

Validación de procesos de fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos obtenidos de derivados de la caña de azúcar. Aplicación práctica

Validation of processes of production of Active Pharmaceutical Ingredients obtained from derived products of sugar's cane. Practical application

Autores: MSc. Mirta Elena Cuellar de la Cruz, Centro de Bioactivos Químicos (CBQ), Universidad Central de Las Villas (UCLV), carretera a Camajuaní km 5 ½, Santa Clara, Villa Clara, Cuba, E-mail: mcuella@cbq.uclv.edu.cu, Teléfono 281473, dirección particular: Carretera a Camajuaní # 41A, Santa Clara, Villa Clara; MSc. Heidy Licsie Alonso Rodríguez, CBQ; Dr. Nilo Castañedo Cancio, CBQ; Dr. Margarita de Jesús Fernández Clúa.

RESUMEN

El presente trabajo se desarrolla con el objetivo de diseñar un sistema de validación de proceso para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) obtenidos de derivados de la caña de azúcar. Para lograr este objetivo se realiza el análisis tipo 5W y H, pues dando respuestas a las preguntas que se formulan al aplicar esta herramienta de calidad, se conforman los elementos necesarios para este sistema, como resultado del trabajo se ofrecen las soluciones que conforman el diseño del sistema y se corroboran mediante la aplicación de la validación al proceso de producción del G-1 (2- bromo -5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furano) obtenido en el Centro de Bioactivos Químicos.

PALABRAS CLAVES

Validación de procesos, validación de medicamentos , validación de procesos de fabricación.

SUMMARY

SUMMARY

The present work is developed with the objective of designing a system of process validation for the Production of Active Pharmaceutical Ingredients (IFA) obtained of derived products of sugar 's cane. To achieve this objective analyses type 5W and H are carried out, so giving answers to formulated questions in the application of this quality tool, necessary elements for this system are conformed, as a result, solutions that conform the system's design are offered and corroborated by the validation of the production's process of G-1 (2 - bromine -5-(2-bromine-2-nitrovinil)-furano) obtained in the Bioactive Chemical Center..

KEY WORDS

Validation of processes, validation of medications, validation of production's processes.

INTRODUCCIÓN

La obtención del G-1 (2-bromo-5-(2-bromo-2-nitrovinil)-furan) a partir del furfural (derivado de la caña de azúcar), constituye una fortaleza para la industria farmacéutica cubana ante la hegemonía de las transnacionales, que enfrentan hoy la llamada crisis de los antibióticos, ya que el G-1 es un potente bactericida-fungicida, pero para el lograr la producción y comercialización de un producto farmacéutico es preciso cumplir con un número no despreciable de regulaciones basadas en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos (BPFPPF) ^[1,4,5], estándares que se destacan por su especificidad y su rigurosidad en el Control, tanto a los productos como al desempeño del proceso, uno de los requisitos que se exigen para la fabricación de un IFA es la validación del proceso, razón por la cual el presente trabajo tiene como objetivo: **diseñar un sistema que permita la validación de procesos en la fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos obtenidos a partir de derivados de la caña de azúcar y demostrar su desempeño validando el proceso de producción del G-1.**

La Regulación 5-94 ^[4], define la validación de proceso como: *el establecimiento de evidencias documentadas que proveen un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto cumpliendo las especificaciones y características de calidad predeterminadas*, es decir la demostración o prueba de que un proceso funciona tal y como se espera del mismo.

Toda actividad de desarrollo de un nuevo medicamento debe ir acompañada de la validación del proceso de producción, pues esta forma parte de la documentación que debe presentar el solicitante de la Licencia Sanitaria de Operación Farmacéutica, mostrando el cumplimiento de las BPFPPF. No obstante, no es posible asumir que todos los procesos en la industria farmacéutica han sido debidamente validados en la etapa de desarrollo. Consecuentemente, la validación se refleja en un amplio contexto como una actividad que se origina en la etapa de desarrollo y se extiende hasta la culminación de la fabricación del producto.

