de API, que sus clientes necesiten, por imperativo legal, auditarlos cada tres años:

- a) La fabricación de una sustancia activa debe realizarse, por razones económicas, en el mayor tamaño de lote y cantidad que interese comercialmente y encaminada a atender al mayor número de clientes posible, para ese producto. Salvo productos realizados específicamente para un fabricante (“*contract manufacturing*”) los fabricantes de API tienen muchos clientes. Del mismo modo, los fabricantes de excipientes atienden a un gran número de clientes en todo el mundo.
- b) Algunas Sustancias Activas son, a la vez, excipientes y API (Sueros Glucosados, Suero fisiológico, Ácido Láctico, Vitamina C, etc.) y algunos excipientes, se utilizan en varios sectores (alimentación, productos de consumo, cosmética), siendo el sector farmacéutico su menor consumidor, por ejemplo la Glucosa y otros azúcares, el Cloruro sódico, la Glicerina, el Alcohol, etc.
- c) Determinados medicamentos utilizan muy pequeñas cantidades de algunos productos, por utilizarlos en formulaciones muy diluidas o por tener una distribución pequeña en un mercado determinado. Los medicamentos de uso oftálmico, las pomadas, los medicamentos para pediatría, entre otros ejemplos utilizan cantidades pequeñas de API que son, habitualmente, de gran consumo para otros medicamentos

Sin extendernos mucho en ejemplos, la situación crea tensiones entre la obligación legal de auditar a todos los proveedores para todos los medicamentos que un Laboratorio Farmacéutico produce y la voluntaria aceptación de auditorías por parte de los fabricantes de API y Excipientes, que deben atender la demanda de centenares de clientes europeos para su gama entera de productos fabricados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

La reciente inclusión de la fabricación de los Intermedios y Starting Material en la cadena de auditorías, aumenta la problemática, ya que estas fábricas suelen ser plantas de síntesis que no están obligadas a registro farmacéutico y a control por parte de las autoridades sanitarias por no fabricar Sustancias Activas, sino intermedios o reactivos químicos. Por no decir que no se siente parte de la cadena farmacéutica y no creen que les apliquen las GMP. Sin olvidar mencionar que el Laboratorio fabricante del medicamento ni siquiera es su cliente, ya que le venden al fabricante del API.

En resumen, la enorme demanda de fechas para auditorías a los fabricantes de materias farmacéuticas ha saturado en poco tiempo a estos fabricantes que no disponían de una organización interna preparada para estar constantemente atendiendo a los auditores para revisar sus procesos y la documentación que los ampara. Por su parte los fabricantes del medicamento deben establecer un sistema de auditorías que garantice disponer de proveedores homologados y auditados, con otros alternativos, también auditados, para asegurar una producción adecuada

Para mejorar esta situación, las autoridades ya habían previsto determinadas acciones que ayudan pero se están revelando insuficientes:

- Las autoridades europeas aceptan que una auditoría pueda ser realizada por terceros, en sustitución del responsable del medicamento (Q.P.) y en su nombre.
- Externalizar auditorías mejora el problema de falta de recursos para auditar a todos los proveedores y puede abaratar notablemente ese coste. Esta actuación, como todas las externalizaciones de fabricación o de análisis, se encuadra en el Capítulo 16 de las GMP Parte II, sobre fabricación y análisis por contrato y en el 3.3 Consultores y especialmente debe seguir las orientaciones del Capítulo 7 de las GMP Parte I, Actividades Subcontratadas. Este contrato debe especificar las responsabilidades de cada parte contratante. Se indica la obligación del responsable de la autorización de comercialización de asegurarse de: la competencia técnica de los auditores, del procedimiento que se seguirá en la auditoría y de darle al auditor las informaciones requeridas para el desempeño de la auditoría bajo GMP. La Norma ISO 17020 regula las actividades de inspección y las condiciones de Cualificación, Formación y Experiencia y cumplir los criterios de Independencia y Confidencialidad obligatorios. Existen empresas Acreditadas para certificar por inspección el cumplimiento GMP/GDP siguiendo la Norma ISO 17020 para las GMP y las GDP farmacéuticas.
- La auditoría por terceros debe garantizar que los resultados son fiables y asumibles como propios por el responsable de la autorización del medicamento. Los informes y documentación deberán estar disponibles frente a inspecciones al Laboratorio farmacéutico. Debe demostrarse la no existencia de conflicto de intereses entre el auditor y la empresa auditada, para asegurar la independencia y objetividad en los resultados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Los mismos criterios expuestos son aplicables en el caso de auditorías a fabricantes terceros, que pueden ser también subcontratadas.

3.1 Auditoria como servicio externo

Como ya hemos comentado, son aquellas auditorias en que se contrata a una empresa externa y no las realiza personal de la propia empresa.

Las auditorías realizadas externamente tienen una serie de ventajas entre las que podríamos destacar que resaltan la implicación de la dirección pues se trata de un servicio que reporta directamente a dirección.

Por lo que respecta a la cualificación, el servicio externo cuenta con expertos que están habituados a trabajar con distinto tipos de sistemas de calidad, lo que permite a la empresa ahorrar en formación y entrenamiento.

También proporcionan mayor flexibilidad que el personal propio pues se puede realizar una contratación puntual (situaciones aisladas) o solicitar un servicio continuado, en función de las necesidades de cada momento no sobrecargando a Garantía de Calidad. Además se pueden emplear profesionales de diferentes áreas, de manera que se tenga siempre a la persona adecuada.

El servicio se realiza con objetividad e independencia ya que no está implicado técnica o personalmente y permite también un recambio y alternancia de auditores que además aporta una visión externa y experta de procesos e instalaciones

Otra posibilidad es la de ampliar servicios con asesoría si se requiere.

Tampoco podemos olvidar el tema de costes, pues al ser empresas que auditan en campañas, compartiendo gastos entre varios clientes e incluso pueden auditar al mismo proveedor para varias empresas, con el consiguiente ahorros

Algunos de los inconvenientes que tiene la realización de auditorías externamente son:

- Menor conocimiento de los procesos e instalaciones propias de la empresa auditada
- Requiere una selección minuciosa de la consultoría elegida para asegurar la independencia, la confidencialidad y la experiencia
- Hay pocas empresas disponibles acreditadas por organismos oficiales de certificación, sometidas a inspecciones anuales por estos organismos y que puedan emitir informes certificados de cumplimiento GDP/GMP

4.- homologación de proveedores

Siguiendo las recomendaciones de la normativa, es imprescindible que exista una lista de proveedores aprobados que incluya:

- Código interno del producto
- Denominación interna del producto
- Código del proveedor
- Denominación del producto del proveedor
- Nombre del proveedor
- Nombre del distribuidor

Cada Materia Prima estará asociada a un proveedor o proveedores aprobados, lo que obligará a que el departamento de compras sólo pueda cursar pedidos a proveedores aprobados. A su vez en el almacén, la recepción solo permitirá la entrada de Materia Prima de proveedores detallados en la lista de proveedores autorizados.

El momento de la Recepción es un punto importante y se deberá notificar de inmediato (para su investigación) a Calidad de la recepción de Materia Prima de cualquier proveedor o distribuidor no aprobado (o que no figure en la lista de proveedores autorizados). Control de Calidad a su vez, verificará antes de muestrear que el proveedor esté aprobado.

El objetivo tendría que ser conseguir que los proveedores estuvieran homologados: Se entiende por homologación de proveedores, la obtención de garantías, de forma documentada, de que el material de Partida cumplirá unas especificaciones definidas y que será fabricado en un entorno de calidad que nos asegure a lo largo del tiempo la homogeneidad en la calidad del suministro.

La homologación de proveedores supone un cambio muy importante que puede afectar de forma significativa a la calidad del producto y por lo tanto debe ser considerado y evaluado cuidadosamente.

Un cambio en un proveedor de materia prima o de material de acondicionado debe tratarse como un Control de Cambios.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

4.1.- Procedimiento de homologación de proveedores

Hay unas etapas que nos van a permitir hacer una criba para no meter en el proceso a cualquier proveedor y que así el esfuerzo que nos llevará la homologación dé sus frutos:

Preselección:

Generalmente la realiza el Dpto. de Compras. Consiste en la identificación de los proveedores potenciales, a partir de unas necesidades basadas en primer lugar en la búsqueda de un proveedor que sea capaz de suministrar una Materia Prima que cumpla con las especificaciones técnicas requeridas.

Se suele iniciar la solicitud de información remitiendo al proveedor un cuestionario tipo que habitualmente solicita la información más general.

Selección

En esta fase suelen intervenir más departamentos y en ocasiones hasta un Comité de homologación. El objetivo es la selección de uno o varios proveedores para pasar a las siguientes fases.

La selección consiste en la búsqueda de la mejor adecuación, entre las necesidades de la empresa y la pareja producto/proveedor, identificando los riesgos para la empresa (industriales, técnicos, económicos, financieros,...)

- Homologación

En esta fase suele intervenir un equipo que puede ser también el Comité de homologación, formado por los departamentos de:

- Compras
- Control de Calidad
- Desarrollo
- Garantía de Calidad
- Registros

El número de expertos que deben intervenir será variable en función del origen de la homologación (cambio de proveedor, nueva materia prima, nuevo proveedor de excipiente,...)

El plan de homologación puede contener los siguientes grupos de actividad, aunque se deberá evaluar en cada caso concreto.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Evaluación del producto (documental y analítica): Se remitirán las especificaciones al proveedor para que las firme, garantizando que la calidad del producto que suministra cumple y cumplirá siempre con las especificaciones requeridas.

Se analizarán 3 muestras de diferentes lotes del proveedor, se verificará el cumplimiento de especificaciones y se compararán los resultados obtenidos con los del boletín del proveedor, evaluando y verificando cualquier diferencia significativa.

- Evaluación del fabricante: En las Materias Primas hay una gran diversidad de proveedores; para algunos proveedores, la Industria Farmacéutica representa un porcentaje muy bajo de su facturación lo que hace que no sea un cliente preferente y existan dificultades en el cumplimiento de normas, pues suelen tener un coste asociado en el que no hay interés de entrar. Se da el caso de que cuando se producen cambios en el proceso que pueden afectar a la calidad en sí o a la forma Farmacéutica final no siempre se notifica al cliente, por una falta de rigor. La sensibilización de los proveedores es muy variable y suele estar ligado a la importancia de su suministro en la Industria Farmacéutica. Sin embargo, en los últimos años se observa, sobre todo en compañías importantes, una sensibilización más elevada y notifican, con datos sólidos de soporte, a sus clientes los cambios previstos.

- Validación (calidad concertada)

Además de los pasos que hemos visto en los grados anteriores, se incluirán otros aspectos como parte de nuestro propio sistema de calidad. No siempre se incluyen todos, pero precisamente el objetivo de que el sistema de calidad lo consideremos propio nos permite optimizar muchos recursos. Entre estas acciones tendríamos:

- Validación del cambio a escala piloto
- Validación del cambio a escala industrial
- Estudios de estabilidad
- Aceptación del certificado de análisis o Dictamen
- Acciones regulatorias comunes

Lo habitual es que llegados a este punto, se firmen unos acuerdos técnicos y pliegos de condiciones con el fabricante que nos lleven a detallar responsabilidades y acciones específicas.

En líneas generales las ideas básicas para llegar a una calidad concertada en cuanto a beneficios para el cliente y el proveedor, son las siguientes:

Beneficios para el proveedor

- Incrementar la garantía del suministro de Origen
- Agilizar la comunicación
- Normalizar soluciones a las incidencias
- Reducir costes analíticos
- Reducir costes de stock

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Fiabilidad al cliente
- Conocer con precisión las necesidades del cliente
- Planificar las necesidades a medio/largo plazo
- Agilizar la comunicación
- Incrementar la imagen de la compañía al Certificarse en régimen de Calidad concertada.
- Normalizar soluciones a las incidencias

Documento de Calidad Concertada

Debe definir

- Criterios del acuerdo con el fabricante
- Especificaciones de cada uno de los productos objeto del contrato
- Procedimiento de fabricación
- Declaración y circuito de los cambios
- Auditorías
- Recepción y utilización del producto
- Reglamentación en caso de litigios
- Identificación de los responsables del acuerdo y de sus firmas

Especificaciones del producto

Se identificara el producto mediante:

- Código y descripción del FABRICANTE
- Código y descripción del CLIENTE

Cualquier cambio por alguna de las dos partes, deberá ser objeto de una aprobación recíproca.

