

106
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**" PROGRAMA DE REDUCCION DE DEFECTIVOS POR
MATERIAL PARTICULAR EN PRODUCTOS PARENTERALES
DE PEQUEÑO VOLUMEN "**

FALLA DE ORIGEN

TESIS MANCOMUNADA

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO.**

P R E S E N T A N :

**MONICA PALMA VALDES
GLORIA ESTHER SANCHEZ GARCIA**

1 9 9 0



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	PAG.
Introducción	1
CAPITULO I	
Generalidades	4
I. Técnicas de Inspección y Conteo de Partículas Visibles y Subvisibles.	8
II. Identificación de Partículas	12
III. Fuente y Reducción de Partículas.	13
IV. Importancia de las Partículas en la Seguridad del Paciente.	18
V. Diseño de una Area Aséptica.	18
VI. Limpieza de Areas de Servicio.	23
CAPITULO II	
Lavado de Contenedores	27
I. Lavado de Contenedores Primarios.	29
II. Calidad de Servicios.	31
III. Parte Experimental.	34
IV. Buenas Prácticas de Manufactura en el Lavado de Contenedores.	84
V. Conclusiones.	88
CAPITULO III.	
Contribución de Material Particular en el Proceso de Manufactura.	91
I. Preparación de Soluciones.	91
II. Preparación de Suspensiones.	93
III. Influencia de la Formulación y de la Técnica de Manufactura en la Contribución con Material Particular.	93

	PAG.
IV. Equipo de Manufactura y su Preparación.	96
V. Parte Experimental.	98
VI. Buenas Prácticas de Manufactura en Procesos de Manufactura.	110
VII. Conclusiones.	114
 CAPITULO IV.	
Esterilización	117
I. Calor seco	118
II. Calor Húmedo.	120
III. Contaminación Particular en el Proceso de Esterilización.	127
IV. Parte Experimental.	128
V. Buenas Prácticas de Manufactura en el Proceso de Esterilización.	137
VI. Conclusiones.	138
 CAPITULO V.	
Contribución de Partículas Producidas por Equipos de Llenado.	140
I. Llenado de Líquidos y Suspensiones.	140
II. Sellado y Taponado.	143
III. Parte Experimental.	146
IV. Buenas Prácticas de Manufactura en el Llenado de Parenterales.	153
V. Conclusiones.	
 CAPITULO VI.	
Contribución de Material Particular por la Calidad Ambiental del Area Aséptica.	157
I. Propiedades de las Partículas en el Aire.	159
II. Flujo Laminar.	160
III. Sistema de Manejo de Aire.	163

	PAG.
IV. Condiciones ambientales.	165
V. Sanitización.	167
VI. Evaluación Rutinaria.	169
VII. Parte Experimental.	170
VIII. Buenas Prácticas de Manufactura.	179
IX. Conclusiones.	181
CAPITULO VII.	
Contribución de Material Particular por el Personal.	
I. Características del Personal.	183
II. Higiene Personal.	185
III. Uniformes.	187
IV. Prácticas y Procedimientos del Personal dentro del Area Aséptica.	189
V. Programa de Entrenamiento.	192
VI. Parte Experimental.	198
VII. Conclusiones.	200
CONCLUSIONES GENERALES	201
APENDICE	
I. Vocabulario	203
II. Técnicas.	205
BIBLIOGRAFIA	214

I N T R O D U C C I O N

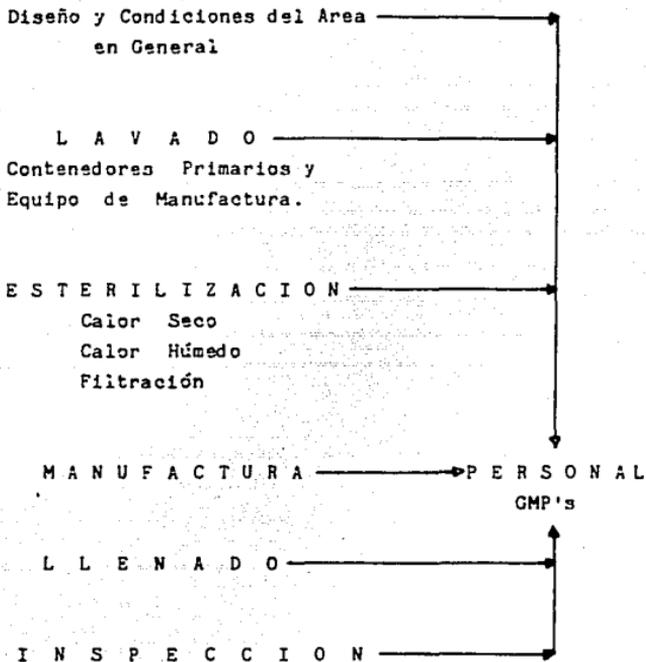
Actualmente uno de los problemas a los cuales se enfrentan numerosas compañías farmacéuticas es la presencia de Materia Particular en productos parenterales.

