

Validación del proceso de formulación del inyectable amikacina 500 mg

Validation of the formulation process of the injection amikacin
500 mg

Alain Herrada-Céspedes¹ <https://orcid.org/0000-0002-1742-6679>

Marylin Pérez-Calixto² <https://orcid.org/0000-0003-1588-7014>

Mirna Fernández-Cervera^{3*} <https://orcid.org/0000-0001-6537-3367>

Ivón Castro-Rodríguez⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0414-3888>

¹ Unidad Empresarial de Base (UEB) aica productiva (Planta de Bulbos), Empresa Laboratorios aica+, La Habana, Cuba

² Unidad Empresarial de Base (UEB) aica productiva (Planta de Bulbos), Empresa Laboratorios aica+, La Habana, Cuba

³ Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

⁴ Unidad Empresarial de Base (UEB) aica productiva, Empresa Laboratorios aica+, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia. Correo electrónico: mirnafc@ifal.uh.cu

RESUMEN

La amikacina es el aminoglucósido de mayor espectro antibacteriano. Fue un producto transferido hacia la Empresa Laboratorios aica+, desarrollándose una solución parenteral de pequeño volumen. El objetivo del trabajo fue validar el proceso de formulación del inyectable amikacina 500 mg. Para ello se utilizaron tres lotes industriales consecutivos del inyectable. Se verificaron los parámetros de operación, la calificación de la operación y el desempeño. Los parámetros evaluados incluyeron las características organolépticas, pH y valoración antes y después del proceso de filtración. Se evaluó la estabilidad de vida de estante durante 24 meses de los tres lotes. Se comprobó que las presiones de trabajo y la velocidad de agitación cumplieron con los criterios establecidos,

demostrando la reproducibilidad de la operación. La comprobación de la pesada de todos los componentes del inyectable, demostró el cumplimiento de lo establecido, así como la prueba de integridad de los medios filtrantes empleados en el proceso de fabricación. Se evidenció el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas para el producto, antes y después de la filtración. Se demuestra el estado validado del proceso de fabricación del inyectable de sulfato de amikacina, según las condiciones existentes en la Planta de Producción de Bulbos de la UEB Aica⁺. Los lotes industriales de la formulación seleccionada resultaron estables física, química y microbiológicamente durante 24 meses, almacenados a 30 ± 2 °C y 70 ± 5 % de humedad relativa.

Palabras clave: inyectable; sulfato de amikacina; validación del proceso.

ABSTRACT

Amikacin is the aminoglycoside with the broadest antibacterial spectrum. It was a product transferred to the Aica Laboratories Company, developing a small volume injection solution. The objective of the work was to validate the formulation process of the injection amikacin 500 mg. Three consecutive industrial batches were evaluated. The operating parameters, the operation qualification and performance were verified. Before and after the filtration process, the organoleptic characteristics, pH and assay were evaluated. The shelf life stability of the three batches was evaluated for 24 months. The working pressures and stirring speed met the established criteria, demonstrating the operation reproducibility. The verification of the weighing of each component of the injection and the integrity test of the filter media, in the three batches, demonstrated compliance with established specifications in the manufacturing process. Adherence with the quality specifications set for the product was evidenced, before and after filtration. The validated status of the manufacturing process of the injectable amikacin sulphate is demonstrated according to the existing conditions in the Aica Laboratories Company. The industrial batches of the selected formulation were physically, chemically and microbiologically stable for 24 months, stored at 30 ± 2 °C and 70 ± 5 % of relative humidity.

Keywords: amikacin sulphate; injection; process validation.

Recibido: 08/05/2024

Aceptado: 15/08/2023

Introducción

Los inyectables son formas farmacéuticas con características particulares. Tienen que ser estériles, libres de partículas materiales, isotónicas y estables durante el tiempo de vida útil. Además, ser compatibles con los diluentes, los sistemas y los productos con los que se administran. Por ello, los inyectables son elaborados minimizando los riesgos de contaminación microbiológica, partículas y de pirógenos.⁽¹⁾

Los métodos de elaboración de un inyectable están muy bien definidos. Cada paso del proceso debe ser muy bien controlado, fijando para cada uno requisitos rigurosos de calidad, además de estar todos los procesos y equipamiento debidamente validados y calificados, siendo esto una condición imprescindible.⁽²⁾

La validación es la acción documentada que demuestra que cualquier procedimiento, proceso o actividad conducirá consistentemente a los resultados esperados o requerimientos predeterminados. Esto incluye la calificación de sistemas y equipamiento, siendo un tema de considerable interés.⁽³⁾ De esta forma se detectan y evalúan las fuentes de variación del proceso de manufactura, se identifica su impacto sobre la calidad del producto final y se mitigan los fallos.