En el Contrato debe incluirse el procedimiento de control del CLIENTE. Esto constituye la referencia en caso de no concordancia de los resultados, en caso de un contencioso...

Auditorías

El contrato debe incluir:

- El **Cliente** tendrá derecho a examinar la documentación relacionada con el producto (ya definida en apartado anterior)
- Frecuencia de las auditorías
- Plazos máximos de resolución de los defectos encontrados en función de su criticidad
- Compromiso de no realizar ningún cambio crítico o mayor entre 2 auditorías sin informar previamente al CLIENTE.

5.- Auditorías y autoinspecciones como parte del sistema de calidad farmacéutico

Se ha hablado de proveedores y de que deberíamos auditarles, pero ¿Qué consideramos una auditoría?

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Una auditoría es una actividad documentada, llevada a cabo de acuerdo con procedimientos escritos y listas de chequeo para verificar, por medio de exámenes y evaluaciones de evidencias objetivas, que los principios establecidos en un programa

de aseguramiento de la calidad han sido desarrollados, documentados y ejecutados de acuerdo con los requisitos especificados para dicho programa”

Utilizamos el término auditoría para referirnos al examen y evaluación realizados por la empresa farmacéutica a sus proveedores y reservamos el término equivalente, inspección, para el examen realizado por una autoridad sanitaria a un fabricante.

No bastaría para considerar a un proveedor auditado con el seguimiento o evaluación planificada para el control o aceptación de un ensayo, producto o servicio, etc. Tampoco se pretende que sea un sistema de transferir la responsabilidad del personal responsable de aceptar a un proveedor o encargado de garantizar la calidad de los suministros a los auditores ni buscamos una ampliación del alcance de las funciones de calidad por encima de las necesarias para cumplir los objetivos de calidad, como en algún momento podría interpretarse desde los departamentos de compras.

Por tanto, los objetivos de un sistema de homologación de proveedores y más concretamente de las auditorías que realizamos sería:

Determinar la conformidad o no conformidad de los elementos del sistema de calidad del proveedor con los requisitos especificados.

- Determinar si el sistema de calidad ha sido adecuadamente implantado o documentado y su cumplimiento.
 - Verificar periódicamente que el programa se lleva a cabo y evaluar su eficacia para alcanzar los objetivos especificados.
 - Proporcionar al auditado la oportunidad de mejorar su sistema de calidad, pues una visión externa siempre ayuda.
 - Cumplir con los requisitos reglamentarios y de la dirección, pues algo que antes era considerado como una opción de conocer al proveedor y de transmitirle nuestros requerimientos ahora es una obligación normativa.
 - Verificar que todo el personal, a todos los niveles, cumple satisfactoriamente con sus obligaciones y responsabilidades, siempre en el marco del sistema de garantía de calidad.
 - Verificar, a todos los niveles del sistema de calidad, que se siguen los procedimientos establecidos.
 - Identificar las no conformidades o áreas potencialmente fuentes de problemas.
 - Verificar la resolución de las no conformidades que hayamos tenido.
- Y el objetivo último será lograr una reducción de costes, mediante la utilización de productos de proveedores fiables y con un buen cumplimiento de las GMP/GDP.

6.- Procedimiento de priorización de auditorías de proveedores

Dada la gran cantidad de proveedores que podemos llegar a tener, debemos buscar una forma de irlos auditando poco a poco, de manera que sea una tarea abordable. Tendremos en cuenta una serie de criterios de priorización a la hora de fijar una auditoría:

En función del tipo de Materia Prima:

Nuevas: Pueden serlo por dos motivos:

- Nuevo producto: Cualquier problema derivado de una elección inadecuada puede suponer problemas de calidad, suministro inadecuado y la selección de nuevos proveedores con el coste que ello representa (selección, homologación, estudios de estabilidad, modificación del dossier de registro).
- Nueva materia prima, tratando de hacer una Optimización de procesos o una Unificación de Excipientes.
- Criticidad. Materias primas con características especiales que dificultan el muestreo y análisis: higroscopicidad, fotolabilidad, oxidabilidad
 - Calidad

Si se detectan problemas de calidad, se deben realizar las acciones oportunas para resolver el problema y evitar que la situación se repita. Un análisis del proceso de fabricación de la MP puede servir para homologar al proveedor.

En función del tipo de Muestreo y análisis de las Materias Primas tendremos diferentes parámetros que nos llevarán a priorizar unas materias primas sobre otras a la hora de homologar proveedores:

- Dificultad del muestreo

Dicha dificultad vendrá motivada porque la materia prima tenga:

- Bultos de difícil manipulación
- Gran número de bultos por entrega
- Envases difíciles de cerrar

- Dificultad del análisis
- Análisis que no pueden realizarse en el Departamento de control y se tienen que subcontratar.
- Análisis largos y tediosos
- Productos peligrosos (altamente activos, explosivos, cáusticos...)

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Costes de los análisis de las Materias Primas

- Rapidez del análisis

En ocasiones, es necesario realizar un dictamen rápido sobre una Materias Primas. p.ej: Disolventes que se suministran en cisternas.

La reducción del número de análisis derivados de la homologación del proveedor supone unas ventajas muy considerables.

Otros criterios a la hora de fijar prioridades podrían ser:

- Según el Proveedor y la Calidad y fiabilidad del suministro

El tener un proveedor poco fiable ya sea a nivel de calidad o de suministro (retraso en las entregas, cese de suministro, la Materia Prima no va acompañada de boletines de análisis, etiquetaje inadecuado...), nos obliga a buscar alternativas.

- Según las Urgencias que tengamos

Es posible que como resultado de una Inspección de un Organismo Oficial o de Terceros o de una Retirada de Mercado, debamos dar prioridad a un proveedor que en principio no habíamos considerado prioritario.

- Según el grado de Ocupación del Almacén

Si llegamos a homologar el proveedor se puede hasta acordar la entrega parcial que nos permite una compra "just in time" y así optimizar ocupación de almacén y al mismo tiempo disminuir los costes de stock.

- Por un criterio geográfico en base a la localización del proveedor

Aunque no es un criterio de calidad, es una realidad que los proveedores más cercanos, son los primeros en ser auditados: Es un criterio práctico que nos permite ir cumpliendo con el programa previsto sin entrar en largos viajes y gastos derivados.

La forma más adecuada de priorizar las auditorías será mediante la realización de un análisis de riesgos como veremos a continuación.

Dado que hay muchos proveedores de materias primas, se complica mucho auditarlos a todos en un plazo de tiempo corto, por lo que se aconseja aplicar un análisis de riesgos que permita realizar una clasificación de los proveedores por orden de prioridades.

Para realizar esa priorización consideraremos 3 factores:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- ✓ **Factor A:** Conocimiento del grado de cumplimiento de las normas de correcta fabricación de principios activos farmacéuticos.

Factor A	Valor
Sin ninguna certificación/auditoría	0
Sistema de calidad certificado contra un estándar reconocido internacionalmente (ISO)	1
Certificado GMP autoridad sanitaria no ICH	2
Certificado GMP autoridad sanitaria ICH	3
Certificado GMP EU/FDA	4
Auditoría propia favorable	4

- ✓ **Factor B:** Información sobre las características intrínsecas del principio activo y de los medicamentos de los que forma parte.

Factor B	Valor
API estéril	0
API no estéril	1
Para uso inyectable	0
Para uso oral	2
Para uso tópico	3

- ✓ **Factor C:** Información sobre la calidad en el suministro del principio activo.

Factor C	Valor
Planta fabricación monoproducción	0
Acuerdo calidad concertada	1
Ratio incidencias inferior 10%	2
Envases precintados	2
Resultados analíticos correctos	3

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Procedimiento:

1. Para cada binomio principio activo-proveedor se calcula el Número de Orden de Prioridad aplicando la fórmula:
$$NOP = (0,70 \times A) + [0,10 \times (B_1+B_2+\dots)] + [0,20 \times (C_1+C_2+\dots)]$$
2. Ordenar cada binomio principio activo-proveedor por orden creciente para obtener el orden de prioridad.
3. Los binomios principio activo-proveedor con valores inferiores a 2, la auditoría al proveedor es prioritaria.
4. Anualmente es necesario evaluar la prioridad de auditorías en función de la información disponible

Parecido procedimiento se puede aplicar a excipientes, priorizando por tanto todas las auditorías a realizar a proveedores.

7.- Etapas de la auditoría

7.1.- Preparación

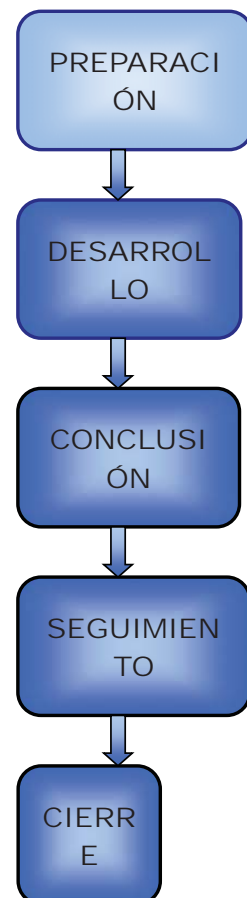
Diferentes factores se deben tener en cuenta en el momento de preparar una auditoría:

- **Ámbito o alcance:** Persona, procesos, etc., que entran dentro del alcance de la auditoría
- **Medios:** Definición de los medios suficientes y necesarios para la realización de la auditoría. Estudio de la documentación

Planificación y Calendario: Definir y concretar las fechas exactas de la auditoría de forma consensuada con las partes implicadas (con antelación y con el principio de interferencia mínima). Prever la duración y timing de la auditoría (prever cierta flexibilidad en el tiempo). Definir la forma de realizar la auditoría:

- **Flujo horizontal:** examen en detalle de uno o más ítems comprendidos en la normativa aplicable
- **Flujo vertical:** examen realizado sobre una o varias muestras, tomadas al azar.

En el desarrollo veremos más detalles sobre las técnicas a emplear.



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Preparación de la documentación para la auditoría:
 - Auditor: check list, guía de comprobaciones, normas, Elaboración de check-list con los puntos a
 - comprobar. Es un listado de puntos a comprobar para cada uno de los apartados, áreas o puntos de la norma y normalmente se realiza en forma de afirmaciones o preguntas. Cada punto debe evaluarse según un sistema establecido y en base a los hallazgos encontrados
 - Auditado: procedimiento, registros,...

7.2.- Desarrollo

Trataremos siempre de buscar evidencias objetivas, no dejándonos llevar por impresiones o apreciaciones que no podamos contrastar.

Una auditoría tendrá en su desarrollo una serie de pasos:

7.2.1.- Reunión inicial

En esta reunión es donde se confirma lo que se hará y es fundamental para que ambas partes, auditor y auditado, confirmen lo que ese va a hacer. Tiene una serie de etapas básicas:

- Presentación del equipo auditor y de los responsables del ámbito de la auditoría (reconocimiento mutuo).
- Explicación del ámbito, objetivo y programa establecido para la auditoría (aclaración de los puntos poco claros para el auditado).
- Acuerdo y confirmación, con la dirección del auditado, de un momento, fecha y lugar para la reunión final, así como cualquier reunión que sea necesaria antes de esta última.

7.2.2.- Realización de la auditoría

Algunas Consideraciones generales serán:

Ceñirse a los objetivos de la auditoría, no dejándonos dispersar por otros temas que puedan llevarnos a perder el objetivo o el tiempo.

