

Artículo Original

Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el envasado aséptico de soluciones inyectables

Design of risk management matrices to validate the aseptic process of injectable solutions

Gustavo V. Bravo ^{1,a}; Fernando G. Quevedo ^{2,b}

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Farmacotecnia y Administración Farmacéutica. Lima, Perú.

² Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Centro Latinoamericano Educación e Investigación en Bacteriología Alimentaria (CLEIBA). Lima, Perú.

^a Químico Farmacéutico, Magister Administración de Empresas, Docente Principal - UNMSM, Exdirector Ejecutivo DIGEMID.

^b Químico Farmacéutico, Doctor en Farmacia y Bioquímica, Certified Food Scientist (CFS), Fundador del CLEIBA.

Resumen

La Gestión de Riesgos de la Calidad (QRM) en la industria farmacéutica y especialmente en la fabricación de productos estériles es de vital importancia por su impacto en la salud. El objetivo del presente trabajo es, diseñar y aplicar en forma conjunta matrices de gestión de riesgo para validar el envasado aséptico de soluciones inyectables. Para el diseño del Envasado Aséptico Simulado (APS) se elaboraron las matrices de riesgo siguientes: Matriz de riesgo para la determinación del peor caso; Matriz de tiempos del proceso aséptico simulado; Matriz de Riesgo de Análisis del Modo y Efecto de Fallas (FMEA); Matriz de riesgo intervenciones rutinarias y no rutinarias. Se concluye que la utilización conjunta y complementaria (no excluyente) de las herramientas de análisis de riesgo del presente trabajo y sus respectivas matrices constituye una guía que ayuda metodológicamente a discernir el riesgo y contribuyen a gestionar adecuadamente el APS. Asimismo, la incorporación de las matrices de seguimiento sistemático de las intervenciones durante el APS es clave, por ser el factor humano el principal vector de contaminación. Los resultados de la aplicación las matrices de riesgo del presente trabajo en los APS continuos realizados, en las tres corridas, resultaron conformes respecto a las especificaciones.

Palabras clave: Gestión de riesgo de la calidad; Envasado aséptico simulado; Validación de envasado aséptico.

Abstract

Quality Risk Management (QRM) in the pharmaceutical industry and especially in the manufacture of sterile products is of vital importance for its impact on health. The objective of this work is, to design and jointly apply risk management matrices to validate the aseptic process of injectable solutions. For the design of the Simulated Aseptic Process (APS) the following risk matrices were developed: Risk matrix for the determination of the worst case; Time matrix of the simulated aseptic process; Risk Matrix of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA); Risk matrix routine and non-routine interventions. It is concluded that the joint and complementary use (not exclusive) of the risk analysis tools of this work and their respective matrices is a guide that helps methodologically to discern the risk and contribute to properly manage the APS. Likewise, the incorporation of the matrices of systematic follow-up of the interventions during the APS is key, since the human factor is the main vector of contamination. The results of the application of the risk matrices of the present work in the continuous APS carried out, in the three runs, were in accordance with the specifications.

Keywords: Quality risk management; Simulated aseptic process; Aseptic process validation.

Correspondencia:

Nombre: Gustavo Vladimir Bravo Orellana

Correo: gbravoo@unmsm.edu.pe / gbra80@gmail.com

Recibido: 27/02/2019

Aceptado: 02/08/2019

Citar como:

Bravo, G. V., y Quevedo, F. G. (2019). Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el envasado aséptico de soluciones inyectables. *Ciencia e Investigación* 2019 22(1):11-19

© Los autores. Este artículo es publicado por la Ciencia e Investigación de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución - No Comercia_ Compartir Igual 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada.

INTRODUCCIÓN

La manufactura de productos estériles mediante procesos asépticos presenta un riesgo significativamente mayor para el paciente, que los fabricados con esterilización terminal. Es por ello que, los procesos asépticos son los más complejos y difíciles de llevar a cabo en la industria farmacéutica.

Es necesario un programa efectivo de gestión de riesgo de la calidad, cuyo objetivo debe ser reducir el riesgo de contaminación; así como, reducir el esfuerzo desperdiciado en controlar los riesgos insignificantes ⁽¹⁾.

Según indica García (2009)⁽²⁾, los productos estériles de acuerdo a su naturaleza se clasifican en: productos esterilizados terminalmente, esterilizados por filtración los cuales se fabrican, filtran y envasan en condiciones asépticas y aquellos que se fabrican a partir de materias primas estériles.

El envasado aséptico es la manipulación de componentes estériles en un ambiente estrictamente controlado, utilizando técnicas cuidadosas (asépticas) para producir un producto estéril. Se requiere de un control del ambiente aséptico, de las prácticas personales y procedimientos, de la esterilización del equipo y componentes, de un continuo monitoreo ambiental, entre otros controles ⁽¹⁾.