La validación incluye tres etapas: la primera relacionada con el diseño del proceso, en la cual es necesario distinguir las variables que afectan de manera significativa el proceso, asociándolas con operaciones unitarias y definir los límites operativos y métodos de control para solventar las no conformidades que se puedan presentar. El objetivo principal en esta etapa es diseñar un proceso que cumpla con los atributos de calidad establecidos por los organismos de control.^(4,5,6)

La segunda etapa, calificación de proceso, garantiza que todas las instalaciones, equipos y sistemas funcionen de manera adecuada y conforme con la obtención de un producto de calidad, que cumpla con las especificaciones del proceso productivo. Esta suele ser crítica, por lo que dependiendo de la meticulosidad con la que se realice, se asegurará que los lotes estudiados estarán en las mismas condiciones que cualquier otro lote producido y comercializado por la entidad. La misma incluye la calificación de diseño, de la instalación, operacional y de desempeño.^(6,7)

Por último, la tercera etapa, verificación continua del proceso, constituye la confirmación, mediante el examen y presentación de pruebas objetivas, de que se han cumplido los requisitos especificados. Aquí se asegura que los atributos críticos de calidad del producto se encuentran controlados. Esto se logra ejecutando actividades que detecten perturbaciones no contempladas y corrigiéndolas para que el proceso no se salga de control estadístico. Se deben mantener vigentes las calificaciones y mantenimiento de los equipos, instalaciones, y sistemas de apoyo crítico. Los datos recolectados durante la etapa de verificación continua pueden ser el punto de partida para futuras mejoras y optimización de procesos aumentando su calidad, capacidad de producción y competitividad.^(6,7)

La amikacina es el aminoglucósido de mayor espectro antibacteriano. Se debe reservar para infecciones graves o producidas por microorganismos resistentes a otros aminoglucósidos o enfermos inmunodeprimidos. Fue patentada en 1971 y entró en el mercado en 1976, además se encuentra en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.^(8,9)

Este antibiótico dejó de formar parte de la cartera de productos de la Empresa de Producción de Biológicos (EPB) Carlos J. Finlay a raíz de su desaparición, por lo que se hizo necesario su transferencia tecnológica hacia la Empresa Laboratorios aica⁺.

La planta de producción de bulbos de la Unidad Empresarial de Base (UEB) Aica⁺, perteneciente a la Empresa Laboratorios aica+, dispone de instalaciones tecnológicas y capacidad productiva para la elaboración de inyectables en la presentación de bulbos en diferentes formatos y cuenta con un sistema de gestión de la calidad, certificado por el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Por estas razones, y considerando que la empresa tiene experiencia en la producción de parenterales de pequeño volumen, se procedió a desarrollar una formulación de amikacina, solución inyectable.

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.^(10,11,12)

La amikacina que se producía en la EPB Carlos J. Finlay empleaba la filtración esterilizante, y la que se produciría en la Planta de Producción de Bulbos de la UEB Aica⁺ la esterilización final por calor húmedo. Como consecuencia de lo anterior, el objetivo del trabajo fue validar el proceso productivo del inyectable de amikacina 500 mg.

Materiales y métodos

Material de referencia primario internacional (USP) amikacina Lote JOE226 (EE. UU.), material de referencia primario internacional (USP) sulfato de kanamicina Lote R0I190 (EE. UU.), material de referencia secundario (Aica⁺, Cuba) sulfato de amikacina (número de control 1710502). Tres lotes industriales de 120 L cada uno, identificados como A129001, A129002 y A129003, envasados en bulbos 2R de vidrio transparente, calidad hidrolítica tipo I (Cioplast, España), tapones de bromobutilo y sellos de aluminio (Datwyler, Bélgica). El equipamiento incluyó: pH metro Crisol GLP21 (España), polarímetro (Digipol, EE. UU.) y cápsulas filtrantes 0,65-0,45 μm (Sartobran P. Sartorius, Alemania).

