

EVALUACIÓN Y CONTROL DE RIESGOS EN LA FABRICACIÓN ESTÉRIL DE UN INYECTABLE DE ÁCIDO TRANEXÁMICO

Odalys Quevedo Alvarez y Nancy Burguet Lago.
Unidad de Desarrollo e Innovación Laboratorios AICA, Calle 39A No. 4602 e/ 46 y 48, Playa, La Habana, Cuba. odalysq@aica.cu



INTRODUCCIÓN

El ácido tranexámico (ATX) es un antifibrinolítico sintético ampliamente empleado en la prevención y el tratamiento de hemorragias asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumatismos, trastornos de la coagulación y complicaciones obstétricas. Su eficacia clínica demostrada, su favorable perfil de seguridad y su elevada estabilidad química han propiciado su incorporación a numerosos protocolos terapéuticos, así como su inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. No obstante, la fabricación de soluciones inyectables de ácido tranexámico exige un riguroso aseguramiento de la esterilidad y un estricto control de los parámetros críticos del proceso, debido a que cualquier desviación puede afectar la calidad, seguridad y eficacia del medicamento.

En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo evaluar los riesgos de calidad asociados al proceso de fabricación, en su etapa de desarrollo, de una solución inyectable nacional de ácido tranexámico (100 mg/mL) mediante la aplicación de un enfoque de Gestión de Riesgos de la Calidad conforme a los principios establecidos en las guías ICH Q9(R1), ICH Q8(R2) y el Anexo 1 (2022).

MATERIALES Y MÉTODOS

METODOLOGÍA

1. Enfoque productos calidad desde el diseño (QbD)

Se definieron:

- QTPP (Quality Target Product Profile)
- CQA (Critical Quality Attributes)
- CPP (Critical Process Parameters)
- CMA (Critical Material Attributes)

2. Análisis de riesgo: análisis de modos y efectos de fallos (FMEA), evaluando para cada etapa del proceso: severidad (S), ocurrencia (O) y detectabilidad (D). Escala utilizada: 1–10 para cada parámetro.

Los riesgos se priorizaron mediante el cálculo del Número de Prioridad de Riesgo (RPN):

$RPN = S \times O \times D$

Se estableció como criterio general que:

RPN ≥ 200 Paso Crítico del Proceso

RPN < 200 Paso no crítico, controlado por el sistema de calidad.

Adicionalmente se consideró crítico cualquier paso con impacto **directo** e **irreversible** sobre CQA, aún cuando el RPN resultara inferior.

3. Identificación de CQA

- Identidad del principio activo
- Contenido de ATX
- Endotoxinas bacterianas
- pH
- Partículas visibles y subvisibles
- Volumen extraíble
- Impurezas/degradación
- Apariencia (claridad y color)

Los atributos fueron seleccionados considerando la vía de administración (parenteral), el perfil de seguridad del producto, así como los requisitos farmacopeicos aplicables.

4. Etapas analizadas:

- Esterilización de materiales
- Lavado
- Formulación
- Filtración
- Llenado y sellado
- Esterilización final
- Control de calidad

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ICH Q9(R1). Quality Risk Management, 2023.
ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development.
ICH Q10. Pharmaceutical Quality System.
EMA. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products, 2022.
FDA. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, 2023.

RESULTADOS

ANÁLISIS MODAL DE FALLOS Y EFECTOS POR ETAPAS DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DEL ATX INYECTABLE

Etapa	Modo de fallo	Efecto	Causa	S	O	D	RPN
Esterilización y despirogenización de materiales	Esterilización incompleta	Contaminación microbiológica	Ciclo incorrecto	10	3	4	120
	Presencia de endotoxinas	Reacción pirogénica	Despirogenización insuficiente	10	2	5	100
	Mala calidad del vapor	Esterilización ineficaz	Vapor no limpio	9	3	5	135
Lavado de ampollas	Residuos en ampolla	Contaminación	Lavado deficiente	9	4	4	144
	Partículas de vidrio	Riesgo al paciente	Rotura	8	3	5	120
Formulación	pH fuera de rango	Inestabilidad/irritación	Error de formulación	8	3	3	72 ●
	Preparación incorrecta de las soluciones	Incumplimiento de requerimientos	Error humano	8	3	3	72
	Contaminación por partículas	Fallo de esterilidad	Ambiente no controlado	10	3	5	150 ●
	Contaminación cruzada	Incumplimiento de requerimientos	Mala higienización del tanque reactor donde se formula	10	3	2	60
	Agua WFI fuera de especificación	Contaminación / endotoxinas	Sistema WFI deficiente	10	2	4	80
Filtración	Filtro defectuoso	Paso de microorganismos	Filtro dañado	10	3	6	180 ●
	Tamaño de poro incorrecto	Filtración ineficaz	Error selección	10	2	5	100
	Colmatación	Interrupción proceso	Alta carga partículas	6	4	3	72
Llenado y sellado	Volumen incorrecto	Sub/sobredosificación	Descalibración	9	3	3	81 ●
	Contaminación ambiental	Fallo esterilidad	Sala no clase A	10	3	6	180 ●
	Sellado defectuoso	Pérdida esterilidad	Fallo térmico	10	4	6	240 ● CRÍTICO
	Partículas de vidrio	Riesgo paciente	Rotura ampolla	9	3	5	135
Esterilización final	Ciclo insuficiente	No esterilidad	Tiempo/temperatura incorrecta	10	2	4	80
	Sobrecalentamiento	Degradación API	Exceso temperatura	7	3	4	84
	Mala distribución térmica	Esterilización no uniforme	Carga incorrecta	10	3	5	150 ●
Control de calidad	Método no validado	Resultados no confiables	Falta validación	9	2	4	72
	Error analítico	Liberación incorrecta	Error humano	8	3	3	72

PASOS CRÍTICOS DEL PROCESO

1. Ajuste de pH
2. Filtración esterilizante
3. Llenado aséptico
4. Volumen de llenado
5. Esterilización terminal

ESTRATEGIA DE CONTROL

Basada en:

- Ensayos analíticos antes de pasos irreversibles
- Monitoreo continuo de CPP
- Límites operacionales estrechos
- Verificación analítica post-CPP
- Integración del análisis de riesgo al Sistema de Calidad

Se establecieron controles alineados con Anexo 1:

- Clasificación de áreas (ISO 5 en llenado)
- Filtración esterilizante 0.22 μm
- Test de integridad de filtros pre/post
- Validación térmica (F0)
- Ensayos de integridad de cierre (CCI)
- Monitoreo ambiental continuo
- Media fill (simulación aséptica)

CONCLUSIONES

- ❑ La aplicación del Análisis Modal de Fallos y Efectos permitió identificar y priorizar los riesgos críticos del proceso. La integración de la Estrategia de Control de la Contaminación fortaleció la estrategia de control y contribuyó al aseguramiento de la calidad del producto y la seguridad del paciente.
- ❑ Los riesgos de mayor criticidad estuvieron asociados a la pérdida de esterilidad, principalmente en las etapas de filtración esterilizante y sellado. El proceso requiere un fuerte control de ambiente, esterilidad y validación. Se proponen acciones correctivas para la mitigación de los riesgos identificados y se presenta una estrategia de control robusta.