Gestión del Riesgo de Calidad

Tradicionalmente se ha tenido un enfoque de cumplimiento regulatorio de las Buenas Prácticas; sin embargo, conforme la industria se diversificó y se hizo más sofisticada ⁽¹⁾, la visión de “un tamaño para todos” para la calidad se volvió menos aplicable, llevando a la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los EEUU a desarrollar una metodología nueva con la publicación en el año 2002 de *cGMPs Farmacéuticos para el Siglo XXI – Metodología Basada en el Riesgo* ⁽⁴⁾. Esta iniciativa tuvo el doble objetivo de transformar la metodología regulatoria de la FDA, en una estrategia basada en la ciencia y en el riesgo, con una orientación integrada de sistemas de calidad ⁽¹⁾.

A partir de la publicación del documento, se redactaron guías internacionales como el ICH Q9 *Gestión del Riesgo de Calidad, y el Reporte Técnico No. 44 sobre Gestión del Riesgo de Calidad para Procesos Asépticos* de la Asociación de Fármacos Parenterales ^(5,6).

De acuerdo al ICH Q9⁽⁵⁾, la gestión del riesgo de calidad está definida como “un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de riesgos para la calidad del producto farmacéutico a través del ciclo de vida del producto”.

Existen muchos usos potenciales para la gestión del riesgo de calidad en la industria farmacéutica, entre ellos destaca la determinación de los pasos críticos y no críticos en un proceso para apoyar en el diseño de la validación ⁽¹⁾.

Existen varias herramientas de evaluación del riesgo disponibles para diferentes funciones, para fines de nuestro trabajo mencionaremos los siguientes:

- Análisis del Modo y Efecto de Fallas (FMEA):
- Es un método de evaluación de riesgo estructurado basado en que el grupo de trabajo puede asignar un número de prioridad numérica del riesgo con base en el riesgo relativo percibido ⁽¹⁾.
- Clasificación de riesgos y filtrado (RRF):
- Herramienta usada para comparar y clasificar riesgos. La clasificación de riesgos de sistemas complejos requiere la evaluación de múltiples factores para cada riesgo. Esta herramienta divide una pregunta de riesgo básica en tantos componentes como sea necesario para capturar los factores involucrados en el riesgo. Los factores se combinan en un único puntaje de riesgo relativo que luego se puede usar para clasificar los riesgos ⁽⁷⁾.

Envasado Aséptico Simulado (APS):

La existencia de fabricación de productos estériles mediante procesos asépticos, obliga a la industria a cumplir el requisito reglamentario de realizar la validación del llenado aséptico mediante el Envasado Aséptico Simulado (APS) ⁽⁸⁻¹⁰⁾, cuyo objetivo principal es el de validar y confirmar de manera regular la actividad de envasado aséptico rutinario para producto terminado.

Para ello, se requiere de personal entrenado y equipo calificado, de sistemas de control ambiental que demuestren que las áreas se encuentran bajo control. El APS aplica a líneas específicas de envasado, y todo el personal operacional que normalmente participa en los procesos asépticos, debe intervenir al menos una vez al año ⁽¹¹⁾.

Sandle y Leavy⁽³⁾, refieren que los ensayos de APS utilizan un medio de crecimiento microbiano en lugar del producto para simular el proceso de envasado; los medios se procesan de manera idéntica a la forma en que se procesa el producto. Las simulaciones realizadas proporcionan información sobre si el proceso compromete la esterilidad de los componentes individuales y el producto terminado.

Los APS están diseñados principalmente para:

- Evaluar el ensamblaje y el funcionamiento aséptico del equipo crítico
- Calificar a los operadores y evaluar su técnica
- Demostrar que los controles ambientales son adecuados para producir un fármaco estéril mediante procesamiento aséptico.
- Verificar los procesos de envasado aséptico establecidos (cada seis meses).
- Validar los procesos asépticos como una de las etapas finales de una calificación de desempeño (donde típicamente se realiza un mínimo de tres corridas).

- Proporcionar una prueba robusta, que debe incorporar los factores de riesgo de contaminación que ocurren en una línea de producción y evaluar con precisión el estado del control del proceso.

Los mismos autores⁽³⁾ también indican que, los APS deben ser representativos de los tipos de productos que se llenan en una línea de procesamiento aséptico. Para ello, el envasado debe replicar las condiciones bajo las cuales se realiza el envasado del producto, y debe realizarse bajo las condiciones del “peor caso” para proporcionar un desafío realista.

La OMS⁽¹²⁾ en su informe N^o. 45 incluye entre otras directivas relevantes:

- Las pruebas APS deben incorporar actividades e intervenciones que se sabe que ocurren durante la producción normal, así como en el peor de los casos.
- Las pruebas APS deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para abordar cualquier característica operativa y relacionada con el tiempo.
- El número de envases primarios usados para APS deben ser suficiente para que la evaluación sea válida.

Sobre la cantidad de unidades mínima a envasar coinciden una serie de organismos como PDA⁽⁶⁾, GMP de la UE⁽⁹⁾ y la OMS⁽¹²⁾ entre 5,000 a 10,000 unidades. En la práctica, si el tamaño de lote comercial es más grande que 10,000 unidades, una cantidad no menor a 10,000 unidades se considera representativa.