Evaluación del inyectable

Se evaluaron los parámetros que se describen a continuación, así como los criterios de aceptación.^(9,13)

Descripción: Se tomaron 20 bulbos de cada lote y se analizaron por inspección visual, aceptando una solución transparente e incolora, libre de partículas visibles.

Determinación de pH: Se tomaron cinco bulbos de cada uno de los lotes realizando el procedimiento por triplicado. El rango aceptado fue entre 4 y 5.

Valoración: Se empleó un método polarimétrico y el criterio, respecto a la cantidad de principio activo presente en el inyectable, fue de 90,0 % a 120,0 %.

Solución estándar: Se pesó una masa equivalente a 1,0 g de sulfato de amikacina, material de referencia y se disolvió con agua para inyección.

Solución de la muestra: Se transfirieron cuantitativamente 3 mL de la muestra hacia un matraz aforado de 50 mL. Se añadió agua destilada hasta completar volumen y se homogenizó la solución.

El análisis se realizó por triplicado, a una longitud de onda de 589 nm manteniendo la muestra a 25 ° C.

Validación del proceso del inyectable

Se utilizaron tres lotes industriales consecutivos del inyectable. Se tomaron muestras del producto, antes y después de filtradas (cápsula filtrante 0,65-0,45 μm), con el objetivo de conocer la compatibilidad del filtro con los componentes de la formulación. El total de muestra colectada fue de 250 mL siendo analizados antes de las 2 h de tomados.

Verificación de los parámetros de operación: Se incluyeron los parámetros de operación, la documentación del proceso de elaboración y el registro de producción del inyectable.⁽⁹⁾

1. Calificación de la operación:

- Comprobación de la capacitación del personal: Se revisó el expediente de capacitación de los operarios que participaron en el proceso de fabricación del inyectable. Se consideró que el personal debe estar capacitado en el dominio de los diferentes Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) del sistema y debe existir evidencia documentada.
- Comprobación de la homogeneidad de la preparación: Se tomaron cinco muestras (50 mL) de diferentes puntos del reactor a los 5, 10, 15 y 20 min después que se completó el volumen, empleando un toma de muestras para líquidos. Se determinó el coeficiente de variación (CV) en cada tiempo, el cual debía cumplir con el límite establecido para la técnica empleada. Posteriormente se escogieron los tiempos a los que se obtuvieron los coeficientes adecuados y se realizaron tres réplicas de estas determinaciones. A cada muestra se le determinó el pH y la valoración, los que debían cumplir con las especificaciones establecidas (valoración y pH) y un $\text{CV} \leq 5,0 \%$.^(14,15)

2. Calificación del desempeño:

- Chequeo de la pesada: Se pesaron todas las materias primas de la formulación, según las cantidades establecidas en la orden de producción emitida para la elaboración del inyectable. La cantidad de materia prima debe corresponderse a la establecida para el tamaño del lote en la fórmula maestra, descrita en el PNO-PB2-216: Preparación de la solución de amikacina.^(14,15)
- Operación de elaboración: Se chequearon todas las operaciones listadas en el proceso de elaboración: calentamiento de la solución, agitación,

enfriamiento de la solución, ajustes de pH y proceso de filtración. Todas las operaciones debían realizarse y cumplir los parámetros técnicos establecidos.^(14,15)

- Prueba de integridad del filtro: Se determinó por el cálculo del punto de burbuja del medio filtrante tipo cápsula, antes y después de la filtración. El límite para este valor se estimó por la correlación entre los datos de integridad medidos para el medio filtrante humedecido con producto y el medio humedecido con agua. El valor de la presión debía ser superior a 3,2 bar.^(14,15)
- Verificación de los resultados analíticos: A los lotes elaborados se les evaluaron las características organolépticas, pH y valoración. Los ensayos se realizaron antes y después del proceso de filtración. Los resultados debían cumplir con las especificaciones de calidad para el producto en proceso y la variabilidad obtenida entre los tres lotes no debía superar el 5,0 % (CV \leq 5 %).^(14,15)

Procesamiento estadístico de los resultados: Los resultados obtenidos con los tres lotes fueron procesados empleando el programa MINITAB versión 18 (EE. UU.), para un 95,0 % de nivel de confianza.