- Asimilar el entorno de la organización auditada, pues nos permitirá conocer cómo actuará ante cualquier eventualidad.
- Evitar confusiones con las palabras y siglas, confirmando que se ha entendido todo correctamente aunque haya que repetirlo las veces necesarias.
- No confundir objetivos y medios.
- Buen uso del plan de auditoría, pues el tiempo es un recurso limitado.
- Mantener la objetividad de los resultados, evitando que la amabilidad del auditado o algún roce en la auditoría nos inflencie a la hora de evaluar lo encontrado.
- Evaluar la criticidad de las desviaciones encontradas, siempre de forma objetiva.

Debemos evitar una serie de posibles trampas:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Superficialidad: evitar saltos en el programa de la auditoria o improvisaciones en temas que no están establecidos ya que nos podemos quedar sin tiempo para otros temas o tocarlos por encima
- Precipitación: evitar el bombardeo constante de preguntas con objeto de rellenar el cuestionario por que no permite contestar al auditado ni permite mostrar el planteamiento y desarrollo realizado sobre la cuestión preguntada

Por lo que respecta a las preguntas debemos tener en cuenta que se debe:

- Permitir responder a las preguntas, no contestando por el auditado
- Formular preguntas que requieran un respuesta concisa (evitar las preguntas que se contesten con un sí o un no, preguntas cerradas)
- Evitar preguntas múltiples
- No temer hacer la segunda pregunta
- Preguntar hasta comprender
- Evitar suponer
- Ser objetivo, cortés, firme y no personalizar

Durante la visita es obligatorio llevar el mismo nivel de vestuario que el personal que trabaja en el área o bien el sustituto previsto para estas ocasiones. Se deben asimismo acatar todas y cada una de las normas de seguridad establecidas.

Puntos a auditar:

- Locales: Planos, definición de zonas, flujos (layout), limpieza, control de plagas, control ambiental, características especiales, ...
- Máquinas, equipos: Identificación, mantenimiento, calibración, limpieza,...
- Documentación: Procedimientos, especificaciones, instrucciones, protocolos, gestión de la documentación, responsabilidades, archivo,...
- Producción: Controles en proceso, balances y reconciliaciones, identificaciones, graneles, gestión-planificación, limpieza,...
- Control de calidad: Controles microbiológicos, controles físico-químicos, patrones y reactivos, instrumentos, validaciones,...
- QA/QC, subcontrataciones, trazabilidad, situaciones especiales,...

En el momento de realizar la auditoría se deberán tomar cuantas notas se crea oportunas (ayudan a la valoración posterior).

Se tiene que escuchar al auditado para aprender mejor y también para saber por qué se hacen las cosas.

Debemos ser concretos y recordar que nadie es infalible y que intercambiar es dar y recibir igual que la transparencia es recíproca. Todo lo que pongamos de nuestra parte hará que la auditoria acabe siendo más sencilla y saliendo mejor.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Habrá varias partes implicadas en la auditor  en base a las funciones que desarrolle:

Auditor, que será la persona (o grupo de personas) que realiza la auditor . La decisión sobre el número de personas y los días que debe durar una auditor  suele venir marcado por el alcance que se quiera abordar en la misma. De todos modos, con más frecuencia de lo que querríamos, nos encontramos con que la duración la establece el propio auditado, lo que también nos puede requerir la intervención de varias personas para poder cubrir todo lo que queremos auditar en el tiempo que nos dejan.

En función de para quién trabajen quienes hagan la auditor  podrán ser auditores internos, que pertenecen a la organización y auditores externos, que no pertenecen a la organización. En los internos podríamos llegar a distinguir entre personas que no son de la misma planta auditada, como es el caso de grandes corporaciones que tienen equipos de auditores que van visitando las diferentes plantas del grupo, y personas de la propia planta. En este caso hablaríamos más que de auditorías de autoinspecciones.

En cuanto a los externos, también será distinto si se trata de un cliente o si es una auditor  oficial por las autoridades sanitarias en que propiamente hablamos de inspección.

Generalmente las auditorías son llevadas a cabo por un equipo de auditores bajo la dirección de un auditor principal. El Auditor principal debe ser un experto en la conducción de Auditorías y de las normativas de referencia ya sea las ICH para API o las GMP/GDP de la IPEC para Excipientes.

El auditor principal tiene las siguientes responsabilidades:

- Participación en la elección del resto de miembros del equipo.
- Preparación del plan de auditor 
- Representación del equipo de auditor  a la dirección del proveedor auditado.
- Presentación del Informe de auditor 

Los auditores por su parte tienen las siguientes responsabilidades:

- Cumplir con lo especificado en las normas de auditor  que sean aplicables.
- Clarificar los objetivos de la auditor 
- Planificar adecuadamente la auditor  con eficiencia y eficacia
- Auditar los resultados de las acciones correctivas y registros relativos a la auditor 
- Respetar la confidencialidad respecto a los documentos y registros relativos a la auditor .
- Mantener la independencia respecto a las actividades objeto de la auditor 

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Ciente, será la persona u organización que solicita la auditoria y que normalmente es la Dirección de la empresa o un comprador, en el caso de proveedores.

Auditado, que será la organización o parte de un sistema (departamento, área o actividad) que se audita. Tendrá también una serie de obligaciones:

- Responder a las preguntas
- Facilitar la documentación al equipo auditor y cooperar en la auditoria en la medida en que lo solicita
- Facilitar el acceso del auditor en la medida en que lo solicite, a las dependencias , archivos, etc
- Facilitar al auditor un área de trabajo adecuada en el lugar de la auditoria
 - Definir las eventuales acciones correctoras derivadas del informe de la auditoria tras haber sido informado de las desviaciones y no conformidades detectadas.

A la hora de abordar la auditoría de un proveedor, hay varios tipos de formas de hacerlo. Se puede hacer una auditoría:

- Del sistema de calidad: Comprobar la eficacia del sistema de calidad desarrollado por la empresa para asegura la calidad de los productos y servicios
- De procesos: Comprobar la eficacia del sistema de calidad para un proceso determinado. Se hace el seguimiento del curso del proceso, siendo una técnica muy empleada, pues ayuda a no olvidar ningún departamento. Se pasaría por el flujo desde la entrada del producto pasando Recepción, Muestreo, Almacén, Pesadas, Elaboración, Acondicionamiento, Control, Garantía de Calidad
- De producto: Adecuación de las características de un producto frente a los requisitos legales aplicables y las necesidades del cliente
- Por apartados de la norma
- Comienzo aleatorio, pudiendo emplearse como herramienta de ayuda el Diagrama de pez (estirar del hilo y repasar todos los puntos)

Independientemente de la secuencia decidida, esta debe mantenerse desde el inicio hasta el final de la auditoria

Veremos con más detalle la realización de las auditorias por Sistemas de Calidad, tanto para verificar el cumplimiento de GMP como el de GDP.

7.2.3.- Reunión de cierre final

Se realiza según se ha establecido en la reunión inicial y sirve para que el auditado conozca de primera mano cómo ha ido la auditoría. Se suelen comentar los puntos fuertes encontrados como ejercicio de motivación.

Posteriormente, se exponen las desviaciones encontradas, comentando su naturaleza situándola en el contexto explicando las posibles consecuencias y

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

evaluando su gravedad, indicando que es una primera clasificación y no la definitiva que se dará en el informe cuando se haga una evaluación global.

Pueden surgir discrepancias en relación con los hechos o en relación con la evaluación que le demos a dicha desviación. Precisamente esta reunión final es muy útil pues permite aclarar aquellas dudas que hayan podido quedar por resolver en el transcurso de la auditoría y los puntos de discrepancia.

Al mismo tiempo, permite al auditado presentar pruebas frente alguna no-conformidad que el auditor creía haber encontrado.

Otro punto habitual que se trata es confirmar la fecha de entrega del informe, si bien cuando es una auditoría realizada por terceros, este aspecto se debe pactar entre las partes, pues puede suceder que no se entregue el informe completo al auditado, dándole sólo las desviaciones encontradas para que responda con un CAPA.

7.3.- Conclusión

La forma de concluir la auditoría será con el informe final de la misma. Dicho informe tendrá 2 partes principales:

1ª Parte

- Portada
- Referencia del informe
- Nombre de la empresa y sector auditado
- Equipo de auditoría
- Informes generales de la empresa o del sector auditado
- Firmante del informe, revisor y aprobación
- Circunstancias de la auditoría
- Objetivos de la auditoría
- Campo de aplicación de la auditoría
- Personas entrevistadas, documentos consultados durante la auditoría
- Referencias utilizadas (normas)
- Difusión del informe

2ª Parte

- Síntesis de las observaciones
- Conclusiones
- Posibles acciones correctoras propuestas por el auditado o sugeridas por el auditor.
- Notas y comentarios del auditor
- En su caso, listado de verificaciones

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Clasificación de las desviaciones

Las desviaciones detectadas durante la auditoría pueden tener consecuencias más o menos graves en la calidad y seguridad de los productos.

No se pueden considerar iguales las desviaciones que pueden tener repercusiones directas sobre la calidad y seguridad del producto y/o servicio.

Una de las tareas del auditor es la evaluación de los riesgos que suponen estas desviaciones o no-conformidades.

Es importante comprender como repercute las desviaciones encontradas para poder clasificarlas correctamente.

Para clasificar las desviaciones se deben tener unos criterios establecidos, que pueden ser por la adecuación a normas de correcta fabricación o por el grado de calidad intrínseca, valorando la excelencia de la realización.

Criterio de adecuación a GMP's

Clave para la clasificación de observaciones

Observación	Interpretación
Graves	La condición <u>afecta</u> de manera grave a la calidad del producto y/o al cumplimiento regulatorio. La condición <u>viola</u> normas esenciales GMP y prácticas básicas de Aseguramiento de Calidad. Deben adoptarse medidas inmediatamente.
Principales	La condición <u>puede afectar</u> a la calidad del producto y/o al cumplimiento regulatorio. La condición <u>viola</u> normas GMP y prácticas de Aseguramiento de Calidad. Se recomienda adoptar medidas.
Leves	La condición <u>puede no afectar</u> a la calidad del producto o al cumplimiento regulatorio. La condición <u>viola</u> prácticas GMP.
Comentarios	Mejora de calidad, seguridad o de eficiencia. No existe violación de GMP.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Criterio de puntuación de la excelencia en la realización

NA	No aplicable	No se aplica en este caso
0	Insatisfactorio	Incorrecto, no existe o presenta riesgos para la calidad
1	Pobre	Débil, flojo, poco convincente o no alcanza los mínimos requisitos aceptables
2	Adecuado	Cumple con los requisitos básicos
3	Excelente	Totalmente correcto

La ventaja de los sistemas de puntuación es que nos permite hacer estudios de comparación y estudios evolutivos de las áreas o sistemas auditados, siendo muy útil como herramienta de evaluación en las auditorías internas, repetidas con frecuencia.

El inconveniente es que un mal uso de estos sistemas puede ocultar el objetivo real de las auditorías, que es poner de manifiesto las desviaciones con el objetivo de implantar las mejoras necesarias

7.4.- Seguimiento y cierre

No siempre se incluye como parte de la auditoría, aunque es lo que esperamos como consecuencia de la misma. Se debe hacer una verificación de la implantación y cumplimiento de las acciones correctoras y del establecimiento de acciones preventivas

De cada desviación o no conformidad debe existir una acción correctora o preventiva y un responsable de su elaboración y ejecución con un tiempo determinado para ejecutarse.

Según el tiempo de ejecución se debe establecer una revisión periódica de la evolución de las acciones correctoras.

Debe realizarse una revisión final de la efectividad de la ejecución de la acción correctora y un registro de todo lo anterior en un plan de seguimiento del resultado de la auditoría.

Las acciones preventivas que se implanten también deben ser parte de los puntos que revisaremos al cerrar el informe de la auditoría, pues nos garantizan que la desviación hallada no se volverá a dar.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Como parte del seguimiento de las auditorías se confirmará que se han implantado todas las acciones derivadas del informe de auditoría.

7.5.- Auditoría por Sistemas de Calidad

Dentro de la obligación de auditar a los proveedores de Sustancias Activas y Excipientes, el procedimiento más adecuado es seguir los seis Sistemas en que la USA FDA agrupa sus inspecciones. Así aseguramos una sistemática de inspección que ayuda al auditor a revisar el ajuste a GMP de la actividad desarrollada.