El control de las características claves de éste --- tipo de productos y el proceso por el cual son manufacturados es esencial para el aseguramiento de la calidad. En las formulaciones parenterales hay varios parámetros---importantes que incluyen potencia, pH, esterilidad, pirogenicidad y materia particulada. De éstos el control de las partículas puede representar un reto.

Existen por lo menos tres razones para enfocar la -- atención en el Control de las Partículas, éstas son: seguridad del paciente, requerimientos legales y evaluación de procesos. Esta última se logra conociendo el número y tipo de rechazos, que significan numerosas pérdidas económicas para la compañía. De aquí la importancia de la elaboración de un programa---que ayude a disminuir éstos rechazos indicando los puntos críticos que originan material particular durante el proceso.

Otra manera de lograr el objetivo de éste programa -- es identificar la materia particular en el producto terminado relacionándola con alguna parte del proceso para tratar de eliminarlas.

El siguiente diagrama representa el proceso de fabricación de productos parenterales de pequeño volumen, en el cual se basa este programa.



C A P I T U L O I

GENERALIDADES

La materia particular en productos parenterales se define "como cualquier sustancia extraña, móvil, no disuelta en la fase líquida, distinta de las burbujas gaseosas, no intencionalmente presente en la solución parenteral".⁽¹⁾

Por lo que se refiere a la diferencia entre pequeño --- (SVP) y gran volumen (LVP), deben de considerarse entre las primeras a las soluciones inyectables que contienen 100 ml. o menos; y pueden ser clasificadas dentro de una o más de las siguientes categorías:⁽²⁾

- 1) Productos Farmacéuticos: Consisten en entidades químicas orgánicas o inorgánicas en solución como una suspensión, emulsiones, como un producto liofilizado para reconstitución o como un polvo para constitución.
- 2) Productos Biológicos: Que son preparados de fuentes biológicas e incluyen vacunas, toxoides, extractos de tejido o extractos biológicos.
- 3) Agentes de Diagnóstico: Son usados para diagnosticar condiciones clínicas. Incluyen una amplia variedad de formulaciones tales como medios de contraste para rayos X; colorantes para probar funciones orgánicas, etc.

- 4) Extractos Alergénicos: Son extractos de sustancias - potencialmente alergénicas especialmente preparadas y esterilizadas para detección (o -- tratamiento) de hipersensibilidad en pacientes.
- 5) Productos Radiofarmacéuticos: Son administrados parenteralmente para la detección, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades.
- 6) Productos Dentales: Tales como anestésicos locales

Los requerimientos relativos a la materia particular varían considerablemente entre las diferentes farmacopeas. Por ejemplo las especificaciones para la Farmacopea Británica (B.F.) , USP. y la Farmacopea Nacional son mostradas en las siguientes tablas: ⁽³⁾

U.S.P. XXI

Tamaño de Partícula	Parenteral	Requerimiento
Visible	SVP y LVP	Las buenas prácticas farmacéuticas requieren que cada contenedor final de un inyectable sea sujeto a una inspección física, siempre y cuando la naturaleza del contenedor lo permita y cada contenedor que muestre evidencia de contaminación con material extraño sea rechazado.

Tamaño de partícula	Parenteral	Requerimiento
Subvisibles	SVP	Método por Bloqueo de Luz. No más de 10 000 partículas por contenedor que son iguales o mayores a 10 μm en diámetro esférico y/0 1000 partículas por contenedor igual o mayores a 25 μm .
Subvisible	LVP	Método Microscópico. No más de 50 partículas por mililitro que son iguales o mayores a 10 μm y no más de 5 partículas por mililitros que son iguales o mayores a 25 μm en dimensión lineal efectiva.

Farmacopea Británica 1980

Tamaño de partícula	Parenteral	Requerimiento
Visible	LVP	Preparaciones inyectables las cuales son soluciones, cuando se examinan bajo condiciones adecuadas de visibilidad son claras y prácticamente libres de partículas.
Subvisibles	LVP	Conteo eléctrico por sensores. No excederá de 1000 partículas las por mililitro, más grandes de 2 μm y no excederán de 100 partículas por mililitro más grandes de 5 μm .