Un enfoque de matriz de riesgo para los ensayos de Envasado Aséptico Simulado (APS)

El trabajo de Sandle y Leavy⁽³⁾ plantea el uso de una matriz de riesgo para definir el “peor caso” e incorporar estos criterios en el diseño de APS y argumenta su uso indicando que, cuando existen varias combinaciones de productos en la misma línea de envasado no es necesario, ni siquiera deseable, realizar APS para cada combinación de ampollas, viales o tipos de cierre. En su lugar, los fabricantes seleccionan combinaciones representativas de tamaños, tipos de envase y cierres, que son representativos del “peor caso”, es decir el de mayor riesgo de contaminación.

Este enfoque implica que ciertas combinaciones deben ser seleccionadas. La forma común de seleccionar combinaciones para la validación es mediante la adopción de una matriz. De acuerdo con las prácticas actuales de buenas prácticas de fabricación farmacéuticas (cGMP), la matriz debe incorporar una evaluación de riesgos. Por lo tanto, se recomienda un enfoque basado en el riesgo de la matriz (también conocido como agrupación por familia) mediante el cual se seleccionan las combinaciones del producto del “peor caso”.

Sandle y Leavy⁽³⁾ indican que, antes de comenzar a construir una matriz lo más importante es seleccionar los factores. Es decir, los aspectos clave del envasado del producto requerido para garantizar que la selección final sea tanto representativa como indicativa de “el peor de

los casos”. Para este propósito, los autores recomiendan la consideración de los siguientes factores: tipo de producto, variaciones del proceso, tamaños de los envases, proceso de configuración (set up), volumen de envasado, número de unidades, tiempo de ejecución, velocidad de la línea, las intervenciones del personal de envasado.

Enfoque de factor humano: Intervenciones

Akers y Agalloco⁽¹⁴⁾ enfatizan que el riesgo de la contaminación humana en el proceso aséptico es de la mayor importancia. Señalan que un operador vestido puede liberar hasta 10,000 unidades formadoras de colonias (cfu) o más por hora. En otro estudio, Agalloco⁽¹⁵⁾ indica que es apropiado centrarse en las intervenciones humanas realizadas durante el procesamiento aséptico porque ningún otro factor tiene el mismo potencial de introducción de contaminación. Los procesos de esterilización, desinfección ambiental, diseño de salas y sistemas de calefacción y ventilación son todos menos importantes como fuentes de contaminación. El personal continuamente arroja microorganismos y partículas a su entorno y los materiales de la bata no pueden contener los millones de organismos presentes en la piel humana.

Intervenciones rutinarias y no rutinarias

Según refiere Agalloco⁽¹⁵⁾, las intervenciones en las operaciones de procesamiento aséptico se dividen en dos categorías principales: Rutinaria y no rutinaria.

Las intervenciones de rutina son actividades que son parte inherente del proceso aséptico y partes integrales de cada lote, típicamente incluyen: Montaje aséptico del equipo antes de su uso; ajuste inicial de peso o volumen de envasado; reposición periódica de componentes; verificación y ajuste periódico del peso o volumen de envasado; monitoreo ambiental; descansos y cambios del operador; muestreo del producto; prueba de integridad del filtro; reemplazo del envase del producto; cualquier otra actividad de intervención que sea parte integral del proceso.

Las intervenciones no rutinarias son actividades predominantemente correctivas y no son parte de cada lote. Aunque en teoría, estas intervenciones pueden no ser necesarias durante el proceso aséptico, en la práctica tales intervenciones se dan, casi siempre se requiere corregir alguna anomalía. Algunas intervenciones no rutinarias comunes involucran: Problemas de alimentación y aglomeración; envases caídos, rotos o atascados; sellado defectuoso en los envases; derrame del producto; cambio de filtro de producto; reemplazo de la aguja de envasado; ajustes del transportador; cualquier otro mal funcionamiento de la línea que requiera corrección manual.

Por tanto, en el procesamiento aséptico cuantas menos intervenciones, menor es la probabilidad de contaminación. Reducir el número de intervenciones debe ser el objetivo en cada proceso aséptico.

MATERIAL Y MÉTODO

Basados en las teorías de gestión de riesgos aplicada a la validación de procesos asépticos estériles, donde desta-

can las teorías de Akers y Agalloco^(14,15), y sobre procesos asépticos de productos estériles de White⁽¹⁾, Sandle y Leavy⁽³⁾; asimismo las recomendaciones de la OMS⁽¹²⁾, ICH⁽⁵⁾, PDA⁽⁶⁾ y publicaciones de la Autoridad Sanitaria Peruana – DIGEMID⁽¹⁰⁾; se elaboraron las matrices de riesgo siguientes:

A. Matriz de Riesgo para la determinación del peor caso

Tiene por objetivo establecer de acuerdo a factores relevantes en el procesamiento aséptico, la matriz que nos servirá para definir el “peor caso”. Para ello, se determinó los componentes y grado del riesgo y se asignó a cada característica un factor de riesgo. Ver Tabla 1.