DESARROLLO: El diseño del sistema se desarrolla mediante el empleo de las 5W y H (what, why, when, where, who y how), teniendo en cuenta sus interrogantes, se dan las respuestas y a estas soluciones que van conformando el sistema, en cada caso se hacen referencias a los procedimientos y formularios necesario, tal y como aparece continuación.

¿Qué se valida?

Respuestas establecidas en la literatura

Se validan fundamentalmente aquellos procesos evaluados como críticos, es decir, que puedan causar variación en la calidad del medicamento, así como los procedimientos de limpieza donde pudiera existir contaminación cruzada

Solución propuesta para la fabricación del IFA

Mediante el **criterio de expertos**, empleando como base el **diagrama de flujo del proceso de fabricación** y el **procedimiento propuesto en la fig.1.1** se seleccionan las etapas del proceso que deben validarse, para seleccionar los procedimientos de limpieza a validar se añade que deben seleccionarse, en el lugar y el momento de la fabricación y teniendo presente los posibles riesgos de contaminación cruzada.

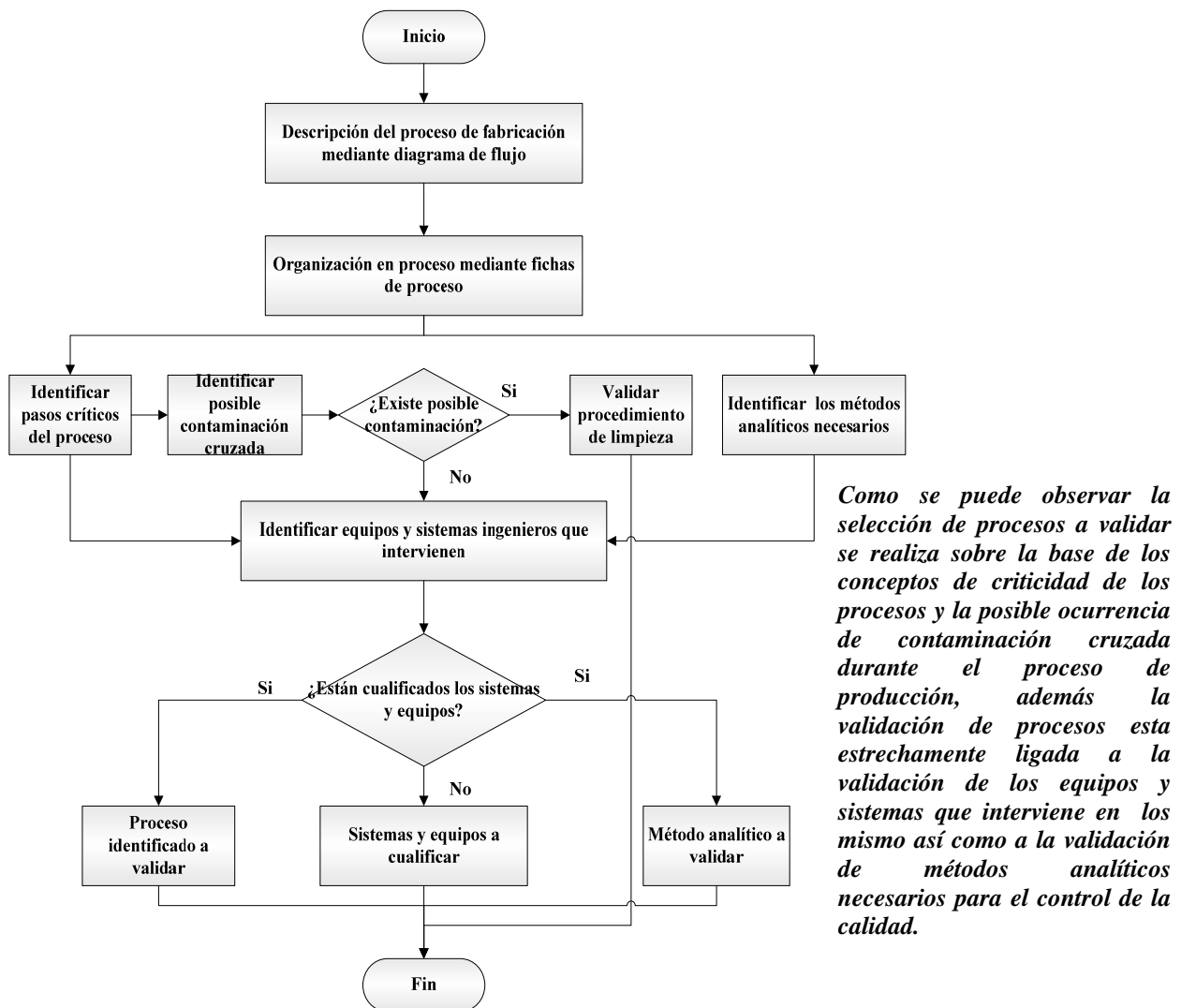


Fig. 1.1 Procedimiento para la identificación de objetos a validar

¿Por qué se valida?

Respuestas establecidas en la literatura

Se valida porque se necesita demostrar de forma documentada que los procesos determinados para este estudio, funcionan uniformemente, según lo previsto, cumpliendo las especificaciones determinadas con anterioridad en cada una de las etapas del procedimiento, en condiciones normales de operación a fin de comprobar que están bajo control.

Solución propuesta para la fabricación del IFA

Se establece que la documentación necesaria para evidenciar la realización de la validación se compone de:

- * **Plan maestro de validación**
- * **Protocolo de validación de proceso**