ISO 19011:2011 indica que auditoría es un proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias de la auditoría y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar la extensión en que se cumplen los criterios de auditoría.

Los hallazgos de las auditorías se utilizan para evaluar la eficacia del sistema y para identificar oportunidades de mejora.

La cobertura de un sistema auditado debe ser lo suficientemente detallada, con ejemplos específicos de modo que el resultado de la auditoría del sistema refleje el estado de control de ese sistema.

Desde 21 de Septiembre de 2015, la Guía GDP-API 2015/C 95/01, de 19 Marzo 2015, indica los criterios para la correcta distribución de los API, por lo que debe incluirse este extremo en las auditorías. Debe auditarse que el proveedor sigue las orientaciones sobre las GDP para los importadores y distribuidores de principios activos farmacéuticos. Esto afecta a cualquier actividad de fabricación relacionada con los principios activos incluido el re-empaquetado, re-etiquetado o división, actividades que están sujetas al Reglamento Delegado (UE) N° 1252/2014 y EudraLex Volumen 4, Parte II.

Hay algunas consideraciones a tener en cuenta:

- Sigue los mismos principios en que se basan las directrices de EudraLex Volumen 4, Parte II, capítulo 17, en lo que respecta a la distribución de sustancias activas y las Directrices del 5 de noviembre de 2013 sobre Buenas Prácticas de Distribución de los medicamentos de uso humano.
- Se aplican requisitos adicionales a la importación de los principios activos tal como se establece en el artículo 46 de la Directiva 2001/83/CE.
- Las sustancias activas destinadas a la fabricación de medicamentos veterinarios están exentas de estas directrices.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Los puntos de esta norma se inician en el Sistema de Calidad, similar al de las GMP y adecuados a la distribución.

7.5.1.- Auditoría GMP (Producción y Control de API y algunos Excipientes)

El esquema general de las inspecciones de la USA FDA de los sistemas de control de la fabricación consiste en lo siguiente:

- Sistema de Calidad: asegura el cumplimiento general de las cGMP y procedimientos internos y especificaciones.
- Sistema de Instalaciones y Equipos: incluye las actividades que proporcionan un ambiente físico adecuado y los recursos utilizados en la fabricación.
- Sistema de Materiales: incluye medidas y actividades para el control de materias primas, productos intermedios y contenedores. Incluye la validación de los sistemas informáticos y procesos de control de inventario, almacenamiento y control de la distribución.
- Sistema de Producción: incluye medidas y actividades para el control de la fabricación, incluido el IPC y análisis y la validación de proceso.
- Sistema de Acondicionamiento y Rotulación: incluye medidas y actividades que controlan el acondicionamiento y la rotulación de los intermedios y productos terminados.
- Sistema de Control de Calidad: incluye medidas y actividades relacionadas con los procedimientos de laboratorio, análisis, desarrollo y validación de métodos analíticos y el programa de estabilidad.

Para cada uno de los siguientes puntos, el Auditado debería tener procedimientos escritos y aprobados y documentación que resulte de ellos. El cumplimiento del Auditado a los procedimientos escritos debe ser verificado por la observación siempre que sea posible. Estos puntos no se limitan a los productos terminados, pero también pueden incluir los materiales de partida y productos intermedios. Estos puntos pueden indicar deficiencias no sólo en un Sistema, sino también en otros Sistemas que justifiquen la ampliación de la investigación. Se deben cubrir todos los puntos indicados de los Sistemas, sin embargo, la profundidad de la cobertura puede variar en función de los resultados, del desarrollo de la auditoría y/o de los conocimientos sobre la Planta.

1º SISTEMA DE CALIDAD GMP

La evaluación del Sistema de Calidad tiene dos fases:

- A. La primera fase es evaluar si la Unidad de Calidad ha cumplido con la responsabilidad de revisar y aprobar todos los procedimientos relacionados con la producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad y asegurar que los procedimientos son adecuados para el uso previsto. Esto también incluye los sistemas de registros asociados.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- B. La segunda fase consiste en evaluar los datos recopilados para identificar los problemas de calidad y puede conectarse con otros Sistemas para la cobertura de la auditoría.

Estas dos fases se aplican a los siguientes puntos:

- Adecuación de la dotación del personal para asegurar el cumplimiento de las responsabilidades de la Unidad de Calidad.
- Revisiones periódicas de calidad, de todos los productos objeto de la auditoría. Se deben también examinar algunos registros de lotes y datos asociados con cada revisión del producto para comprobar que la revisión del auditado es suficientemente completa; y se debe confirmar que el auditado ha identificado cualquier tendencia y corregido o atenuado las fuentes de variaciones inaceptables.
- Revisión de las reclamaciones: documentadas, evaluadas, investigadas de manera oportuna; incluye medidas correctivas cuando corresponda. Determinar si el patrón de reclamaciones y registros de rechazos internos o reprocesamientos/*reworks* de los productos justifica una ampliación de la auditoría.
- Desviaciones relacionadas con la fabricación y análisis: documentadas, evaluadas; las desviaciones críticas investigados de manera oportuna y ampliadas para incluir cualquier producto y materiales relacionados; incluye medidas correctivas cuando corresponda.
- Control de Cambios (incluidas "mejoras en procesos"): documentados; evaluados; aprobados; evaluación de la necesidad de revalidación y de comunicación al Cliente.
- Devoluciones: evaluación; la investigación se amplió cuando se justifique; conclusión final.
- Rechazos: la investigación se amplió cuando se justifique; acciones correctivas cuando corresponda.
- El sistema de liberación de materias primas
- Reprocesamiento y/o *reworking* están debidamente aprobados y evaluado el impacto en la calidad del material.
- Retiradas (incluido cualquier intento de recuperar producto distribuido que no cumple sus especificaciones), determinar la causa y las medidas correctivas adoptadas.
- Estabilidad: programas de estabilidad. Determinar si los datos de estabilidad apoya *retest* o fechas de caducidad del producto y las condiciones de almacenamiento.
- Validación: Estado de las actividades de validación / revalidación, tales como revisiones y aprobaciones de protocolos e informes de validación.
- Formación y cualificación de personal.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

2º SISTEMA DE INSTALACIONES Y EQUIPO

Instalaciones:

- Limpieza y Mantenimiento
- Distribución de las instalaciones, el flujo de materiales y personal para la prevención de la contaminación cruzada, incluyendo desde el procesamiento de materiales no farmacológicos.
- Áreas dedicadas o controles de contención para materiales altamente sensibilizantes.
- Servicios tales como vapor, gas, aire comprimido, calefacción, ventilación y aire acondicionado deben estar calificados y adecuadamente monitorizados (nota: en este punto se incluye únicamente aquellos servicios cuyo resultado no está destinado a ser incorporado / estar en contacto con el producto, como el agua que se utiliza en la refrigeración / calefacción que circula por camisa).
- Iluminación, alcantarillado y eliminación de efluentes y residuos, e instalaciones sanitarias.
- Sistema de control para la aplicación de cambios en el edificio.
- Saneamiento del edificio, incluyendo el uso de raticidas, fungicidas, insecticidas, agentes de limpieza y desinfección.
- Formación y cualificación de personal.

Equipos

- IQ, OQ, PQ calificación operacional de los equipos cuando sea apropiado.
- Diseño y tamaño adecuados y convenientemente situados para su uso previsto.
- Las superficies del equipo no deben ser reactivas, aditivas, o de absorción de los materiales en proceso con el fin de alterar su calidad.
- Equipos y líneas de proceso permanentes debe identificarse adecuadamente.
- Las sustancias asociadas con el funcionamiento del equipo (por ej., lubricantes, fluidos de calefacción o refrigerantes) no deben entrar en contacto con las materias primas, productos intermedios, producto terminados y contenedores.
- Procedimientos de Limpieza y validación de limpieza y sanitización.
- Los procedimientos de limpieza y estudios de validación de limpieza y estudios de desinfección deben revisarse para verificar que los residuos, la contaminación microbiana y, cuando proceda, de endotoxinas se eliminan a niveles por debajo de los científicamente apropiados.
- Las calibraciones utilizando estándares trazables a patrones certificados.
- Calificación, calibración y mantenimiento de equipos, incluyendo la calificación / validación sistemas informáticos.
- Equipo de calificación, calibración y mantenimiento, incluyendo la calificación de ordenador / validación y seguridad.
- Sistema de control para la aplicación de los cambios en los equipos.
- Documentación de alguna desviación (la investigación de desviaciones críticas están cubiertas en el Sistema de Calidad).
- Formación y cualificación de personal.

3º SISTEMA DE MATERIALES

- Formación y cualificación de personal.
- Identificación de los materiales de partida, contenedores.
- Condiciones de almacenamiento.
- Manteniendo de todo el material y los productos terminados, incluyendo material reprocesado, en cuarentena hasta análisis y liberación.
- Se recogen muestras representativas, analizadas utilizando los medios apropiados y las especificaciones adecuadas.
- El sistema de evaluación de los proveedores de materiales críticos.
- Rechazo de cualquier material de partida, intermedio o recipiente que no cumpla los requisitos de aceptación.
- Re-análisis apropiado de los materiales de partida, productos intermedios, o contenedores.
- First-in / First-out para el uso de materiales y contenedores.
- Cuarentena y disposición oportuna de materiales rechazados.
- Adecuación de agua de proceso utilizado en la fabricación del producto, incluyendo según sea apropiado el diseño, mantenimiento, validación y operación del sistema de agua.
- Adecuación de gas de proceso utilizado en la fabricación del producto, incluyendo según sea apropiado el diseño, mantenimiento, validación y operación del sistema de gas.
- Los recipientes y cierres no deben ser aditivos, reactivos, o de absorción.
- Sistema de control para la implementación de cambios.
- Calificación / validación y seguridad del sistema informático o proceso automatizado.
- Registros de distribución del producto terminado por lotes.
- Documentación de alguna desviación (la investigación de desviaciones críticas están cubiertas en el Sistema de Calidad).

• **4º SISTEMAS DE PRODUCCIÓN**

- Formación y cualificación de personal.
- El establecimiento, cumplimiento y realización documentada de procedimientos de fabricación aprobados.
- Sistema de control para la implementación de cambios en el proceso.
- Los controles sobre las actividades y operaciones críticas.
- Documentación e investigación de desviaciones críticas.
- Los rendimientos reales comparados con los rendimientos esperados en los pasos designados.
- Cuando proceda, límites de tiempo establecidos para la finalización de las fases de producción.
- Identificación adecuada de los principales equipos utilizados en la producción de productos intermedios y producto terminado.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Justificación y coherencia de las especificaciones intermedios y especificación producto terminado.
- Implementación y documentación de los controles de proceso y análisis.
- Muestreo en proceso debe llevarse a cabo mediante procedimientos diseñados para evitar la contaminación del material muestreado.
- Los disolventes pueden ser recuperados y reutilizados en el mismo proceso o en diferentes procesos, siempre que cumplan con los estándares apropiados antes de ser reutilización o de que se mezclen.
- Micronización en equipos multi-uso y las precauciones tomadas para evitar o minimizar el potencial de contaminación cruzada.
- La validación de procesos, incluyendo la validación y la seguridad del proceso computarizado o automatizado.
- MBR y registros de control.
- BR y registros de control.
- Documentación de alguna desviación (la investigación de desviaciones críticas están cubiertas en el Sistema de Calidad).
- Recuperación de los reactivos; procedimientos aprobados y materiales recuperados cumplen con las especificaciones adecuadas para su uso previsto.