En base a la tabla 1, se elaboró la Matriz de Clasificación de Riesgos y Filtrado (RRF) asignando a cada producto el valor y factor de riesgo de acuerdo

a los componentes de riesgo ya definidos. Se obtuvo el producto con mayor RRF, el cual es el “peor caso”, por tanto el APS deberá tomar en cuenta las características del envasado de este para la validación. Ver Tabla 2.

B. Tiempos de proceso

Con la finalidad de determinar los niveles de riesgo generados por el tiempo de proceso y dar soporte al diseño del envasado aséptico, se realizó seguimiento al tamaño de lote definido como “peor caso” estableciendo los tiempos por cada etapa.

C. Diseño de Matriz de Tiempos del Proceso Aséptico Simulado (APS)

Con la información obtenida en el paso anterior, se procedió a diseñar la matriz de tiempos de proceso, la cual se tomó en cuenta para el diseño del envasado aséptico simulado (APS). Ver tabla 3

Tabla 1. Componentes y valorización del riesgo

Componentes del riesgo	Grado de riesgo	Características	Factor
Tamaño de lote	2	Menor o igual 18,600	1
		Menor o igual a 46,506 y mayor a 18,600	2
		Mayor a 46,506	3
Tamaño de envase	2	1 ml	1
		2 ml	2
		igual o mayor 3 ml	3
Frecuencia anual	4	Menor a 5 lotes año	1
		5 a 10 lotes año	2
		Mayor 10 lotes año	3
Velocidad de envasado	2	Menor o igual a 20 golpes/min	1
		Menor o igual de 29 golpes/min y mayor de 20 golpes / min	2
		Mayor a 29 golpes / min	3
Tiempo de envasado	3	Menor a 6 horas	1
		Entre 6 y 12 horas	2
		Mayor a 12 horas	3

Leyenda:

Grado de riesgo : Muy alto: 4; Alto: 3; Medio: 2; Bajo: 1

Factor: Alto: 3 ; Medio: 2; Bajo: 1

Tabla 2. Matriz de Clasificación de Riesgo y Filtrado (RRF): Determinación del peor caso *

Producto**	Tamaño de lote (unidades)	Factor		Tamaño de envase (mL)	Factor		Velocidad de envasado (N° ampollas x hora)	Factor		Tiempo de envasado (horas)	Factor		Frecuencia de fabricación (anual)	Factor		RRF $\Sigma(F \times V)$
		F	V		F	V		F	V		F	V				
Valor de Riesgo	2			2			2			3			4			
A 1 Sol.Iny.	31,746	2	4	3 mL	3	6	3527 amp. x h	1	2	10 h	2	6	1 lote	1	4	22
A 2 Sol.Iny.	31,746	2	4	3 mL	3	6	3527 amp. x h	1	2	10 h	2	6	2 lotes	1	4	22
A 3 Sol.Iny.	31,746	2	4	3 mL	3	6	3527 amp. x h	1	2	10 h	2	6	3 lotes	1	4	22
D A Sol.Iny.	25,000	2	4	1 mL	1	2	4167 amp. x h	2	4	7 h	1	3	3 lotes	1	4	17
D Sol.Iny.	46,506	2	4	2 mL	2	4	5168 amp. x h	3	6	10 h	2	6	40 lotes	3	12	32
D A C Sol.Iny.	25,000	2	4	3 mL	3	6	4167 amp. x h	2	4	7 h	1	3	1 lote	1	4	21
E 0 Sol.Iny.	16,666	1	2	1 mL	1	2	4167 amp. x h	2	4	5 h	1	3	1 lote	1	4	15
FE Sol.Iny.	18,600	1	2	2 mL	2	4	3720 amp. x h	2	4	6 h	1	3	2 lotes	1	4	17

* La tabla se presenta parcialmente con fines de demostración

** Los nombres de los productos han sido reemplazados por letras

Tabla 3. Matriz de tiempos de Proceso Aséptico Simulado (APS)

Proceso	Producto	Tamaño de lote	Tiempo neto (horas)	Tiempo
Sanitización de la envasadora	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	10 min	9:00 am - 9:10 am
Armado de la envasadora (piezas del equipo esterilizada)	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	20 min	9:10 am - 9:30 am
Regulación del centrado de agujas, volumen de envasado y de gases	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	30 min	9:30 am - 10:00 am
Traspasso de cacerina hacia la estación de carga	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	1 min (80 veces)	Durante el envasado aséptico
Control durante el proceso (inspección visual de partículas)	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	5 min (cda 30 min)	
Control durante el proceso (control en volumen)	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	5 min (cda 60 min)	
Traspasso de Balon (Bulk)	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	10 min (5 veces)	
Envasado y cierre	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	4 h	10:00am-12:00pm
				12:00-1:00pm
				1:00-3:00pm
Post- Envasado :Limpieza de equipos	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	1 h	3:00-4:00pm
Post- Envasado :Limpieza Radical Area Estéril	Medio de Cultivo	15 000 amp X 2 ml	1 h	4:00-5:00pm