- * **Formularios, gráficos y cálculos realizados**
- * **Informe de validación de proceso**
- * **Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) que describan como confeccionar el plan, el protocolo, el informe y como desarrollar la validación.**

¿Cuándo se valida?

Respuestas establecidas en la literatura

Los procesos se validan cuando se presentan situaciones como:

- * Desarrollo de nuevos procesos
- * Modificaciones del proceso
- * Surgimiento de problemas en el proceso
- * Cambios en los equipos o los sistemas que intervienen en el proceso
- * Cambios en los locales donde se llevan a cabo los procesos

Solución propuesta para la fabricación del IFA

La frecuencia de la validación se planifica obedeciendo de las situaciones ya mencionadas y en caso de no presentarse ninguna de ellas los procesos de fabricación del IFA deben validarse **cada seis meses**

¿Dónde se valida?

Respuestas establecidas en la literatura

La validación de los procesos se realiza en el lugar donde normalmente se llevarán a cabo los mismos.

Solución propuesta para la fabricación del IFA

En este caso, **en los talleres de producción** donde se desarrollan los procesos seleccionados para el estudio.

¿Quién valida?

Respuestas establecidas en la literatura

El estudio de validación de los procesos lo realiza(n) la(s) persona(s) que normalmente lo(s) llevan a cabo, las personas que los desempeñan.

Solución propuesta para la fabricación del IFA

El personal responsable de los estudios de validación se corresponde con:

- * **Redacción del protocolo e informe de validación – Director del estudio**
- * **Realización de la validación – Operario del proceso.**
- * **Seguimiento, supervisión y evaluación – Inspectores de Aseguramiento de la calidad, Analistas de control de proceso y control de la calidad, Director de producción.**

¿Cómo se valida?