5º SISTEMA DE ACONDICIONAMIENTO Y ROTULACIÓN

- Formación y cualificación de personal.
- Operaciones de aceptación para los materiales de envasado y etiquetado.
- Sistema de control para la aplicación de cambios en operaciones de envasado y etiquetado.
- Almacenamiento adecuado para etiquetas aprobadas y su devolución después de expedidas.
- Control de las etiquetas que son similares en tamaño, forma y color para diferentes productos.
- Registros adecuados de embalaje que incluyen muestras de todas las etiquetas utilizadas.
- Control de la emisión de etiquetado, el examen de las etiquetas emitidas y la reconciliación de las etiquetas utilizadas.
- El examen de las etiquetas de los productos terminados.
- Inspección adecuada (pruebas) de etiquetado entrante.
- El uso de números de lote, la destrucción del exceso de etiquetado teniendo los números de lote/control, con el de la emisión de etiquetado, el examen de las etiquetas emitidas y la reconciliación de las etiquetas utilizadas.
- El examen de las etiquetas de los productos terminados.
- Inspección adecuada (pruebas) de etiquetado entrante.
- El uso de números de lote, la destrucción del exceso de etiquetado teniendo los números de lote/control.

6º SISTEMA DE CONTROL DE CALIDAD

- Formación y cualificación de personal.
- Adecuación de la dotación de personal para las operaciones de laboratorio.
- Adecuación de los equipos e instalaciones para el uso previsto.
- Programas de calibración y mantenimiento para instrumentos y equipos analíticos.
- Validación y seguridad de los procesos computarizados o automatizados.
- Estándares de referencia; origen, pureza, ensayo y los análisis para establecer la equivalencia a los estándares de referencia oficiales, según corresponda.
- *System suitability* en sistemas cromatográficos.
- Especificaciones, estándares y planes de muestreo representativos.
- Validación / verificación de métodos analíticos.
- Pruebas requeridas se realizan en muestras correctas y por los métodos aprobados o presentados o métodos equivalentes.
- Documentación de alguna desviación (la investigación de desviaciones críticas están cubiertas en el Sistema de Calidad).
- Registros analíticos completos de todos los análisis y los resúmenes de resultados.
- La calidad y retención de los *raw data*.
- Correlación del resumen de resultados a los *raw data*; presencia y disposición de datos no utilizados.
- La adhesión a un procedimiento adecuado de OOS que incluye la conclusión oportuna de la investigación.
- Métodos de ensayo para establecer un perfil completo de impurezas para cada proceso de producto.
- Muestras de retención adecuados; documentación del examen de las muestras de retención.
- Programas de estabilidad, incluida la demostración de la estabilidad indicando la capacidad de los métodos de análisis.

7.5.2- Auditoría GDP (Distribución de API y algunos Excipientes)

En lo referente a las GDP, los puntos a revisar son la adecuación a los 7 puntos de la guía GDP:

1º SISTEMA DE CALIDAD:

1. Establecer claras responsabilidades, procesos y principios de gestión de riesgos
2. Dotar el Sistema de Calidad de recursos, personal, equipos e instalaciones adecuados y suficientes para garantizar que:
 - a) *Los API se adquieran, importen, conserven, suministren o exporten siguiendo las prácticas correctas de distribución de principios activos*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- b) *las responsabilidades de la dirección se especifiquen claramente,*
 - c) *los principios activos se entreguen al destinatario legítimo en plazo,*
 - d) *los registros se realicen cuando se efectúa la actividad,*
 - e) *las desviaciones de los procedimientos establecidos se documenten y se investiguen,*
 - f) *se adopten medidas correctivas y preventivas adecuadas para corregir y evitar desviaciones, de conformidad con los principios de gestión de riesgos para la calidad,*
 - g) *se evalúen los cambios que puedan afectar al almacenamiento y la distribución de principios activos.*
3. El Sistema de Calidad será adecuado al tamaño, estructura y actividad del distribuidor

2º PERSONAL:

1. Designar personal responsable del Sistema de Calidad en cada lugar donde haya actividades de Distribución
2. Especificar por escrito las responsabilidades del personal que participe en la distribución de principios activos. El personal recibirá formación en materia de prácticas correctas de distribución de principios activos. Tendrá las competencias y la experiencia adecuadas para garantizar que los principios activos se manipulan, almacenan y distribuyen adecuadamente
3. El personal recibirá formación inicial y continua sobre su papel, basada en procedimientos escritos y de conformidad con un programa de formación escrito
4. Registrar la formación y evaluar y documentar su eficacia periódicamente

3º DOCUMENTACIÓN:

1. Documentar los procedimientos, instrucciones, contratos, registros y datos escritos, en papel o en formato electrónico.
 - a) *documentación disponible y fácil de conseguir.*
 - b) *la documentación pertinente se pondrá a disposición de las autoridades competentes que la soliciten*
2. La documentación será completa, clara, inteligible e inequívoca
3. Las modificaciones permitirán ver lo corregido y se firmarán y fecharán
4. Los trabajadores conocerán y tendrán fácil acceso a toda la documentación necesaria para las tareas realizadas.

Procedimientos

5. Habrá procedimientos escritos de las actividades de distribución que afecten a la calidad de los API: recepción, control de entregas, almacenamiento, limpieza y mantenimiento de locales (incluido control de plagas), el registro de las condiciones de almacenamiento, seguridad de las existencias del almacén y de los envíos en tránsito, lo que se haya retirado de las existencias vendibles, la manipulación de los productos devueltos, los planes de retirada, etc.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

6. Los procedimientos serán aprobados, firmados y fechados por la persona responsable del sistema de calidad
7. Utilizar procedimientos válidos y aprobados. Los documentos se revisarán periódicamente y se mantendrán actualizados. Controlar las versiones de los procedimientos, impidiendo el uso involuntario de la versión antigua. Los PNT reemplazados u obsoletos se eliminarán y se archivarán

Registros

8. Registros claros efectuados en el momento en que se realiza cada operación y trazables. Los registros se conservarán durante un mínimo de un año después de la fecha de caducidad del lote del principio activo al que se refieren. Cuando el API tenga fecha de reanálisis, se conservarán los registros durante al menos tres años después de la distribución completa del lote.
9. Conservar registros de compra y venta, indicando la fecha de suministro, la denominación del API, lote y cantidad recibida o suministrada, y el nombre y dirección del proveedor y del fabricante original, si son distintos, o del agente de transporte y/o del destinatario. Los registros garantizarán la trazabilidad del origen y el destino de los productos, de modo que pueda identificarse a todos los proveedores o a todos los destinatarios de un principio activo.

Se conservará y estará disponible un registro de:

- i) identidad del proveedor, del fabricante original, del agente de transporte y/o del destinatario,*
- ii) dirección del proveedor, del fabricante original, del agente de transporte y/o del destinatario,*
- iii) las órdenes de compra,*
- iv) conocimientos de embarque, registros de transporte y distribución,*
- v) los documentos de recepción,*
- vi) el nombre o la denominación del principio activo,*
- vii) el número del lote del fabricante,*
- viii) los certificados de análisis, incluidos los del fabricante original,*
- ix) fecha de reanálisis o de caducidad.*

4º LOCALES Y EQUIPOS

1. Las instalaciones y los equipos serán adecuados y suficientes como para garantizar el almacenamiento correcto, la protección contra la contaminación (de, por ejemplo, estupefacientes, materiales altamente sensibilizantes, materiales con actividad farmacológica o toxicidad elevadas) y la distribución de principios activos. Deben ser adecuadamente seguros para prevenir el acceso de personas no autorizadas. Los dispositivos de control necesarios para garantizar la calidad del principio activo se calibrarán frente a un estándar certificado trazable y siguiendo un calendario aprobado.

5º OPERACIONES

órdenes de compra

1. El fabricante, importador o distribuidor establecido en la UE del que se adquieran principios activos estará registrado de conformidad con el artículo 52 bis de la Directiva 2001/83/CE.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

RECEPCIÓN

2. Las zonas de recepción de los principios activos estarán protegidas de las inclemencias del tiempo durante la descarga. La zona de recepción estará separada de la zona de almacenamiento. Al recibir los envíos se examinarán para comprobar que:

- i) *los envases no están deteriorados,*
- ii) *están puestos todos los precintos de seguridad, sin signos de manipulación,*
- iii) *el etiquetado es correcto, incluida la correspondencia entre la denominación utilizada por el proveedor y la propia, si son distintas,*
- iv) *van acompañados de la información necesaria, como, por ejemplo, un certificado de análisis, y que*
- v) *el principio activo y el envío corresponden al pedido.*

3. Los API desprecintados, envases dañados o contaminados se someterán a cuarentena, físicamente o mediante un sistema electrónico equivalente, y se investigará la causa del problema.

4. Los principios activos que requieran medidas específicas de almacenamiento, por ejemplo los estupefacientes, y los productos que requieran una determinada temperatura o humedad de almacenamiento se identificarán inmediatamente como tales y almacenarán siguiendo instrucciones escritas conforme las disposiciones legislativas.

5. Si el distribuidor sospecha que un API es falsificado, lo apartará, físicamente o mediante un sistema electrónico equivalente, e informará de ello a la autoridad nacional competente del país en el que está registrado.

6. Los materiales rechazados serán identificados, controlados y sometidos a cuarentena para impedir su uso no autorizado en la fabricación y su posterior distribución. Se registrarán las destrucciones.

Almacenamiento

7. Los principios activos se almacenarán en las condiciones especificadas por el fabricante (por ejemplo, temperatura y humedad controladas, en su caso), y de tal forma que no se contaminen ni se confundan. Se vigilarán y registrarán las condiciones de almacenamiento. La persona responsable del sistema de calidad revisará los registros con regularidad.

8. Cuando se requieran condiciones específicas de almacenamiento, la zona de almacenamiento estará cualificada y se utilizará dentro de los límites especificados.

9. Los locales de almacenamiento estarán limpios y sin basura, polvo ni insectos. Se tomarán las precauciones adecuadas contra derrames, roturas, contaminación por microorganismos y contaminación cruzada.

10. Existirá un sistema para garantizar la rotación de las existencias, como por ejemplo «el que primero caduque (fecha de reanálisis) sea el primero que se expide», con verificaciones periódicas frecuentes de que el sistema funciona correctamente. Los programas informáticos de gestión de almacenes estarán validados.

11. Los principios activos que hayan superado la fecha de caducidad se apartarán de las existencias aprobadas, físicamente o mediante un sistema electrónico equivalente, y no podrán suministrarse.

12. Si se subcontrata el almacenamiento o el transporte de los principios activos, el distribuidor garantizará que el contratista conozca y cumpla las condiciones adecuadas de almacenamiento y transporte. Se celebrará un contrato escrito entre el contratante y el contratista, que establezca claramente las obligaciones de cada parte. El contratista no podrá subcontratar ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado en virtud del contrato sin la autorización escrita del contratante.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Suministro

13. Los principios activos solo podrán ser suministrados en la UE por distribuidores registrados de conformidad con el artículo 52 bis de la Directiva 2001/83/CE a otros distribuidores, a fabricantes o a farmacias.

14. Los principios activos se transportarán en las condiciones especificadas por el fabricante y de modo que no afecte a su calidad. En todo momento estarán identificados el principio activo, el lote y el envase. Todas las etiquetas originales seguirán siendo legibles.

15. Existirá un sistema para identificar fácilmente la distribución de cada lote de principio activo de forma que permita su retirada.

Trasmisión de información

16. Se notificará a los clientes toda información o hecho del que tenga conocimiento el distribuidor y que pueda provocar una interrupción del suministro.

17. Toda la información en materia de reglamentación o de calidad de un principio activo que los distribuidores reciban del fabricante, la transmitirán al cliente y viceversa.

18. El distribuidor que suministre al cliente el principio activo especificará el nombre y la dirección de su fabricante original y el número de los lotes suministrados. Se proporcionará al cliente una copia del certificado de análisis del fabricante.

19. El distribuidor facilitará también la identidad del fabricante original del principio activo a las autoridades competentes cuando así lo soliciten. El fabricante original podrá responder a la autoridad competente directamente o a través de sus agentes autorizados (en este contexto, «autorizados» quiere decir «autorizados por el fabricante»).

20. Las orientaciones específicas para los certificados de análisis se detallan en EudraLex, volumen 4, parte II, sección 11.4.