* La tabla se presenta parcialmente con fines de demostración

Tabla 4a. Matriz de Riesgo FMEA -Valoración del Riesgo *

Valoración del Riesgo **								
Ítem/Paso del Proceso	Modo de Fallo Potencial	Potencial(es) Efecto(s) del Fallo	Severidad (1,3,7,10)	Causa(s) Potencial(es)	Ocurrencia (1,2,4,8)	Controles Actuales	Detección (1,2,4,8)	NPR
Equipo de envasado Antiguo	Fallas en el proceso	Obliga a intervenciones no rutinarias que pueden contaminar el producto	10	Falta de Mantenimiento Preventivo / Diseño no adecuado del equipo	2	Programa de Mantenimiento Preventivo	2	40
Equipos de Esterilización y Despirogenación Antiguos	Fallas durante el proceso	Contaminación de equipos y materiales durante el proceso de esterilización	10	Falta de Mantenimiento Preventivo	2	Mantenimiento Prev. / Calificación de Equipos / Supervisión cumplimiento de parámetros /Validación del Proceso Esterilización	2	40
Envasado aséptico	Ampollas se atorán, caen y derraman líquido	Obligan a intervenciones no rutinarias que pueden contaminar los productos	7	Intervenciones no rutinarias, descuidadas alteran la laminaridad del proceso	4	Experiencia / Capacitación	4	112
Envasado aséptico	Armado incorrecto de sistema de envasado	Obligan a intervenciones no rutinarias que pueden contaminar los productos	10	Incumplimiento POE / Falta de entrenamiento personal / Personal inexperto	2	POE armado sistema envasado / Capacitación	4	80

* La tabla se presenta parcialmente con fines de demostración

** La escala de valoración : Severidad: 1,3,7,10 ; Ocurrencia: 1,2,4,8 ; Controles actuales: 1,2,4,8

D. Matriz de Riesgos en el Proceso Aséptico Simulado (APS)

Tiene por objetivo analizar los riesgos durante el proceso aséptico simulado, evaluar, controlar (generar plan de acción) y comunicar (incluir los riesgos en el diseño de la validación APS).

Para ello, se utilizó la herramienta Análisis del Modo y Efecto de Fallas (FMEA), el cual es un método de evaluación de riesgo estructurado en el que se asignó un número de prioridad numérica del riesgo con base en el riesgo relativo percibido.

Los pasos seguidos son:

- a. Se conformó del equipo de trabajo
- b. Definición del Problema: La pregunta problema: ¿Cuál son los peligros y riesgos potenciales en el envasado aséptico de inyectables que nos puedan generar una no conformidad crítica (contaminación microbiana)?
- c. Análisis del proceso: Se aplicó herramientas “brainstorming” y el análisis de causa – efecto, y determinó un listado de posibles riesgos (relevantes).

d. Definición de la escala de valoración: el equipo determinó previamente una escala de valoración para los tres componentes del riesgo:

- Severidad: de menor a mayor impacto (1,3,7,y10)
- Ocurrencia : de menor a mayor frecuencia (1,2,4,8)
- Detección: de mayor a menor capacidad de control (1,2,4,8)

e. Elaboración de la matriz de riesgo (FMEA).

– Valoración del riesgo: el equipo determinó en la revisión de los procesos el listado de riesgos (modo de falla potencial) describiendo su potencial efecto, causa y controles actuales. Asimismo, asignó un nivel de riesgo (valor) percibido por cada uno de los riesgos listados, basado en la escala de valoración ya definida (severidad, ocurrencia y detección). Finalmente se obtuvo el Número Prioritario de Riesgo (NPR) multiplicando los valores asignados. Ver tabla 4 a.

- Reducción del riesgo: Para mitigar el riesgo, principalmente de los de mayor NPR (críticos) se planteó acciones, responsables y fecha de cumplimiento. Una vez implementadas a las acciones se volvió a valorar el riesgo para determinar si el nivel de riesgo se redujo y está en límites aceptables. Ver tabla 4 b.

E. Matriz de Riesgo Intervenciones Rutinarias y No Rutinarias

Con la finalidad analizar los riesgos durante el proceso aséptico ocasionado por las intervenciones del personal e incluirlo en el diseño de la validación del APS. Se siguieron los siguientes pasos:

- Seguimiento (observación directa) al proceso de envasado aséptico regular (3 lotes) y se documentó cada una de las intervenciones que se presentan.
- Se identificó las intervenciones y clasificaron (rutina o no rutina). Ver listado Tabla 5
- Se realizaron acciones para evitar o mitigar el impacto (revisión de procedimientos, capacitación, eliminación de rutinas innecesarias, etc.)
- Se incorporó al diseño (protocolo) de la validación de APS.
- El detalle de las intervenciones realizadas durante el APS, (tiempo, el número de cacerinas, opera-

rio involucrado y resultados de microbiología) se presentan en la Tabla 6.