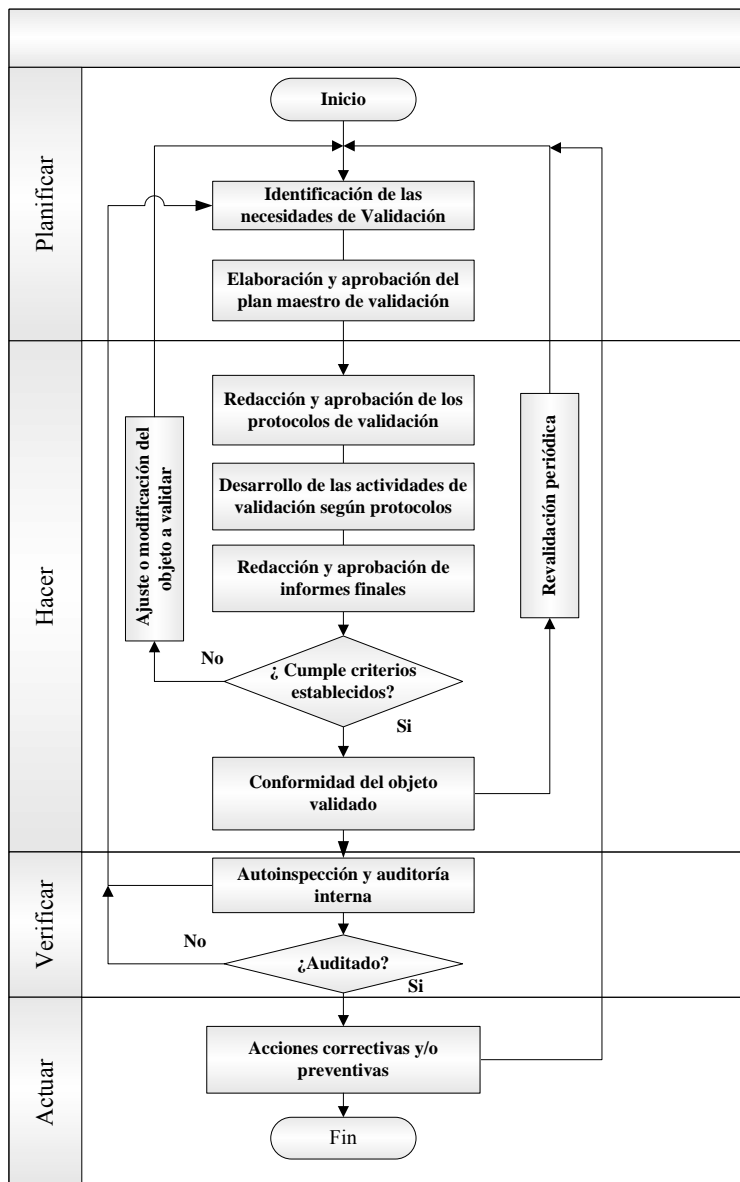
Respuestas establecidas en la literatura

Se repite el proceso a evaluar al menos tres veces consecutivas

Solución propuesta para la fabricación del IFA

- * Partiendo de un proceso bajo control estadístico en cuanto a tendencia central y variabilidad, **empleando los gráficos de control por elementos (Xi-R) establecidos para el control de proceso, se colocan los puntos correspondientes a tres valores de los resultados de la característica de calidad seleccionada y se evalúa el comportamiento de estos puntos** para comprobar que no existe cambio en el proceso, es decir, no existen causas atribuibles que afecten el correcto funcionamiento del mismo. En caso que el proceso se esté validando por primera vez se debe calcular además la aptitud o capacidad del mismo.
- * **Además se evalúa el cumplimiento de las especificaciones en cada una de las etapas del proceso.** Se recomienda un formulario para la comparación de los resultados con las especificaciones (ver aplicación Tabla 1.1.)

* Todo lo aquí planteado se realiza acorde a lo establecido en el procedimiento general de validación que se propone en la Fig. 1.2



Como se observa, en el procedimiento se aplica la teoría ideada por Deming "Planificar-Hacer-Verificar-Actuar"

Planificar: En esta etapa la dirección de la organización, deberá nombrar una persona responsable de los estudios de validación, la que debe organizar un grupo de validación, elabora el plan maestro de validación y se identifican las necesidades de recursos para la validación.. En esta etapa queda establecido el "por qué" se valida, "qué" se valida y "cuándo" hacerlo.

Hacer: Se desarrollan las actividades de la validación planificada.. Es en esta etapa se establece "dónde" se valida, "quién" valida y "cómo" hacerlo.

Verificar: Evaluar el sistema de validación diseñado, comprende actividades tales como: auditorías internas al sistema e inspecciones a los estudios de validación que se realicen.