Estabilidad de vida útil

Los lotes industriales del inyectable envasados en viales de formato 2R, de vidrio transparente, calidad hidrolítica tipo I, tapones de bromobutilo y sellos de aluminio, se almacenaron a 30 ± 2 °C de temperatura y 70 ± 5 % de humedad relativa, durante 24 meses.⁽¹⁶⁾ Se escogieron 300 bulbos por cada lote y se evaluaron los parámetros establecidos para el producto terminado.^(9,13)

Resultados y discusión

Los resultados de la verificación de los parámetros de operación se muestran en la tabla 1.

Tabla 1- Verificación de los parámetros de operación

Parámetro	Valor nominal	Valor real	Cumple	
			Si	No
Velocidad de agitación	380 rpm	376 rpm	X	
Presión de trasvaseo en el reactor	0,1 – 1 bar	0,2 bar	X	
Presión de trasvaseo en el tanque de almacenamiento	0,1 – 1 bar	0,8 bar	X	

Se comprobó que las presiones de trabajo y la velocidad de agitación cumplieron con las especificaciones del fabricante, demostrando la reproducibilidad de la operación. Se chequearon los parámetros de operación, se revisó la documentación del proceso de elaboración y el registro de producción del inyectable estando todo conforme a lo establecido.^(14,15) La documentación estaba actualizada y aprobada, reflejando las instrucciones de la actividad tal y como se ejecutaron.

El elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos es el personal, lo que lo convierte en uno de los pilares que debe asegurar la industria farmacéutica. El objetivo de la calificación del personal es garantizar que el personal involucrado en la fabricación de medicamentos cuente con los conocimientos, formación académica, competencias y experiencia necesaria para realizar las actividades que su puesto demanda. Estos elementos deberán estar establecidos en la descripción y perfil del puesto de trabajo de cada persona a evaluar.^(6,7)

En el Departamento de Capacitación se verificó el plan de capacitación de los operarios involucrados en el proceso de fabricación del producto, resultando todos aptos con calificación satisfactoria.

La operación de agitación es una de las más importantes en la fabricación de medicamentos a nivel industrial, esta permite asegurar la completa disolución y homogenización de los componentes de la formulación.

Los resultados, tanto para la valoración como el pH, en cada uno de los tiempos analizados, fueron satisfactorios (tabla 2) cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos.

Tabla 2- Valoración y pH: homogeneidad de la preparación en el reactor

Valoración					
Lote	CV (%) 5 min	CV (%) 10 min	CV (%) 15 min	CV (%) 20 min	CV (%) entre tiempos
A129001	0,022	0,008	0,004	0,002	0,197
A129002	0,104	0,018	0,208	0,133	2,208
A129003	0,063	0,010	0,070	0,130	1,471
pH					
Lote	CV (%) 5 min	CV (%) 10 min	CV (%) 15 min	CV (%) 20 min	CV (%) entre tiempos
A129001	0,0001	0,0003	0,0001	0,0002	0,0002
A129002	0,0001	0,0001	0,0001	0,0000	0,0002
A129003	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000

Después de completado el volumen se observó que, a los 5 min, y para el resto de los tiempos, los CV fueron menores que el 5,0 %, por lo que durante toda la evaluación se cumplió con el límite de especificación establecido para ambos parámetros (CV < 5 %), demostrando la poca variabilidad de los resultados. Bajo las condiciones ensayadas se estableció que con 5 min de agitación se lograba una completa homogenización de las materias primas y, por lo tanto, fue considerado el tiempo de agitación óptimo validado.

La calidad del producto empieza con la verificación de las materias primas, una vez seleccionadas estas deben pesarse. La pesada de las materias primas es un proceso minucioso, el efecto deseado del producto depende del equilibrio adecuado entre las cantidades de cada materia prima. Por tanto, hay que ser conscientes de la responsabilidad que tiene la pesada de cada materia prima. La comprobación de la pesada de cada uno de los componentes del inyectable de sulfato de amikacina, para los tres lotes, demostró el cumplimiento de lo establecido en la fórmula maestra de este producto, ^(14,15) garantizando una adecuada relación entre la cantidad de principio activo, con respecto a los excipientes de la preparación.