Tamaño de partícula	Parenteral	Requerimiento
Subvisible	LVP	Bloqueo de Luz. No excederá de 500 partículas por mililitro más grandes de 2 μ m y no excederán de 80 partículas por mililitro mayores a 5 μ m.

Farmacopea E.U.M. 1988

Tamaño de Partícula	Parenteral	Requerimiento
Subvisible	LVP	Método Microscópico. No más de 50 partículas por mililitro que son iguales o mayores a 10 μ m y no más de 5 partículas por mililitro que son iguales o mayores a 25 μ m en dimensión lineal efectiva.

Es notorio que los requerimientos dependen del tamaño de materia particular y en base a si se trata de inyectables -- SVP ó LVP. En el caso de partículas visibles existen regulaciones tanto para productos LVP como SVP. Las palabras exactas varían pero las especificaciones son muy similares. Los inyectables deben ser claros y esencialmente libres de -- partículas que pueden ser observadas a simple vista. Sin embargo la situación es diferente para la materia particular -- subvisible. Comúnmente la mayoría de las farmacopeas tienen especificaciones para soluciones LVP, pero pocas tienen requerimientos para SVP.

Numerosos artículos relativos al nivel y tamaño de las -- partículas en inyectables LVP y SVP han sido publicados. Estos estudios han utilizado una variedad de métodos para el --

conteo de partículas que incluyen el método microscópico, de dispersión de luz, bloqueo de luz y técnicas eléctricas por sensores. En consecuencia, una amplia variedad de productos, tipos de empaque y formas farmacéuticas han sido examinadas.

I. Técnicas de Inspección y Conteo de Partículas
Visibles y Subvisibles.

A) PARTICULAS VISIBLES.

Dos métodos significativamente diferentes han sido utilizados para detectar la presencia de partículas visibles. Uno utiliza personal especializado y el otro utiliza máquinas.

1) Inspección Humana.

Se lleva a cabo en un cubículo que contiene una lámpara con suficiente intensidad de luz. La luz puede ser fluorescente, incandescente y/o polarizada. También una combinación de fuentes de luz puede ser empleada y la fuente de luz puede ser colocada arriba, abajo o detrás de las unidades a ser inspeccionadas. En general el fondo del cubículo consiste de dos secciones (negra y blanca) que permiten la inspección bajo -- ambas condiciones. Algunas compañías emplean lentes de aumento (2x, 3x) como ayuda para la inspección.

Los tiempos de inspección dependerán de los límites que establezca la compañía, así como del tipo de producto. Finalmente los factores que pueden afectar el componente humano -- son entrenamiento, agudeza visual y fatiga del operador.

2) Inspección Visual por Máquinas.

Aunque las máquinas están basadas en diferentes principios hay varias características comunes las cuales todos estos sistemas tienen:

- Los contenedores son girados a altas velocidades y el movimiento del contenedor es detenido justo antes de pasar por el detector. El principal propósito de éste paso es colocar a la partícula en movimiento.
- El intervalo entre la desaceleración del contenedor y el tiempo de observación es muy pequeño. Esto es hecho con el fin de detectar partículas pesadas tales como fragmentos de vidrio.
Este tiempo es un parámetro ajustable y deberá tener un límite impuesto por la cavitación. La cavitación crea burbujas, las cuales durante tiempos de inspección cortos, no puede ser distinguida de la contaminación particular, resultando falsos rechazos.
- Los sistemas detectan imágenes en movimiento y las transforman a imágenes estacionarias. Aunque los detectores están basados en un principio común la mayoría de los sistemas tienen diferencias significativas en la manera en que se detecta las partículas.
- La sensibilidad es un parámetro ajustable en todas las máquinas.
- Ya que los sistemas detectan partículas en movimiento la detección dependerá del movimiento de la partícula en el eje de observación normal y en la orientación de la partícula durante el tiempo de inspección.

B) PARTICULAS SUBVISIBLES.

Una variedad de métodos ha sido utilizada para medir partículas subvisibles e incluyen:

- a) Microscopio: En general este método involucra la filtración de la muestra a través de una membrana de contraste y el conteo de las partículas recolectadas en la membrana a un aumento de 100x y con iluminación oblicua.