RESULTADOS

A. Matriz de Riesgo para la determinación del peor caso

- La Matriz de Riesgo (RRF) obtenida define el “peor caso” que sirve para el diseño del proceso aséptico simulado (APS). Ver tabla 2

B. Diseño de Matriz de Tiempos del Proceso Aséptico Simulado (APS)

- Se ha definido los tiempos de cada etapa que debe tomarse en cuenta en el diseño del envasado aséptico Simulado (APS)
- El producto D que es el de mayor tamaño (peor caso) cuyos tiempos constituyen la situación de mayor riesgo (ver tabla 2), se incorpora en el diseño e implementación del envasado aséptico simulado (APS)
- La matriz obtenida (Tabla 3) nos permite diseñar los tiempos de proceso; estableciendo 15,000 ampollas como una cantidad representativa del envasado aséptico simulado.

C. Matriz FMEA de Riesgos en el Proceso Aséptico Simulado (APS)

- Se ha realizado el análisis de proceso para determinar los potenciales riesgos en el APS.

Tabla 4b. Matriz de Riesgo FMEA –Reducción del Riesgo*

Valoración del Riesgo			Reducción del Riesgo **								
Ítem/Paso del Proceso	Modo de Fallo Potencial	NPR	Acción Recomendada	Area y Jefe Responsable	Fecha Objetivo	Severidad	Ocurrencia	Detección	NPR	Reducción del Riesgo	Comentarios
Equipo de envasado Antiguo	Fallas en el proceso	40	1. Cumplir el Programa 2. Listar actividades rutinarias y no rutinarias 3. Incluir actividad NR en el diseño de la Validación (Media Fill)	1- Mantenimiento 2. QA 3. QA	1. Cumple el Programa de Mantenimiento 2. Realizado 3. Realizado	10	2	1	20	20	Riesgo Aceptable
Equipos de Esterilización y Despirogenación Antiguos	Fallas durante el proceso	40	1. Cumplir el Programa MP 2. Supervisar cumplimiento de POE 3. Cumplir Programa de Calificación del Autoclave 4. Validación Proceso Esterilización 5. Análisis de Riesgo del Proceso de Esterilización	1- Mantenimiento 2. Manufactura 3. QA 4. QA 5..QA	1. Cumple el Programa 2. Cada vez que hay un proceso de esterilización 3. Realizado (vigente) 4. Realizado (vigente) 5. Realizado	10	1	1	10	30	Riesgo Aceptable
Envasado aséptico	Ampollas se atorran, caen y derraman líquido	112	1. Listar actividades no rutinarias 2. Incluir Intervenciones NR en APS	1. QA 2. QA	1. Realizado 2. Realizado	7	2	1	14	98	Riesgo Aceptable
Envasado aséptico	Armado incorrecto de sistema de envasado	80	1. Listar actividades no rutinarias 2. Incluir Intervenciones NR en APS	1. QA 2. QA	1. Realizado 2. Realizado	10	2	1	20	60	Riesgo Aceptable

* La tabla se presenta parcialmente con fines de demostración

** La escala de valoración : Severidad: 1,3,7,10 ; Ocurrencia: 1,2,4,8 ; Controles actuales: 1,2,4,8

Tabla 5. Listado de intervenciones rutinarias y no rutinarias durante el APS

Intervenciones de rutina		Intervenciones No Rutinarias
1	Sanitización de la envasadora	16 Toma de muestra de ampollas envasadas para control en volumen
2	Retiro de materiales esterilizados de la cabina UV.	17 Colocación de placas de exposición microbiológica
3	Preparación del sistema de envasado.	18 Acomoda la cacerina
4	Colocación de agujas.	19 Toma de muestra de ampollas vacías para esterilidad.
5	Colocación de mangueras de envasado y pre-post gasificación.	20 Cambio de matraz por termino de caldo
6	Retiro del frasco de producto del flujo laminar de filtración hacia el flujo laminar de envasado	21 Ingreso de Operario de reemplazo (cambio de turno)
7	Bajo el flujo laminar de envasado se coloca el tubo de succión en el frasco .	22 Retiro de personal del area
8	Retiro de la burbujas en la mangueras de envasado.	23 Hisopado del personal
9	Abastecimiento de la cacerina en la tolva de la envasadora strunck.	
10	Ajuste de altura y centrado de agujas y volumen inicial	
11	Apertura de gases	
12	Retiro de Placas de exposición microbiológica de la cabina de paso UV	
13	Toma de muestra de ampollas vacías para esterilidad.	
14	Retiro de la cacerina de ampollas envasadas	
15	Toma de muestra de ampollas envasadas para revisión de ampollas.	
		1 Atasco de maquina, apaga y prende el equipo
		3 Parada del equipo
		4 Arreglo y ajuste del equipo
		6 Lubricación de los contrarodillos
		7 Ajuste del transportador o guía
		8 Ajuste por cierres defectuoso en las ampollas
		9 Derrame del producto
		10 Sustitución de la aguja de llenado
		11 Ajuste de velocidad
		12 Ajuste del dosificador de volumen (llave)
		13 Ajuste de las alturas de las agujas (llave)
		14 Ajustes en la estación de sellado (llave)
		15 Cambio de guantes
		16 Traba en las tapas de las cacerinas en la estación de carga
		17 Cambio de balón de oxígeno

Tabla 6. Resultado de las intervenciones rutinarias y no rutinarias durante el APS