6º DEVOLUCIONES, RECLAMACIONES Y RETIRADAS

Devoluciones

1. Los API devueltos se identificarán como tales y se someterán a cuarentena mientras se investiga.

2. Los API que hayan salido del control del distribuidor solo podrán volver a las existencias vendibles si cumplen las condiciones siguientes:

- i) *el principio activo está en su envase original sin abrir, lleva todos los precintos de seguridad y está en buen estado,*
- ii) *queda demostrado que el principio activo se ha almacenado y manipulado en las condiciones adecuadas; a tal fin, se debe disponer de información escrita facilitada por el cliente,*
- iii) *el período restante de vida útil es aceptable,*
- iv) *el principio activo ha sido examinado y evaluado por una persona formada y autorizada para ello,*
- v) *no se ha perdido información ni se ha interrumpido la trazabilidad.*

Se evaluará la naturaleza del principio activo, las condiciones especiales de almacenamiento y el tiempo transcurrido desde que fue suministrado. Si hay dudas sobre la calidad del API devuelto, se consulta al fabricante

3. Se llevarán registros de los principios activos devueltos. La documentación de cada devolución contendrá:

- i) *el nombre y la dirección del destinatario que devuelve el principio activo,*

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- ii) *el nombre o la denominación del principio activo, su número de lote y las cantidades devueltas,*
 - iii) *el motivo de la devolución,*
 - iv) *el uso o la eliminación del principio activo devuelto y el registro de la evaluación realizada.*
5. Solo podrá dar el visto bueno a la reincorporación del principio activo a las existencias vendibles el personal debidamente formado y autorizado. Los principios activos devueltos a las existencias vendibles se incorporarán a la cadena de modo que la rotación de las existencias funcione con eficacia.

Reclamaciones y devoluciones

Todas las reclamaciones recibidas, oralmente o por escrito, se registrarán e investigarán siguiendo un PNT. El distribuidor estudiará toda reclamación por la calidad de un principio activo junto con su fabricante original, para determinar qué medidas procede tomar: para con otros clientes que hubieran recibido el principio activo, ante la autoridad competente, o ambos.

6. El registro de la reclamación contendrá:
- i) el nombre y dirección del reclamante,*
 - ii) el nombre, cargo, en su caso, y número de teléfono de la persona que presenta la reclamación,*
 - iii) la naturaleza de reclamación, incluidos el nombre y el número de lote del principio activo,*
 - iv) la fecha de recepción de la reclamación,*
 - v) las medidas adoptadas inicialmente, incluidas las fechas y la identidad de la persona que las adoptó,*
 - vi) el seguimiento efectuado,*
 - vii) la respuesta dada al reclamante y la fecha de la misma,*
 - viii) la decisión definitiva sobre el lote del principio activo.*
7. Se guardará registro de las reclamaciones para evaluar las tendencias, la frecuencia por producto y la gravedad, con vistas a tomar más medidas correctoras, en su caso, inmediatas. El registro se pondrá a disposición de las autoridades competentes durante las inspecciones.
8. Cuando una reclamación se refiere al fabricante original del principio activo, se incorporará al registro del distribuidor toda respuesta recibida de aquel, con la fecha y la información proporcionada.
9. En el caso de una situación grave o que ponga en peligro la vida, hay que alertar a las autoridades locales, nacionales o internacionales y pedirles instrucciones.
10. Existirá un procedimiento escrito que defina las circunstancias en las que hay que considerar la retirada de un principio activo.
11. Existirá un procedimiento de retirada.

7º AUTOINSPECCIONES

1. El distribuidor efectuará autoinspecciones y llevará un registro de las mismas con vistas al seguimiento de la aplicación y el cumplimiento de las presentes directrices.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Estas autoinspecciones se realizarán periódicamente siguiendo un calendario aprobado.

8.- Problemas en el seguimiento de un programa de auditorías/autoinspecciones

Las auditorías se han regulado en los últimos años por las autoridades europeas, como consecuencia de la cada vez mayor externalización de las fabricaciones. Actualmente muy pocas empresas se fabrican sus propias materias primas e incluso, las que lo hacen así, suelen separar la actividad de estas empresas de fabricación de materias primas de la actividad de sus fábricas de medicamento acabado. En terceros países, como USA, hay un cuerpo de inspectores que realiza la tarea de inspeccionar y aprobar a los fabricantes, tanto internos como de otros países.

El programa de auditorías obligatorias a los proveedores de determinadas materias primas, incluye obligatoriamente la necesidad de revisar periódicamente a todos los fabricantes de sus API, sustancias activas y a los de determinados excipientes.

Hemos seguido la evolución de estas auditorías desde su implantación y hemos podido verificar el impacto positivo para mejorar la calidad de los fabricantes debido a la reiterada presión de los varios auditores, que cubren el conjunto de fabricantes, para corregir desviaciones de las GMP.

8.1.- Problemas por causa del auditado

Un problema surge por el gran número de auditorías que recibe cada fabricante (especialmente en API) por parte de sus clientes, europeos en gran parte, y por el hecho de no estar obligados legalmente a aceptar las auditorías. Los clientes importantes serán atendidos antes que los poco interesantes para ese fabricante que pueden, incluso, no obtener la auditoría nunca.

En algunos casos los fabricantes del API exigen una compensación económica por dedicar su tiempo a la auditoría de los clientes menos relevantes como elemento disuasorio.

Atender a este elevado número de auditores obliga a intentar minimizar el impacto sobre la organización para poder seguir la actividad de fabricación objetivo de la empresa con acciones como:

- Limitar el tiempo de auditoría del cliente a uno o dos días máximo
- Tener un equipo en la Unidad de Calidad entrenado y dedicado a recibir auditorías y disponiendo de medios adecuados (personal, sistemas informáticos con acceso a los PNT y a los registros de datos, informes de resultados ya tratados estadísticamente, etc.)
- Intentar agrupar las auditorías o conseguir que los informes de las auditorías puedan ser utilizados por diversos clientes

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- Agrupar a varios clientes en unas jornadas prefijadas para interrumpir las actividades habituales, atendiendo a los auditores solamente unos días al año
- Solicitar a los clientes contraprestaciones económicas que compensen los recursos y pérdidas de producción del tiempo de auditoría

Otro problema que, afortunadamente es cada vez más infrecuente, es el derivado de un auditado que trata de ocultar algunos datos o responder de forma engañosa. De manera educada pero firme, se tiene que indicar que esa no es la forma de atender a una auditoría y si es necesario, se puede llegar a suspender dicha auditoría. Es un tema que puede darse con más frecuencia en un seguimiento que en una auditoría inicial, pues al haberse comprometido en unas acciones y fechas, el auditado tenderá a tratar de justificarse más que en una primera auditoría.

Un problema posterior a la auditoría se da cuando las acciones correctivas que propone el auditado no nos parecen adecuada o suficientes para alguna de las desviaciones indicadas. En ese caso, deberemos hacérselo saber al auditado pidiendo una alternativa que nos parezca correcta para solventar la deficiencia.

8.2.- Problemas por causa del laboratorio dueño del M.A. o su fabricante

Realizar una auditoría es una tarea que requiere enfrentar unos gastos de viaje y un tiempo importante a personal del más alto nivel de la Unidad de Calidad, ya que debe servir para que el QP de la empresa certifique el cumplimiento de las GMP por parte de su proveedor.

El propio QP o la persona que realice la auditoría en su nombre, debe tener la experiencia necesaria y debe poder comunicarse en el idioma del proveedor o en inglés, como idioma franco. Esto conlleva una serie de problemas:

- Falta de auditores expertos en su organización o de tiempo del propio QP
- Desplazamientos largos en distancia, importantes en tiempo y dinero a todos los lugares donde están sus proveedores y los fabricantes de los intermedios avanzados. Elevado coste, en definitiva
- Necesidad de recurrir a empresas acreditadas de servicio de auditorías o a auditores eventuales, que deben demostrar su independencia, confidencialidad, experiencia y conocimientos, suficientes para satisfacer las exigencias de contrato a terceros en entorno GMP y según los procedimientos para las actividades de inspección de la Norma ISO 17020
- El Fabricante de los intermedios avanzados no se siente involucrado en las GMP y no facilita fácilmente fechas para auditoría a empresas que generalmente no son sus clientes directos y esto aun interviniendo el proveedor del API final

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

8.3.- Problemas por causa del propio auditor

Enfrentar una auditoría realizada en un corto periodo de tiempo (dos o normalmente un solo día) y revisar el Sistema de Calidad del proveedor, su proceso de fabricación y de control, el manejo de sus materiales y completar los Sistemas ya referidos y las prácticas de correcta distribución, dedicando un tiempo importante a revisar los registros documentados en cada departamento, es un desafío que lleva a obtener una impresión general de la forma de trabajo, del nivel del equipo gestor en su conocimiento y aplicación de las GMP y del cumplimiento general y comprensión de las normativas, sin poder profundizar en los detalles como puede hacerse en una inspección detallada.

Si se trata de plantas de fabricación de productos estériles o de plantas multiproducto con necesidad de auditar locales diferentes o de revisar documentación y datos registrados de varios productos, un solo auditor no puede, en un solo día, tener una visión suficiente del estado general de la fábrica para poder emitir un juicio válido. Si no se consiguen dos días, al menos, para este tipo de auditorías, debe recurrirse a dos auditores para que puedan abarcar toda la mínima revisión que permita concluir el ajuste de esa planta a las GMP/GDP o sus posibles desviaciones.

La repetida y periódica auditoría, aplicando mayor profundidad de inspección a diferentes áreas en cada inspección y el uso de auditores expertos, mejora la integración del Sistema de Calidad del proveedor en el del cliente y completa la cadena de suministro dentro de las normativas GMP/GDP.

Un problema importante para los auditores, es el hecho de que en Europa estas auditorías no son solo de uso interno, como herramienta de homologación de proveedores, sino un informe que debe ser inspeccionado por las autoridades. Ello obliga a que no sea un simple listado de puntos a revisar rápidamente y donde se anotan exclusivamente las desviaciones a corregir, ya que ello no justifica el deseado conocimiento del estado completo de la planta. Es necesario describir con cierto detalle lo que se hace y cómo se hace tanto bueno como desviado. El problema real es la dificultad de matizar las diferencias entre plantas cuando se describe el cumplimiento. En un símil con otras inspecciones como la inspección técnica de vehículos, ITV, hay algunos que pasan dicha inspección sin problemas o con pocos problemas subsanables, pero son de calidad muy inferior a los otros de alta gama. La evidencia del mayor grado de calidad de unas plantas que cumplen las normativas en un grado mínimo, pero suficiente, frente a otros Sistemas de Calidad que sobrepasan con largueza esos mínimos, es difícil reflejarla en una descripción de la planta en un informe de "Cumple" y "No cumple" y será más seguro y fiable un proveedor que otro. Fotografías de los detalles generales pueden ayudar en la información transmitida, pero por seguridad (atmósfera explosiva) y por confidencialidad, generalmente no se permite efectuar fotografías en las plantas. Acostumbran a ser más claros los informes de las empresas especializadas en auditorías porque han realizado cientos de inspecciones y visto muchos grados de calidad en diversas culturas y suelen ser revisados y juzgados por otros expertos antes de terminar el informe.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

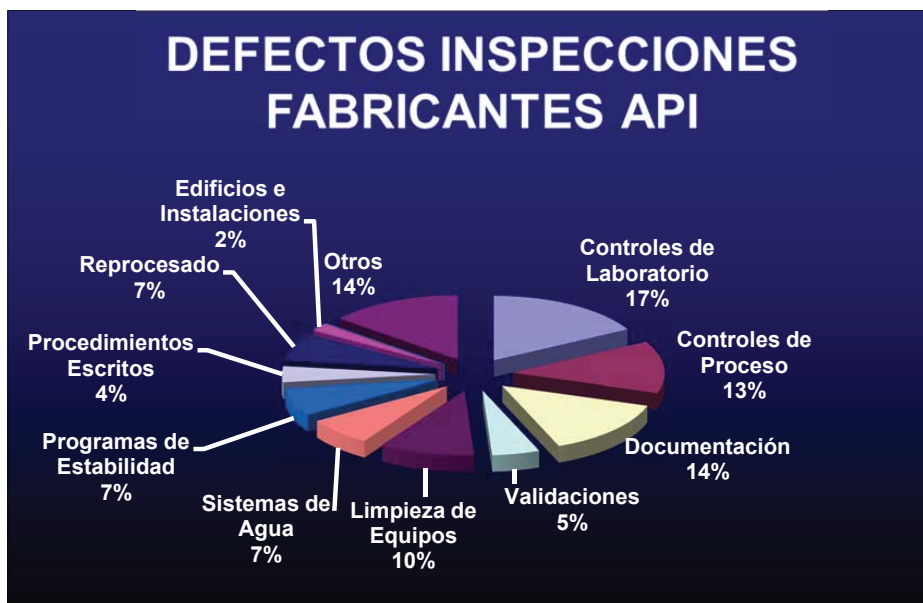
Otro problema con el que se suele encontrar el auditor es el derivado de tratar de aprovechar el tiempo en "rutas" en que en un mismo viaje se hacen varias auditorías. A las dificultades logísticas de coordinar fechas con todos los proveedores a auditar y cuadrar todos los viajes por diferentes vías, se une la necesidad de tener una muy clara identificación de todas las anotaciones para evitar confusiones posteriores. Si no se hace así, es fácil que tras una semana o diez días auditando tres o cuatro proveedores, algunos con productos semejantes, se confunda lo visto en uno y otro.