Actuar: Es en esta etapa es donde se deben tomar las acciones necesarias y apropiadas para eliminar las causas de no conformidades, con el objetivo de prevenir que vuelvan a ocurrir y de esta forma mejorar continuamente el desempeño del sistema diseñado.

Fig.1.2. Procedimiento General de validación

La aplicación del funcionamiento del sistema se realiza a la producción del IFA G-1, para ello se sigue el *procedimiento* general de validación propuesto en la Fig.1.2, primeramente se seleccionan las etapas del proceso a validar, empleando el diagrama de flujo del proceso el criterio de los expertos y siguiendo el procedimiento para seleccionar objetos a validar Fig. 1.1, se confeccionan y aprueban el *plan de validación* y el *protocolo de validación*, seguidamente se procede al desarrollo de la validación tomando tres lotes a los que se le realizan todas las

mediciones en las etapas del proceso seleccionadas y con las especificaciones establecidas, plasmadas en el formulario que aparece de la tabla 1.1

Tabla 1.1 Formulario para la validación de la producción del IFA G-1. Pequeño fragmento

| Proceso | Etapas | Operación | Especificación | Criterios | Resultados | Cumple/ no cumple |
|--------------------------------------|---|-----------------------|---|--|------------|----------------------|
| Obtención del IFA G – 1 lote: 03-3-6 | Síntesis de G-1 | Síntesis | Temp. del baño | (40-44) °C | 41.9 °C | Cumple |
| | | | Velocidad de agitación en síntesis | (500-650) r/min | 596 r/min | Cumple |
| | | | Temp. del baño en la disolución | (55-60) °C | 60,0 °C | Cumple |
| | | | Temp. del baño en la bromación | ≤ 65 °C | 60,5 °C | Cumple |
| | | Control de proceso | Determinación cualitativa del Monobromado | No presencia de mancha de monobromado | Cumple | Cumple |
| | | Filtración | Presión de vacío | (0,04-0,07) MPa | 0,056 MPa | Cumple |
| | | Cristalización | Temp. nevera | (-25 a -15) °C | -25 °C | Cumple |
| | Purificación por adsorción del G-1 crudo | Purificación | Temp. del baño | (75- 80) °C | 80 °C | Cumple |
| | | Cristalización | Temp. nevera | (-25 a -15) °C | -20 °C | Cumple |
| | | Disolución | Temp. del baño | (75- 80) °C | 80 °C | Cumple |
| | Purificación por cristalización del G-1 técnico | Filtración | Presión de vacío | (0,04-0,07) MPa | 0,04 MPa | Cumple |
| | | Secado | Temp. estufa | (52-55) °C | 55 °C | Cumple |
| | | Control de la calidad | Identificación | $\Delta_{\text{máx}} = 389$ nm $\Delta_{\text{mín}} = 300$ nm | Cumple | Cumple |
| | | | Pérdidas por desecación | ≤ 0,50% | 0,07% | Cumple |
| | | | Residuos de ignición | ≤ 0,10% | 0,06% | Cumple |
| | | | Metales pesados | ≤ 20µg/g | Cumple | Cumple |
| | | | Valoración Cuantitativa | (98-102) % | 99.08 | Cumple |
| | Contenido de impurezas | ≤ 1,00% | 0,11% | Cumple | | |

Además de comprobar mediante mediciones que los parámetros técnicos del proceso cumple, se debe demostrar el cumplimiento de una o varias característica de calidad que pruebe la validez del producto en este caso se emplea los valores de la determinación cuantitativa de la pureza y se utiliza el gráfico de control sugerido en el diseño del sistema, que esta disponible en el proceso productivo, ver gráfico Fig. 1.3