Las pruebas para la calificación de la operación de elaboración se realizaron con la finalidad de verificar que todas las operaciones consideradas críticas se correspondían con lo establecido. ^(14,15)

La prueba de punto de burbuja, es una prueba diseñada para verificar la calidad del medio filtrante. Tal y como se estableció en la metodología experimental, se determinaron los puntos de burbuja de las membranas y cápsulas con las que se filtraron los tres lotes.

El punto de burbuja para las cápsulas Sartobran P 0,65-0,45 µm debía ser mayor de 3,2 bar. ^(14,15) Ello constituyó el punto de partida para establecer la especificación del trabajo en las condiciones de operación específicas para los lotes de amikacina analizados. A partir de los resultados mostrados (tabla 3), es posible afirmar que con los medios filtrantes empleados en el proceso de fabricación del inyectable de amikacina se garantizó la calidad y efectividad de los filtros. La prueba de determinación de integridad cumplió con las exigencias reguladoras vigentes.

Tabla 3- Prueba de integridad final a los filtros utilizados

Filtro del producto Código - No. de pieza	Lote A129001	Lote A129002	Lote A129003
	Sartobran P 736004703-53	Sartobran P 736004703-113	Sartobran P 538009303-208
Punto de burbuja	3,92 bar	3,40 bar	3,63 bar
Cumple	Si	X	X
	No		

Los resultados de las características organolépticas, pH y valoración de los lotes del inyectable, antes y después del filtrado, se aprecian en la tabla 4.

Tabla 4- Verificación de los resultados analíticos antes y después del filtrado

Lote	pH		Valoración (%)		Características organolépticas		Cumple	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Si	No
A129001	4,61	4,60	100,25	100,2	Cumple	Cumple	X	
A129002	4,67	4,68	104,55	104,56	Cumple	Cumple	X	
A129003	4,62	4,63	103,55	103,62	Cumple	Cumple	X	
Criterio de aceptación	4 - 5		90,0 – 120,0 %		Solución transparente e incolora y libre de partículas extrañas			

Se cumplieron todas las especificaciones de calidad establecidas para el producto en esta etapa del proceso. No existen prácticamente diferencias entre los resultados obtenidos antes y después de la filtración. Las propiedades y características del filtro no tuvieron un impacto negativo en la calidad del inyectable amikacina 500 mg, lo que demuestra que el filtro Sartobran P de 0,65-0,45 μm puede ser utilizado, con toda seguridad, en el proceso de filtración del producto.

Los resultados del pH, antes y después del filtrado del producto, demostraron baja variabilidad: antes de la filtración (CV= 0,000 7 %) y después del filtrado del producto (CV= 0,001 09 %). De igual forma para la valoración, los valores de CV fueron inferiores al 5,0 %, establecido como límite: (CV= 3,37 %) antes y (CV=3,51 %) después del filtrado del producto.

La amikacina se producía en la EPB Carlos J. Finlay mediante procesamiento aséptico. Este proceso tiene como objetivo obtener productos estériles, es decir libres de microorganismos contaminantes viables, por lo cual es un proceso que debe estar muy bien controlado, con vistas a minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, de partículas y endotoxinas.^(11,12)

Sin embargo, la tendencia a nivel mundial es el uso de la esterilización en su envase final, siempre que el producto lo permita, como método de esterilización más seguro, ya que garantiza una alta penetración del calor, eliminando bacterias y esporas en poco tiempo, sin dejar residuos tóxicos. Es un método que ofrece, además, la posibilidad de ser fácilmente monitoreado y validado obteniendo evidencias gráficas de los procesos.^(10,11,12)

En ocasiones se confrontan dificultades para adquirir las membranas de celulosa de porosidad $\leq 0,22 \mu\text{m}$, imprescindibles para la filtración esterilizante. Las membranas son de procedencia norteamericana (firma Sartorius Stedim), y debido a los efectos del bloqueo económico impuesto al país, se dificulta su compra.