Otro aspecto también derivado de estas "rutas" es la acumulación de informes, que se produce cuando se unen varias semanas con sucesivas auditorías. Siempre es más fácil decirlo que hacerlo, pero tan importante como los días dedicados a la propia auditoría en campo es cerrarla con el correspondiente informe, pues en seguida se acumulan un número considerable de los mismos. Deben preverse esos días para la escritura del informe. Otra ayuda para que el informe quede medio hecho es en la reunión de cierre identificar las desviaciones, dar una clasificación provisional de las mismas y entregarla al auditado, pues así ya sabrá las desviaciones y no estará pendiente de nuestro informe para empezar a corregirlas.

9.- principales defectos encontrados en la realización de auditorías

Siempre es complicado hacer comparaciones entre países, tipos de fabricante, tamaño de empresa, multinacional o nacional y demás, pero se demuestra que lo que cambia es el número de defectos que se ven en una auditoría y no tanto su tipo.

Aunque hay una cierta variabilidad a lo largo de los años en el tipo de defectos encontrados



Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

especialmente por las pequeñas modificaciones en la normativa, los defectos más comunes suelen ser repetitivos independientemente de los años.

Así, como resumen, en el caso de API tendríamos el gráfico que aquí vemos:



Y en el caso de Producto Acabado:

Como vemos, la diferencia entre los defectos encontrados en unos y otros es pequeña, sin que haya un apartado que sobresalga en los proveedores de API frente a los laboratorios de Producto Acabado, ni en su porcentaje.

Si entramos en más detalles viendo los defectos que se encuentran con más frecuencia en cada categoría, agrupando tanto API como FF, Producto Acabado, tendríamos:

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Controles de laboratorio

- Métodos sin validar
- Patrones de referencia sin contrastar adecuadamente con el USP R.S.
- Datos erróneos no investigados o falta de análisis
- Recontroles sin investigación de causas de error inicial
- Falta de comprobación o revisión por segunda persona

Controles de proceso

- Parámetros críticos y procesos críticos no identificados
- Rendimientos no establecidos en todas las etapas
- Lotes fuera de especificaciones mezclados para pasar controles
- Contaminación cruzada o medidas de prevención insuficientes
- Controles de proceso inadecuados

Limpieza de equipos

- Limpieza de equipos inapropiada
- Métodos de limpieza no validados
- Métodos de muestreo o análisis del grado de limpieza de equipos inadecuados
- No establecer límites de contaminación residual
- No establecer límites de sensibilidad del análisis
- No analizar los disolventes residuales (en la fabricación de API)

Validación de procesos

- Falta de Plan de Validación o no seguirlo
- Protocolos de Validación que no incluyen algún equipo, proceso crítico, muestreo, datos a obtener, número de validaciones a efectuar o criterios de aceptación
- Validaciones retrospectivas de procesos con cambios significativos (equipos, procesos, materias primas, sistemas, etc.). Recordemos que hoy el Anexo 15, no acepta ya validaciones retrospectivas.
- Cambios sin control adecuado

Documentación/informes

- Historiales de Producción incompletos o sin reflejar operaciones
- Operaciones reflejadas antes de concluir las
- Aprobado de lotes sin revisión de la documentación completa de fabricación
- Cambios de proceso o de parámetros en el Historial del Lote sin Control de Cambios
- Registro de equipos y de su mantenimiento no actualizados
- Revisión anual de productos inadecuada o ausente

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Programas de estabilidad

- No seguimiento o ausencia de un Programa de Estabilidad
- Fechas de caducidad no refrendadas por datos de estudios de estabilidad
- Estudios de estabilidad forzada no realizados o que no detectan o cuantifican productos de degradación
- Métodos analíticos inadecuados para verificar la estabilidad
- Muestras para estabilidad no guardadas en condiciones o envases similares a los comerciales (especialmente en API)

Sistemas de agua

- Agua de proceso inadecuada para su uso
- Falta de especificaciones de calidad química o microbiológica del agua
- Inapropiada investigación o acciones correctivas tras resultados microbiológicos fuera de límites
- Confiar en filtros en el punto de uso sin considerar el sistema de distribución y producción del agua
- Agua utilizada en productos estériles sin determinación de endotoxinas

Edificios/instalaciones

- Instalaciones de Producción no diseñadas para evitar mezclas o contaminaciones cruzadas
- Áreas comunes para procesar productos farmacéuticos de diferente actividad terapéutica o con productos no farmacéuticos
- Instalaciones sin sistemas de control de aire o polvo para minimizar contaminaciones cruzadas
- Zonas de producción sin control adecuado de temperatura o humedad

Control de componentes

- Muestreo de materias primas en almacenes abiertos o sin control
- No controlar componentes con Certificado de análisis
- Limitación de tiempo o rendimientos no establecidos para las etapas críticas
- Intermedios inadecuadamente acondicionados o almacenados, para asegurar su integridad (en API)

Como se indicaba, algunas variaciones de la normativa o la insistencia de las autoridades sanitarias en verificar especialmente determinados aspectos del cumplimiento, hacen que se pueda poner más énfasis en determinados puntos en algún momento.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Así, algunos casos recientes de defectos encontrados por incumplimiento, con la consecuente emisión de Warning Letters (FDA), informes negativos y cierre de CEP, han llevado a dar enorme importancia al aspecto de la integridad de datos: falsedad en documentos, rectificación de resultados, añadidos posteriores y otros aspectos similares.

Cada año, las autoridades sanitarias, destacando la FDA, emiten la información de los defectos que se han encontrado categorizándolos. Esa información es muy útil para saber aquellos aspectos donde se debe hacer un esfuerzo más importante de mejora, con formación específica en la mayor parte de los casos.

A modo de ejemplo, el informe del año 2014 (Oct '13 a Sept '14) en sus principales defectos agrupados sería:

Cite Id	Referenc e Number	Short Description	Long Description	Freq
1105	21 CFR 211.22(d)	Procedures not in writing, fully followed	The responsibilities and procedures applicable to the quality control unit are not [in writing] [fully followed].	145
3603	21 CFR 211.160(b)	Scientifically sound laboratory controls	Laboratory controls do not include the establishment of scientifically sound and appropriate [specifications] [standards] [sampling plans] [test procedures] designed to assure that [components] [drug product containers] [closures] [in-process materials] [labeling] [drug products] conform to appropriate standards of identity, strength, quality and purity.	109
2027	21 CFR 211.192	Investigations of discrepancies, failures	There is a failure to thoroughly review [any unexplained discrepancy] [the failure of a batch or any of its components to meet any of its specifications] whether or not the batch has been already distributed. Specifically,	94
1361	21 CFR 211.100(a)	Absence of Written Procedures	There are no written procedures for production and process controls designed to assure that the drug products have the identity, strength, quality, and purity they purport or are represented to possess.	87
1215	21 CFR 211.67(b)	Written procedures not established/ followed	"Written procedures are not [established] [followed] for the cleaning and maintenance of equipment, including utensils, used in the manufacture, processing, packing or holding of a drug product.	72
1451	21 CFR 211.113(b)	Procedures for sterile drug products	Procedures designed to prevent microbiological contamination of drug products purporting to be sterile are not [established] [written] [followed]. Specifically,	72

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

Cite Id	Reference Number	Short Description	Long Description	Freq
1883	21 CFR 211.165(a)	Testing and release for distribution	Testing and release of drug product for distribution do not include appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to the [final specifications] [identity and strength of each active ingredient] prior to release.	64
1213	21 CFR 211.67(a)	Cleaning / Sanitizing / Maintenance	Equipment and utensils are not [cleaned] [maintained] [sanitized] at appropriate intervals to prevent [malfunctions] [contamination] that would alter the safety, identity, strength, quality or purity of the drug product.	63
1274	21 CFR 211.68(a)	Calibration/Inspection/Checking not done	Routine [calibration] [inspection] [checking] of [automatic] [mechanical] [electronic] equipment is not performed according to a written program designed to assure proper performance.	54
1914	21 CFR 211.166(a)	Lack of written stability program	There is no written testing program designed to assess the stability characteristics of drug products.	51
3585	21 CFR 211.110(a)	Control procedures to monitor and validate performance	"Control procedures are not established which [monitor the output] [validate the performance] of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product.	51
2419	21 CFR 211.198(a)	Complaint Handling Procedure	Procedures describing the handling of written and oral complaints related to drug products are [not written or followed] [deficiently written or followed].	47
1112	21 CFR 211.25(a)	Training--operations, GMPs, written procedures	Employees are not given training in [the particular operations they perform as part of their function] [current good manufacturing practices] [written procedures required by current good manufacturing practice regulations].	46
1358	21 CFR 211.100(b)	SOPs not followed / documented	Written production and process control procedures are not [followed in the execution of production and process control functions] [documented at the time of performance].	43
2009	21 CFR 211.188	Prepared for each batch, include complete information	Batch production and control records [are not prepared for each batch of drug product produced] [do not include complete information relating to the production and control of each batch].	43
1434	21 CFR 211.42(c)(10)(iv)	Environmental Monitoring System	Aseptic processing areas are deficient regarding the system for monitoring environmental conditions.	42

10.- Modelo: Desarrollo de un sistema de acciones correctivas y preventivas como respuesta a una auditoría o autoinspección

La auditoría puede haber detectado Desviaciones con influencia potencial en la calidad y solamente puede darse por cerrada cuando estas desviaciones hayan sido corregidas. En el caso de observaciones importantes y por supuesto siempre que hay alguna observación crítica, el seguimiento y cierre debe asegurarse antes de realizar nuevas compras al proveedor.

El desarrollo del seguimiento incluye varias etapas que deben tenerse en consideración:

- a) Es básico que en la reunión final se hayan transmitido las desviaciones observadas y la raíz del problema, para evitar malentendidos y oír las aclaraciones oportunas. El auditor no debe pronunciarse sobre la solución, ya que un problema puede tener varias soluciones y es el fabricante quien mejor conoce su solución y a quien corresponde corregir las desviaciones
- b) Una vez realizado el informe final de la auditoría se habrá evaluado por los auditores la importancia de cada observación y definido claramente a qué punto de la norma puede afectar esa desviación. Esa información debe transmitirse al auditado solicitándole una respuesta con las aclaraciones o acciones correctivas previstas para el cierre de esa desviación. En general debe enviarse esta información en inglés o en el idioma de la empresa auditada
- c) Se inicia un trabajo de seguimiento de la respuesta y un análisis de esa respuesta para concluir el cierre de la desviación. Si las desviaciones son de menor importancia, porque no afectan a la calidad del producto y son una leve desviación de las normas, su cierre puede darse por realizado y se revisará en la siguiente auditoría. Cuando la observación indica una desviación principal o crítica, la acción correctora y preventiva (CAPA, "*corrective action preventive action*") es importante que esté dirigida a la raíz del problema y elimine o reduzca de forma efectiva la posibilidad de repetición y tiene que ser evaluada la evidencia de su aplicación.