- b) Coulter Counter: Este método detecta partículas por un cambio en la resistencia y requiere de la presencia de un electrolito. La muestra es arrastrada por vacío fluye a una velocidad constante, a través de una apertura que contiene electrodos inmersos, en ambos lados. Como cada partícula pasa entre los electrodos desplaza un volumen del electrolito igual al volumen de la partícula. Esto causa un cambio temporal en la resistencia eléctrica el cual es proporcional al volumen de la partícula. La serie de pulsos resultantes es electrónicamente amplificado y cuantificado. Para cada partícula el tamaño es registrado como el diámetro de una esfera que tienen un volumen equivalente. En el caso de soluciones que sean viscosas, deberán diluirse para permitir su flujo a través de los dos electrodos.
- c) HIAC=ROYCO: Opera por el método de bloqueo de luz. La muestra fluye a través de un pequeño pasaje rectangular y una ventana. La luz de una lámpara forma a través de la ventana un rayo paralelo a un tamaño exacto y dirigido hacia el líquido que fluye dentro del tubo fotomultiplicados. Las partículas pasarán por la ventana una por una atravesando el rayo de luz, por lo que la intensidad de la luz que alcanza el fototubo es reducida. La amplitud de la señal resultante es proporcional al área proyectada de la partícula en un plano normal al rayo de luz, y el tamaño de la partícula es registrada como el diámetro de un círculo que es equivalente al área proyectada. La única limitante de este método es que se requiere que exista una diferencia entre el índice de refracción de las partículas y del líquido portador.
- d) Dispersión de Luz: La diferencia básica entre este sistema y el de Bloqueo de Luz es que este mide la luz difractada en vez de medir la cantidad de luz que es -

bloqueada por la partícula que viaja a través de una celda sensible. Entre los sistemas que siguen este principio tenemos: Coulter Counter, Nano Sizer y el Sistema - Malven.

- d) Transmisión Holográfica: En este sistema la luz de un láser pasa a través de un filtro colimador antes de entrar a la celda que contiene el líquido siendo proyectada a un plano holográfico. El holograma es monitoreado con un Vidicon, el cual lleva la imagen a una pantalla de T.V. Dentro de la celda de líquido, la ampolla sellada es girada y rápidamente es detenida para generar el movimiento de las partículas. El sistema tiene la capacidad de minimizar los efectos ópticos debidos al contenedor.

Las determinaciones dependerán de:

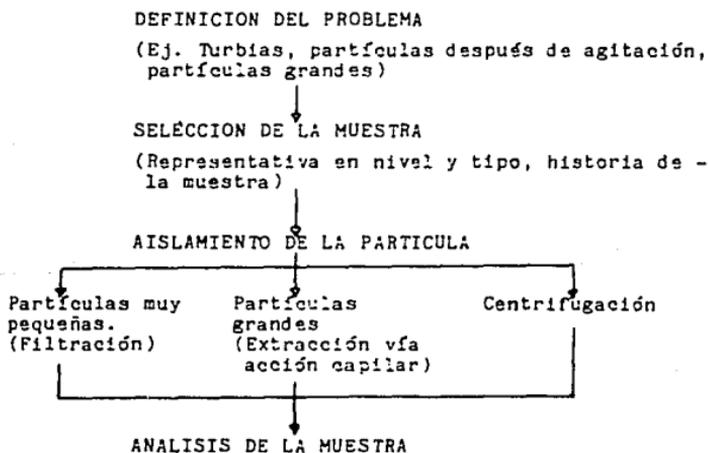
- La forma de las partículas contaminantes
- Precisión del Instrumento
- El conteo de materia no particulada, tales como burbujas de aire, gotas de silicón y otros líquidos inmiscibles.
- La preparación de la muestra
- Agitación, tiempo de almacenamiento y/o temperatura.

II. Identificación de Partículas.

Uno de los principales pasos para reducir el contenido de partículas, es identificarlas.

En algunos casos se puede lograr por medio de una inspección visual de el producto terminado sin la necesidad de aislar las partículas de la solución, en caso contrario la selección de muestras apropiadas y el aislamiento de la materia particular son los principales pasos a seguir. Debemos considerar que las partículas se encuentran en trazas (una partícula de 100 m es aproximadamente de 0.05 ppm) y que en estas puede haber heterogeneidad, es decir, pueden ser debidas a diferentes fuentes.

