Inyectables magistrales: cuando el proceso y el control de calidad hacen la diferencia

Maria E. Posternak (Argentina)

La calidad del producto no se basa en el control final sino en Todo el Proceso de elaboración del inyectable.

En noviembre de 2007 se incorpora el Programa Nacional de Garantía a la Atención Medica la resolución ministerial 1547 que incluye a las farmacias con laboratorios de inyectables por contar dentro de su procedimiento con el proceso de esterilización. La calidad del producto no se basa en el control final sino en Todo el Proceso de elaboración del inyectable (**Tabla 1**). Los requisitos edilicios se detallan en la **Tabla 2,** siendo todo el proceso verificado periódicamente por empresas autorizadas para su validación.

Tabla 1: Proceso de elaboración de una formulación inyectable

- Estéril
- Pureza excepcional
- Asepsia perfecta
- Libre de partículas
- Libre de pirógenos
- Rigurosa preparación y control

Tabla 2: Requisitos edilicios

Aislamiento normatizado:
- Doble aislamiento con zonas no calificadas
- Salas restringidas entre ellas y con el exterior.

Clasificación de aire
- Flujo laminar (ISO5)
- Flujo turbulento (ISO 7)

Área limpia: control ambiental de partículas y contaminación microbiana, construida y aislada para reducir la introducción, generación y retención de contaminación en el área. Se usan filtros HEPA. Alimentación y retorno de aire calibrados para renovar el aire 20 veces/hora).

Dobles esclusas: mantienen la limpieza del aire, mediante presión diferencial entre compartimientos usando manómetros dentro y fuera de cada compartimiento.

Supervisión continua y registro diario de
- Presión de la esclusa de la sala
- Saturación del filtro HEPA
- Temperatura de cada área
- Humedad de cada área

El principio activo debe tener altos parámetros de calidad y pureza, en caso contrario podría haber una disminución o alteración de la acción farmacológica o efectos secundarios perjudiciales.

El vehiculo (líquidos que contienen al principio activo) es en su mayoría agua que debe ser pura bacteriológica y químicamente, biodestilada, estéril y apirógena. Las mismas especificaciones rigen para los diluyentes no acuosos miscibles en el agua como el alcohol etílico, propilenglicol, glicerina y polietilenglicol.
El proceso de despirogenado de los viales requiere un cuidadoso lavado con agua destilada en una lavadora ultrasónica, cuyas ondas de ata frecuencia facilita la penetración del agente limpiante en las pequeñas cavidades inalcanzables con el lavado manual o mecánico. Posteriormente se realiza el enjuague con agua estéril apirógena asegurando la eliminación de la solución limpiadora. Y, finalmente, el despirogenado en estufa; este procedimiento demanda en total tres horas a una temperatura de 240ºC con lo cual se eliminan agentes pirógenos (productos del metabolismo microbiano capaces de causar fiebre). La estufa de esterilización a 180ºC no elimina los agentes pirógenos.
Dado que las salas están incomunicadas entre sí, la solución se pasa a través del método de PASS Through desde la Sala de Preparación a la de Filtración y Llenado.
La filtración se realiza bajo flujo laminar clase 100 (ISO 5), mediante este método el aire se mueve en láminas paralelas sin entremezclarse, suministra aire ultralimpio y se permite la auto limpieza del aire. Para esto se usan los filtros HEPA; un sistema de partículas de aire de alta eficiencia. La filtración se hace mediante membranas estériles, y la elección de la membrana depende de la solución a filtrar. Previamente al cierre se hace un control con lupa de cada uno de los tapones de butilo que se emplean para el cierre y se desechan aquellos con pelusas o partículas.
Luego se hace un engrampado en cápsulas de aluminio y armado de bolsas para esterilización con papel grado médico (ANMAT) que permiten el ingreso y egreso de vapor durante la esterilización; y se realiza el etiquetado con cinta testigo para vapor (ANMAT) con indicador de proceso (viraje de franjas ojo al marrón). El material se carga en el autoclave, colocando un frasco testigo, con la misma cantidad de liquido que el resto de os frascos y una sonda de carga dentro. Al llegar a los 121ºC se inicia el conteo de tiempo de esterilización. En el proceso de esterilización se realizan controles de carga con indicadores biológicos que detectan la eliminación de esporas microbianas e indicadores químicos que vigilan que el esterilizante haya penetrado correctamente dentro del paquete. También el autoclave posee indicadores químicos del funcionamiento del esterilizador y distinguen visualmente los paquetes procesados sin necesidad de abrirlos. Todos los controles de temperatura, presión, tiempo, registros y testigos se almacenan para cada lote en el Libro de Control.
Concluida la esterilización los viales son observados visualmente sobre fondo negro y blanco, en dos puestos consecutivos observándose el interior del vial y el acabado del producto y se rechazan los productos con imperfecciones(**Tabla 3**). Para comprobar el cierre perfecto se emplea azul de metileno.
Luego se procede al etiquetado.

Tabla 3: Criterios de rechazo del producto

Partículas extrañas
Defectos de integridad
Volumen de llenado inexacto
Ausencia de homogeneidad en la totalidad de los viales de lote
Defecto en el cierre (mala calidad de la cápsula de aluminio, cuello de ampolla húmedo)

Procesos de higiene y sanitización **(Tabla 4)** son permanentemente recordadoa mediante un adecuado sistema de señales. También hemos redactado Manuales de Procedimientos de Elaboración, Higiene y Sanitización que son los que actualmente emplea el Ministerio de Salud Publica para aquellas farmacias que tienen que habilitar su laboratorio de inyectables magistrales.

Tabla 4: Desinfección de áreas limpias

- Limpieza diaria con paños especiales
- Desinfectantes
- Preparación diaria respetando diluciones
- Alternancia periódica (evita resistencia)
- Registros
- UV (apoyo sanitizante, reduce carga microbiana)

El personal emplea una vestimenta de poliamida esterilizable o de fibra de carbono esterilizable, libre de pelusa, que disipa la estática y mantiene el confort térmico del usuario. Impide que partículas del tamaño de 1 micrón atraviesen la vestimenta. El personal esta especialmente entrenado y calificado con permanente supervisión de las Normas de Buenas Practicas de elaboración de Formulaciones Magistrales que su vez es supervisada por el equipo de profesionales farmacéuticos. Trabajamos seis farmacéuticos en planta permanente, y cinco accesorios externos también permanentes.
Puedo decir con orgullo que por cumplir con estas practicas la Facultad de Farmacia y Bioquímica nos ha elegido para que los alumnos de la carrera cursen la materia de Practica Profesional en nuestras instalaciones

La elaboración de inyectables a mi criterio es una especialidad farmacéutica y como tal debe ser respaldada por el conocimiento, la experiencia y e equipamiento técnico acorde a los procesos y el control de calidad necesarios para ofrecer un producto de excelencia al médico interviniente.

Palabras clave: inyectables, medicina legal, magistrales