Hora	Intervención rutinaria	Intervención no rutinaria	Nro. Cacerina	Operario	Resultados
10:18	Inicio del envasado		1	Personal 1	Conforme
10:20	Abastecimiento de la 2° cacerina en la tolva de la envasadora .		1	Personal 1	Conforme
11:12	Retiro de la 8° cacerina de ampollas envasadas		8	Personal 1	Conforme
11:44	Atasco de maquina, apaga y prende el equipo	si	13	Personal 1	Conforme
12:23	Atasco del equipo, lo apaga y lo vuelve a prender.	si	16	Personal 2	Conforme
12:33	Ingreso el Personal 1		16	Personal 2	Conforme
12:38	Retiro de la 16° cacerina de ampollas envasadas		16	Personal 1	Conforme
12:39	Paro de maquina	si	17	Personal 1	Conforme
12:52	Retiro de muestra		18	Personal 1	Conforme
12:57	Abastecimiento de la 20° cacerina en la tolva de la envasadora .		18	Personal 1	Conforme
13:20	Abastecimiento de la 22 y 23° cacerina en la tolva de la envasadora .		20	Personal 1	Conforme
13:22	Retiro de la 20° cacerina de ampollas envasadas		20	Personal 1	Conforme
13:24	Paro de maquina	si	17	Personal 1	Conforme
13:34	Abastecimiento de la 20 y 23° cacerina en la tolva de la envasadora .		21	Personal 1	Conforme
13:40	Ajuste por cierre defectuoso en las ampollas	si	21	Personal 1	Conforme
13:57	Retiro de la 24° cacerina de ampollas envasadas		24	Personal 1	Conforme
14:03	Termino de envasado /Hisopado del personal		25	Personal 1	Conforme

* La tabla se presenta parcialmente con fines de demostración

b. Se ha elaborado la matriz de riesgo (Tabla 4a y 4b) que nos sirve para identificar los posibles riesgos, valorar cada uno y tomar medidas, que permitan mitigarlos o eliminarlos, hasta el nivel de riesgo aceptable.

c. Se ha identificado los posibles riesgos, para tomar medidas correctivas y preventivas antes del envasado aséptico simulado (APS) y además incluir posibles riesgos durante el proceso para el diseño del APS.

D. Matriz de Riesgo Intervenciones Rutinarias y No Rutinarias

- a. Se han identificado las intervenciones y se clasifican (rutinarias o no rutinarias). Estas intervenciones se incluyeron al diseño y protocolos de los procesos asépticos simulados (APS). Ver tabla 5
- a. El detalle de las intervenciones realizadas durante la validación de envasado aséptico (APS) se presentan en la tabla 6.

DISCUSIÓN

Sandle y Leavy⁽³⁾ plantean el uso de una matriz de riesgo para definir el “peor caso” e incorporar estos criterios en el diseño de APS. Sin embargo, autores como Akers y Agalloco^{(14) (15)}, refieren que son limitados, porque se orientan a los riesgos de las instalaciones y producto, mas no toman en cuenta el principal vector de contaminación que es el ser humano. Por ello, un enfoque de primordial importancia en el enfoque de riesgo del envasado aséptico son las intervenciones humanas como principal fuente de contaminación a ser controlada. Tal como lo refiere Agalloco⁽¹⁵⁾, ningún otro factor tiene el mismo potencial de introducción de contaminación. Los procesos de esterilización, desinfección ambiental, diseño de salas y sistemas de calefacción y ventilación son todos menos importantes como fuentes de contaminación. Este concepto de las intervenciones del personal como principal riesgo es compartido por otros autores como White⁽¹⁶⁾, y ha sido incorporado en los documentos de referencia elaborados por la OMS⁽¹²⁾, PDA⁽⁶⁾ y la normativa BPM de la DIGEMID⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, la criticidad de la validación de envasado aséptico exige la aplicación de herramientas de análisis y gestión de riesgos para garantizar su confiabilidad. Sin embargo, existen observaciones sobre las herramientas utilizadas y el verdadero valor para poder detectar de forma efectiva los riesgos del proceso. Así Akers y Agalloco⁽¹⁴⁾ refiriéndose al uso de herramientas como el FMEA en la gestión de riesgos del envasado aséptico simulado (APS), refieren que, la misma tiene limitaciones, porque no todas las actividades constitutivas de un proceso que se evalúa tienen un efecto igual en el resultado final del riesgo; como se define dentro de FMEA es una multiplicación de la criticidad de una ocurrencia por su frecuencia. Esta definición aparentemente se puede aplicar directamente al procesamiento aséptico; sin embargo, determinar lo que constituye una “ocurrencia” es generalmente difícil en el procesamiento aséptico. Por ello estos autores⁽¹⁴⁾ lo consideran de valor limitado en la evaluación aséptica del riesgo.