Uno de los problemas importantes para la empresa que realiza la auditoría es este seguimiento persiguiendo respuestas a las observaciones y analizando las evidencias de las soluciones CAPA efectuadas y valoración de su efectividad. En ocasiones se abre una discusión técnica importante.

Algunas veces la fábrica auditada no responde con la CAPA o no transmite soluciones apropiadas y debe reabrirse la discusión hasta un cierre satisfactorio o proceder a la eliminación de la homologación de ese proveedor hasta que se resuelva aquello que puede poner en riesgo la calidad del producto.

Ejemplo de seguimiento, capa y cierre de auditoría

1. Envío del Sumario con las Observaciones: Modelo posible.-

<<We enclose:

- A copy of Summary Audit Report executed by Audit GMP, on *dd/mm/yyyy* in *Company and site* address for *Products* API oral use and non-sterile parenteral use, with observed deviations.
- An open word text for your actions plan.

We look forward to receiving your Corrective and Preventive Action Plan in writing within 60 working days of receiving this mail.

The Plan should include details of:

- Short term corrective actions (implemented o time frame to be implemented)
- Preventive actions (implemented o time frame to be implemented)

Your action plan on Light Observations will be reviewed during the next audit.

In the case of Main Observations we ask you for an Action Plan updated every three months until closing.>>

2. Modelo del documento de seguimiento (F.U.)

<<We enclose:

- A copy of Summary Audit Report executed by Audit GMP, on *dd/mm/yyyy* in *Company and site* address for *Products* API oral use and non-sterile parenteral use, with observed deviations.
- An open word text for your actions plan.

We look forward to receiving your Corrective and Preventive Action Plan in writing within 60 working days of receiving this mail.

The Plan should include details of:

- Short term corrective actions (implemented o time frame to be implemented)
- Preventive actions (implemented o time frame to be implemented)

Your action plan on Light Observations will be reviewed during the next audit.

In the case of Main Observations we ask you for an Action Plan updated every three months until closing.>>

3. Modelo del texto seguimiento CAPA enviado para pedir respuesta:

GMP	<i>Compañía</i> FOLLOW UP ACTION PLAN	Doc. XXXX Ver. 1.0
		Date: dd.mm.yyyy
		Page 1 of 1

AUDIT COMPAÑÍA

Plant location: *dirección*

Facility/Product audited: Producto, API oral use

Audit type: UE GMP Compliance

Date of Audit: dd mm yyyy

1. Observations during the audit

The observations detected during the audit which require corrective actions are:

MAIN

Nº	Description	Recommendation	Action	When
1	Bioburden test is performed on some batches/products. Micro bioburden control is not certified in the API final product.	Manufacturer must guarantee the compliance of Ph Eur 5.1.4 with documented data support and risk analysis		

LIGHT

Nº	Description	Recommendation	Action	When
2	Working standards (WStd) are qualified with a unique analysis compared to the Pharmacopeia pattern	Establish an internal reference pattern, must ensure with a significant number of		
3	Mistake writing the Purified Water Report of the 2nd semester of 2011 in the conductivity units ($\mu\text{S}/\text{cm}^{-1}$ was written instead of $\mu\text{S}/\text{cm}$ or $\mu\text{S}/\text{cm}^{-1}$), being revised and signed by QA and	Correct and improve documentation review.		

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

SUGGESTIONS

Nº	Description	Recommendation	Action	When
1	The reviewed training contains a comprehension declaration of what is explained	Training must include an evaluation by the trainer of the acquired comprehension		

Key for Classification of the observations

Observation	Classification rating
Serious	The condition will seriously affect the quality of products, regulatory compliance. The condition violates essential GMP-rules and basic quality assurance practices. Immediate action should be taken.
Principal	The condition may affect the quality of the product, regulatory compliance. The condition violates GMP-rules and quality assurance practices. Action is recommended.
Light	The condition may not affect the quality of the product, regulatory compliance. The condition violates current GMP-rules.
Suggestion	Recommendation for quality, safety or efficiency improvement. No GMP violation.

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

4.- Modelo de cierre del Follow-up y de la auditoría:

AuditGMP	FORMULARIO DE SEGUIMIENTO Y CIERRE DE AUDITORIA	Doc. DDD- Ed. 01
		Fecha: dd.mm.yyyy
		Página 1 de 1

AUDIT/ Auditoría:	<i>Compañía</i>	FOR/ Para:	<i>Solicitante del audit</i>
AUDIT DAY/ Fecha de Auditoría:	<i>dd.mm.yyyy</i>	EXPEDIENT N°/ N° Expediente	<i>E/nnnn/NNNNNN</i>
PRODUCTS/ Productos:	<i>XXXXX API</i>		
OBSERVATIONS DETECTED/ Tipo de Observaciones:	SERIOUS: NO	MAIN: 1	LIGHT: 2
COMMENTS/ Comentarios:	1		
SUMMARY SENT TO, DATE/ Envío del Summary a y fecha:	<i>Compañía</i> <i>dd.mm.yyyy</i>	ACKNOWLEDGEMENT OF RECEIPT, DATE/ Acuse de recibo, fecha:	<i>dd.mm.yyyy</i>
ACTION PLAN/ Plan de Acción:	Recibido el dd.mm.yyyy Conforme		RECEIVED DATE/ Recibido en Fecha:
			<i>dd.mm.yyyy</i>
UPDATES/ Actualizaciones:	NA		RECEIVED DATE/ Recibido en Fecha:
			NA
CLOSURE/ Cierre:	Se cierra el seguimiento de la auditoría con resultado satisfactorio.		DATE AND SIGNATURE/ Data y fecha:

11.- Resumen y conclusiones

El proceso de Auditoría, sea interna o a los proveedores de productos, procesos o servicios, demuestra ser una herramienta vital en la mejora de la calidad y en el mantenimiento de un elevado nivel de permanente mejora. No es suficiente un control de calidad del producto al llegar a las instalaciones, pues pese a poder cumplir con las especificaciones de los mismos no será suficiente para garantizar su calidad, haciéndose imprescindible conocer todo su proceso productivo.

La aplicación de la obligación de auditar a los proveedores de materias farmacéuticas, API o Excipientes y a los proveedores de servicios de distribución, para integrar a toda la cadena del medicamento desde sus orígenes hasta el suministro al paciente, ha demostrado resultados muy positivos en la mejora de la calidad del sector.

Sin embargo, estas auditorías crean algunos problemas y costes adicionales que hay que enfrentar con profesionalización y aceptando el valor añadido que aportan las auditorías.

Ha surgido la necesidad de profesionalización de un equipo de auditores, interno o externo contratado, dedicados a esta actividad. Se han revelado como una herramienta importante las compañías de servicios de auditorías y ya hay algunas acreditaciones bajo ISO 17020 para inspecciones GMP/GDP, que garantizan profesionalidad, experiencia, independencia y confidencialidad y pueden abaratar notablemente el coste de las auditorías agrupando varias empresas y realizando campañas para reducir los costes.

Se requiere también un equipo profesional de receptores de las auditorías en los proveedores para agilizar los tiempos y el impacto que supone las múltiples auditorías recibidas.

En conclusión, las auditorías han mejorado el conocimiento completo de la cadena del medicamento y complementan el esfuerzo inspector de las autoridades que difícilmente puede cubrir el suministro mundial tan extenso en el mundo globalizado del medicamento.

12.- Bibliografía

- **Processus d'agrément et de mesure des performances fournisseurs. Rapport d'une commission SFSTP. S.T.P. Pharma Practiques 6(3) 250-255,1996**
- **Quality and GMP Auditing. Illinois, Interpharm Press, Inc. Buffalo Grove 1997**
- **Homologación y Validación de Proveedores. Canela, R y Buhigas, M. R. Tema 13 del libro Validación Industrial Editado por R. Salazar. Barcelona 1999**
- **Sistemática de Homologación de Proveedores de Materias Primas. J. Ruiz. Industria Farmacéutica. Sept-oct 2000**

Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos

- **Materiales de partida. Conferencia de E. Román Castillo. Jornadas de Validación SVS 2001**
- **Grupo de Trabajo de Homologación Materias Primas. AEFI 2002**
- **Aplicación del análisis de riesgos en la planificación de auditorías a proveedores de principios activos farmacéuticos. Grupo de trabajo sobre control de materias primas. Comisión Asesora sobre garantía de calidad en la fabricación industrial de medicamentos. Jornadas GMP, Dic 2006**
- **Beaus Co+des, Rafael & Pujol, Martí, Homologación y validación de proveedores en Cualificación y validación: elementos básicos de la calidad y productividad (ed. Ramon Salazar Macian). .. Barcelona: Romargraf, Marzo 2007**
- **U.S. Food and Drug Administration, FY 2014 Inspeccional Observation Summaries, Number of 483s Issued from the System.**
- **<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm424098.htm>**

Inicialmente en 1998 edité el libro “Estabilidad de medicamentos”, que fue el germen de esta colección.

Posteriormente y estimulado como siempre por mi vocación de docente hace años con un grupo de amigos y compañeros, grandes profesionales de la industria y profesores de tecnología farmacéutica de la Universidad de Barcelona, iniciamos un camino para mejorar la enseñanza y la aplicación práctica de los estudios de tecnología farmacéutica, con el objetivo fundamental de aumentar el nivel de conocimiento de nuestros alumnos y de los profesionales que trabajaban en la industria en la fabricación de medicamento

Este camino se materializó con una serie de libros que se agruparon con el nombre de “Apuntes sobre tecnología Farmacéutica” que se han editado desde 1999 hasta 2012, los cuales abarcan y pretenden ser un compendio de las principales fases que se han de saber para fabricar, medicamentos con calidad, seguridad y eficacia y... económicos

Los títulos publicados son:

“Estabilidad de medicamentos”. Imprenta Romargraf .Barcelona, julio 1998, Editor Ramon Salazar M.

“Validación Industrial. Su aplicación a la industria farmacéutica y afines.” Imprenta Romargraf. Barcelona, mayo 1999. Editor Ramon Salazar M.

“Gestión de la calidad en el desarrollo y fabricación industrial de medicamentos”,(2tomos),Imprenta Romargraf. Barcelona 2001.Editor Ramon salazar M.

“Calidad Total .Su aplicación a la industria farmacéutica” .Imprenta Romargraf. Barcelona mayo 2002. Editor Ramon Salazar M.

“Tecnología Farmacéutica Industrial. Fabricación y control de medicamentos sólidos de administración por vía oral” (2 tomos) Imprenta Romargraf, Barcelona Diciembre de 2003. Editor Ramon Salazar M.

“Análisis y Control de Medicamentos, Imprenta Romargraf, Barcelona, diciembre 2005. Editor Ramon Salazar M.

“Cualificación y Validación. Elementos básicos de la calidad y productividad industrial”. Imprenta Romargraf, Barcelona, abril 2007. Editor Ramon Salazar M.

“Fabricación y control de formas farmacéuticas recubiertas”. Editorial Síntesis, Noviembre 2010. Editor Ramon Salazar M.

“Tertulias Tecnológicas con los amigos del profesor Ramon Salazar” Talleres gráficos Vigor 2012. Editor Ramon Salazar Macian

Después de un reposo de 3 años, hemos creído, que para terminar el ciclo que nos habíamos propuesto, nos faltaba hacer un último libro que recogiera los problemas tecnológicos y errores más comunes en la fabricación de medicamentos y aplicar la solución en cada uno de los ejemplos que se describen en el libro. Por todo ello en este libro se pretende recoger la experiencia científica y tecnológica estudiada en los libros editados, con ejemplos prácticos en cada una de las principales formas de dosificación

Con la esperanza de conseguirlo iniciamos este último periplo, de esta colección o así lo creemos...

Muchas gracias

Ramon Salazar Macian