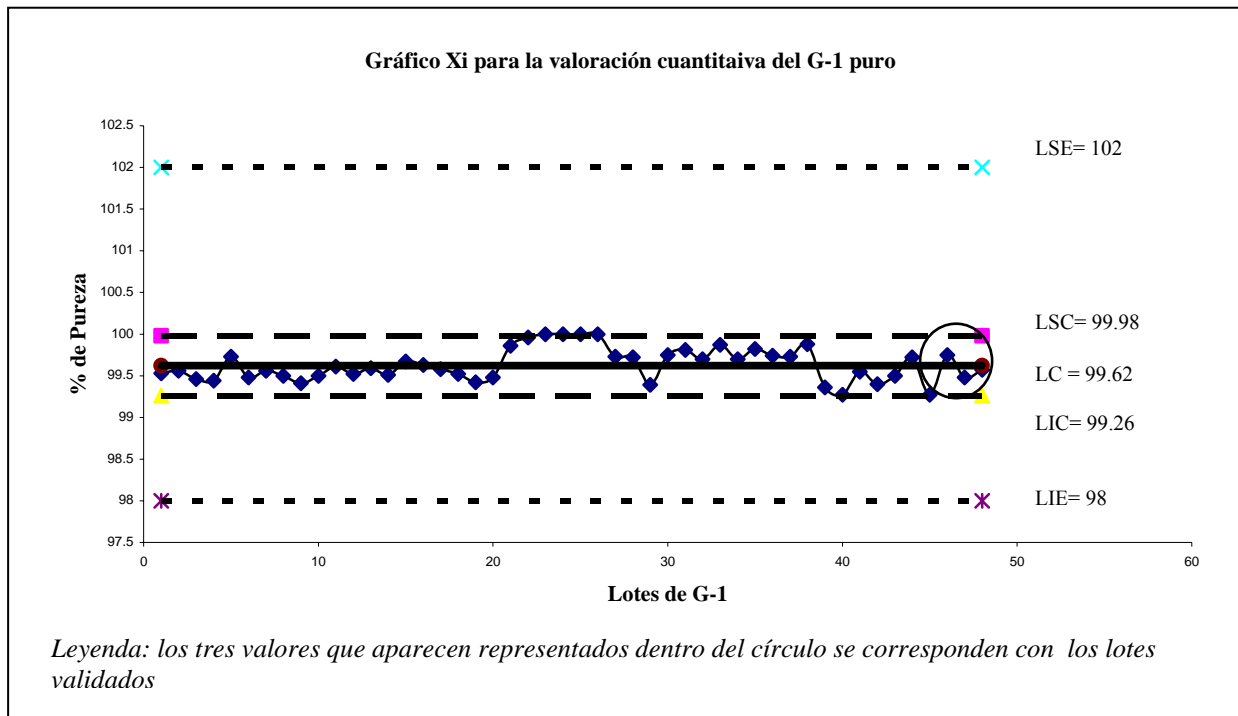


Fig. 1.3 Gráfico de control usado para la validación

Como se puede observar tanto los parámetros técnicos del proceso como las características de calidad del producto cumplen con las especificaciones establecidas por lo que el proceso se considera validado, quedando confeccionado y aprobado el *informe de validación*.

CONCLUSIONES

1. El uso de las 5W y H permiten establecer los elementos que componen el sistema de validación diseñado a través de las respuestas y soluciones propuestas.
2. Los procedimientos planteados favorecen la organización necesaria para conducir la aplicación del sistema.
3. La aplicación del sistema queda demostrada a través de la validación del proceso de obtención del IFA G-1.

AGRADECIMIENTOS

MSc. María Isabel Díaz Molina CBQ.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anexo No.9 de la Regulación No.16-2006. Buenas prácticas para la Fabricación de Ingredientes Farmacéuticos Activos. CECMED. Cuba

2. García Montoya, Encarnación., "Optimización, validación y modelación de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia". Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. Facultad de Farmacia. España. 2001.
3. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Segunda parte: "Validación". Ginebra. Suiza. 1998.
4. Regulación N° 5-94. "Principios Generales para la validación de los procesos en la Industria Farmacéutica". Ministerio de salud Pública. CECMED. Cuba. 1994.
5. Regulación No.16-2006. Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. CECMED. Cuba