Tomando en consideración que la UEB Aica⁺, dentro de su equipamiento tecnológico cuenta con cinco autoclaves validadas, con capacidades de 1600 L, fue establecida su producción empleando el método de esterilización por calor húmedo.^(14,15)

Los resultados del estudio de estabilidad de vida de estante (tabla 5) revelan que a la temperatura de $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, durante 24 meses, los parámetros evaluados se mantuvieron bajo los límites establecidos.^(9,13,16)

Tabla 5- Estabilidad de vida estante de los lotes industriales

Lote	Tiempo (meses)							Ensayo
	Inicial	3	6	9	12	18	24	
A129001	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Caracteres organolépticos
A129002	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
A129003	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple	
A129001	Cumple	----	----	----	Cumple	----	Cumple	Identificación
A129002	Cumple	----	----	----	Cumple	----	Cumple	
A129003	Cumple	----	----	----	Cumple	----	Cumple	
A129001	97,4	99,30	99,30	100,60	99,80	102,20	102,30	Valoración (90 -120 %)
A129002	97,3	100,3	98,87	99,12	98,87	98,77	98,70	
A129003	100,3	98,8	98,92	99,20	99,02	99,17	99,26	
A129001	4,47	4,43	4,45	4,46	4,50	4,53	4,56	pH (3,5 - 5,5)
A129002	4,51	4,49	4,50	4,54	4,55	4,60	4,69	
A129003	4,38	4,30	4,32	4,33	4,36	4,40	4,44	
A129001	Cumple	----	----	----	Cumple	----	Cumple	Esterilidad
A129002	Cumple	----	----	----	Cumple	----	Cumple	
A129003	Cumple	----	----	----	Cumple	----	Cumple	
A129001	0,0013	----	----	----	0,0000	----	0,0000	Endotoxinas bacterianas ($\leq 0,33 \text{ EU/mg}$)
A129002	0,0003	----	----	----	0,0000	----	0,0000	
A129003	0,0007	----	----	----	0,0014	----	0,0014	
A129001	$\geq 10\mu\text{m}: 1$ $\geq 25\mu\text{m}: 0$	----	----	----	$\geq 10\mu\text{m}: 1$ $\geq 25\mu\text{m}: 0$	----	$\geq 10\mu\text{m}: 12$ $\geq 25\mu\text{m}: 0$	Conteo de partículas
A129002	$\geq 10\mu\text{m}: 1$ $\geq 25\mu\text{m}: 0$	----	----	----	$\geq 10\mu\text{m}: 4$ $\geq 25\mu\text{m}: 3$	----	$\geq 10\mu\text{m}: 4$ $\geq 25\mu\text{m}: 5$	
A129003	$\geq 10\mu\text{m}: 1$ $\geq 25\mu\text{m}: 0$	----	----	----	$\geq 10\mu\text{m}: 1$ $\geq 25\mu\text{m}: 0$	----	$\geq 10\mu\text{m}: 2$ $\geq 25\mu\text{m}: 2$	

Las características organolépticas de los lotes ensayados coincidieron con un líquido transparente e incoloro, libre de partículas visibles.

A los 24 meses se obtuvieron variaciones de 1,30 %, 1,96 % y 1,30 % para los lotes A129001, A129002 y A129003, respectivamente, en el contenido de sulfato de amikacina, inferiores al 5,0 %, considerándose cambios no significativos. ⁽¹⁶⁾

El pH se mantuvo dentro del intervalo establecido, al igual que el conteo de partículas en soluciones y materiales cumplió con las especificaciones de calidad establecidas, así como los niveles de endotoxinas.

El inyectable mantuvo una esterilidad satisfactoria, se demuestra que se trabajó bajo condiciones controladas para evitar la contaminación microbiana y cumpliendo estrictamente las BPF, garantizando la estabilidad microbiológica del producto.

Se demuestra la reproducibilidad de los resultados entre los lotes elaborados, demostrando que es factible el procedimiento tecnológico propuesto, según las condiciones de la Planta de Bulbos de la UEB Aica⁺.

Conclusiones

Se demuestra el estado validado del proceso de fabricación del inyectable de sulfato de amikacina, según las condiciones existentes en la Planta de Producción de Bulbos de la UEB Aica⁺. Los lotes industriales de la formulación seleccionada resultaron estables física, química y microbiológicamente durante 24 meses, almacenados a 30 ± 2 °C y 70 ± 5 % de humedad relativa.