Sin embargo, planteamos que si bien una herramienta que evalúe al detalle el riesgo de las intervenciones como principal factor de contaminación debe ser incorporado en el diseño de la validación de APS como un elemento necesario, clave e indispensable; también son necesarias herramientas de gestión de riesgos como el RRF y el FMEA como se demuestra en el presente trabajo, la primera para definir el “peor caso” en la línea de envasa-

do y poder incorporar al diseño del APS; y la segunda, porque el FMEA al estar orientado a todo el proceso de envasado aséptico, nos permite tener un panorama integral de las actividades que se llevan a cabo y determinar riesgos, evaluarlos y gestionar su control a niveles aceptables.

Se postula entonces que todas estas herramientas no son excluyentes, sino más bien complementarias y que contribuyen a gestionar integralmente los riesgos del envasado aséptico.

CONCLUSIONES

La utilización conjunta y complementaria (no excluyente) de las herramientas de análisis de riesgo del presente trabajo y sus respectivas matrices constituyen una guía que ayuda metodológicamente a discernir el riesgo y contribuyen a gestionar adecuadamente el APS. Asimismo, la incorporación de las matrices de seguimiento sistemático de las intervenciones durante el APS es clave, por ser el factor humano el principal vector de contaminación. Los resultados de la aplicación las matrices de riesgo del presente trabajo en los APS continuos realizados, en las tres corridas, resultaron conformes respecto a las especificaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. White E. Gestión del Riesgo para el Proceso Aséptico. Revista Pharmaceutical Technology (en español). Enero-Febrero 2010; 7(6):45-58.
2. García E. Validación del proceso de envasado simulado de líquidos estériles en la industria farmacéutica [Internet]. [Tesis] Cuautitlán: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. 67 p. [consultado el 06 septiembre 2018]. Disponible en: <http://avalon.cuautitlan2.unam.mx/biblioteca/tesis/353.pdf>
3. Sandle T, Leavy C, Needham G. A Risk Matrix Approach for Media Simulation Trials. Journal of Validation Technology. 2012; 18(4):70-8.
4. FDA. Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century—A Risk Based Approach. Final Report [Internet]. Rockville MD: Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration, Septiembre 2004 [Consultado 04 octubre 2018]. Disponible en: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/pharmaceutical-cgmps-for-the-21st-century-mda-0001>
5. ICH. Quality Risk Management Q9 [Internet]. Ginebra: ICH Harmonised Tripartite Guideline. Nov. 9, 2005, [Consultado 08 agosto 2018]. Disponible en: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf
6. PDA. Technical Report No. 44: Quality Risk Management for Aseptic Processes. Supplement to the PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2008; 62(S-1): 6-14
7. Karen S. Ginsbury. Quality Risk Management – ICH Q9, Annex 20 and GMPs [Internet]. Denmark: Industri Farmaceut Foreningen (IFF), 2010 [Consultado 18 octubre 2017]. Disponible en: ff.nu/classicasp/billeder/arrangementer/2010/QRM.ppt
8. FDA. Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing — Current Good Manufacturing Practice [Internet]. Rockville MD: Department of Health and Human

- Services Food and Drug Administration, Septiembre 2004 [Consultado 16 junio 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070342.pdf>
9. EU. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. [Internet]. Bruselas: En Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, GMP Vol. 4 Unión Europea, 2009 ; [Consultado 2 octubre 2018]. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/ANNEX%2001%5b2008%5d.PDF>
 10. DIGEMID. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos DECRETO SUPREMO N° 021-2018-SA [Internet]. Lima: Ministerio de Salud (MINSa); 2018. [Consultado 23 octubre 2018]. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-modifica-el-reglamento-para-el-registro-decreto-supremo-n-021-2018-sa-1683492-1/>
 11. Salinas M. Análisis de Riesgo del Envasado Aséptico [Internet]. [Tesis] México D.F.: Universidad Nacional Autónoma de México. 2013. 94 p. [Consultado 10 enero 2018]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/285305012/0701186-pdf>
 12. OMS. Forty-fifth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. [Internet] Ginebra: WHO technical report series; no. 961- Organización Mundial de la Salud; 2011 [Consultado 13 agosto 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44079/WHO_TRS_961_eng.pdf;jsessionid=00ACFF25FA-44C80658008392A7A142FF?sequence=1
 13. Sandle T. Designing Aseptic Process Simulations: The Time and Container Number Conundrum. Journal of GxP Compliance [Internet]. 2016; 20(3):1-12 [Consultado 10 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.ivtnetwork.com/article/designing-aseptic-process-simulations-time-and-container-number-conundrum>
 14. Akers J., Agalloco J. El Método Akers-Agalloco. Journal Pharmaceutical Technology [Internet]. 2005; 29(11). Disponible en: <http://www.pharmtech.com/akers-agalloco-method?id=&pageID=1&sk=&date=>
 15. Agalloco J. Managing Aseptic Interventions. Journal Pharmaceutical Technology [Internet]. 2005; Pags.: 56-66 [Consultado 08 marzo 2017]. Disponible en: http://files.pharmtech.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/cefabafca11c-43aa-8131-7cb7eca4f6c0/article-150838.pdf
 16. Whyte, W., and Eaton, T. Microbial risk assessment in pharmaceutical cleanrooms. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 2004; 9 (1): 16-23. ISSN 0964-4679
-
- Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Fuente de financiamiento: Autofinanciado