Referencias bibliográficas

1. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Buenas Prácticas Farmacéuticas CECMED. Sistema Regulador en Cuba. Ministerio de Salud Pública: La Habana, Cuba. 2017, p. 108-138.
2. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Anexo No. 04 Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Estériles. Regulación No. 16-2012: Directrices de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Ministerio de Salud Pública: La Habana, Cuba. 2012, p. 108-138.

3. KHATEKAR, A.; KAKAD, A.; NEHE, A. Process validation of sterile manufacturing. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*. 2023, **8**(1), p. 792-798. www.ijprajournal.com ISSN: 2249-7781
4. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Veterinary Medicine (CVM). Current Good Manufacturing Practices (CGMP), Revision 1. Process Validation: General Principles and Practices (fda.gov). 2011.
5. Guideline on process validation for finished products-information and data to be provided in regulatory submissions (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1), London, United Kingdom: European Medicines Agency, 2014.
6. KEYUR, B.A.; KHUSHBOO, D.S.; SUSHMA, P.Y.; HETAL, S.P.; CHETAN, B.P. Overview of validation and basic concepts of process validation. *Sch. Acad. J. Pharm.* 2014, **3**(2), p. 178-190. ISSN: 2320-4206
7. LIONBERGER, R.A.; LEE, S.L.; LEE, L.; RAW, A.; YU, L.X. Quality by Design: Concepts for ANDAs. *The AAPS Journal*. 2008, **10**(2), p.268-276.
8. KALYANI, L.; NAGESWARA, R.C.V. Stability indicating RP-HPLC method development and validation of cefepime and amikacin in pure and pharmaceutical dosage forms. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2018, **54**(3):e17258. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902018000317258>
9. HERRADA CÉSPEDES, A. *Desarrollo del inyectable amikacina 500 mg, en bulbos de 2 mL*. Tesis presentada en opción al título de Máster en Tecnología y Control de Medicamentos. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba, 2021.
10. BRAVO, G.V.; QUEVEDO, F.G. Diseño de matrices de gestión de riesgo para validar el envasado aséptico de soluciones inyectables. *Ciencia e Investigación*. 2019, **22**(1), p. 11-20. ISSN: 1609-9044
11. MONTES GONZÁLEZ, Y.; HIDALGO GUERRERO, L.C.; MAYO ABAD, O. Validación de sistemas de preparación de soluciones para productos parenterales. *RTQ*, 2018, **38**(1), p. 1-16. ISSN 2224-6185
12. ÁLVAREZ GONZÁLEZ, M.; MAYO ABAD, O.; PAZ PÉREZ, Z.; PÉREZ DUQUE, J.C.; VARELA LLANES, A. Llenado aséptico de diagnosticadores en

las Plantas de Productos Parenterales del Centro Nacional de Biopreparados.

RTQ, 2019, **39**(1), p. 221-232. ISSN 2224-6185

13. United States Pharmacopeia 46 Ed. (USP 46). United States Pharmacopoeia. US Pharmacopoeia Convention, Inc. Washington DC. 2023, https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-CAC46937-645D-4ABC-BEA1-CE8560F20BF4_4_en-US

DOI:

https://doi.org/10.31003/USPNF_M2630_04_01

14. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO de OPERACIÓN (PNO): PB1-026. Control de proceso de la Amikacina. Empresa Laboratorios aica. Cuba. 2018.

15. PROCEDIMIENTO NORMALIZADO de OPERACIÓN (PNO): PB2-216. Preparación de la solución de amikacina. Empresa Laboratorios aica. Cuba. 2019.

16. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Regulación No. 23. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. Ministerio de Salud Pública: La Habana, Cuba, 2003.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el manuscrito presentado.

Contribución de los autores

Alain Herrada-Céspedes: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, administración de proyecto, investigación, metodología, recursos, software, validación.

Marylin Pérez-Calixto: conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, administración de proyecto, investigación, metodología, recursos, software, supervisión, validación.

Mirna Fernández-Cervera: conceptualización, administración de proyecto, metodología, supervisión, validación.

Ivón Castro-Rodríguez: curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software.