Por las razones anteriores los primeros pasos a seguir en la identificación de partículas son:



Existe un peligro real durante el manejo de la muestra - que es introducir artefactos por contaminación o la pérdida.

de las partículas. En el primer caso cuando esto ocurre con secutivamente deben manejarse "blancos" que rebelen su presen cia, siempre que sea posible.

En la Tabla I, se resumen los principales métodos utilizados en la identificación de la materia particular.

III. Fuentes y Reducción de Partículas.

Mientras la composición química o la identidad de las par tículas frecuentemente sugiere su fuente, más frecuentemente se requiere entender el mecanismo de su formación con objeto de controlar y prevenir su frecuencia.

En general, podemos clasificar la fuente de partículas dentro de cuatro categorías, las cuales son:

- 1) Materiales de Empaque
- 2) Factores de Manufactura
- 3) Componentes de Formulación
- 4) Misceláneos (Factores que no están bajo el control directo del fabricante).

Una vez que las fuentes de materia particulada son conocidas, es útil determinar como se forman. Hay por los menos tres mecanismos que han sido observados, los cuales se mues tran en la tabla II.

El conocimiento de la identidad de las partículas, sus fuentes y el mecanismo de su formación sugerirá el tipo de ac ción que puede ser tomada para reducir el nivel de partículas. En muchos de los casos, más de una alternativa puede resolver el problema, aunque no todas las posibilidades pueden ser -

TABLA I

Técnica	Mínimo de Muestra (g/l)	Resolución (µm)	Grosor Mínimo (µm)	Información Elemental	Información Molecular
Micronografía de Luz	10^{-10} a 10^{-12}	1	0.6	Z y H Cualitativa Usando pruebas elementales específicas.	Grupos Funcionales Usando pruebas -- Spot; varias reacciones de interférenceia pueden ser encontradas.
Micronscopio de Exploración Electrónica -- con medida de la energía de rayos X emitida de la muestra (SEM/EDX/RA)	10^{-10} a 10^{-12}	0.1	1	Z y O Semiquantitativo. Límite de Detección -- 1 al 2 %	N/A
Electro micro-analyo	10^{-10} a 10^{-12}	1	1	Z y H Semiquantitativo a Quantitativo. Límite de Detección -- 0.1 %	N/A
ESCA	10^{-8} a 10^{-7}	4000	0.005	Z y O Semiquantitativa a Quantitativo. Límite de Detección -- 0.01 a 0.1 %	Limitada a estados de oxidación.
Espectroscopía Auger	10^{-9} a 10^{-10}	1	0.005	Z y O Semiquantitativo Límite de Detección -- 0.01 a 0.1 %	Limitada a estados de oxidación.

TABLA I (Cont.)

Técnica	Mínimo de Muestra (gr)	Resolución Espacial (μm)	Grosor Mínimo (μm)	Información Elemental	Información Molecular
Espectroscopía Infrarroja	10^{-10}	10-20	0.5 a 2	N/A	Grupos funcionales y espectros que pueden proveer -- identificación. Grupos funcionales y espectros que pueden proveer -- identificación.
Espectroscopía Raman	10^{-9} a 10^{-12}	1	0.5 a 2	N/A	Peso molecular y patrón de fragmentación que puede proveer identificación.
Espectrometría de Masas	10^{-10}	0.2 a 10	N/A	Puede proveer composición elemental.	Peso molecular y patrón de fragmentación que puede proveer identificación.

N/A = No Aceptable

Z = Número Atómico

prácticas.

Un seguimiento tal como el que se muestra a continuación en la Fig. I , establecerá si algún problema es real o no, y guiará en el curso de la acción a tomar.

TABLA II

Mecanismo	Fuentes
1) Contaminación directa/ Adición. Materia particulada introducida como material <u>insoluble</u> .	Fragmentos de tapón, Componentes de filtros y empaques, delaminación de vidrio - por ataque, en su superficie por la solución. (7 y 8).
2) Precipitación/Cristalización. Materia particulada formada por cambios de pH, Temperatura o interacción <u>excipiente-fármaco-contenedor</u> .	Soluciones amortiguadoras de fosfatos, partículas de sulfato de <u>bario</u> (9).
3) Aglomeración Formación de Micelas por <u>influencia de agentes surfactantes</u> .	Surfactantes (Polisorbato 80 y Metil prednisolona forman agregados (10))

SOLUCION DEL PROBLEMA:

1) Evitarlos

- Control Ambiental
- Entrenamiento al personal
- Validación de procesos, áreas y materiales.

2) Plan de Ataques:

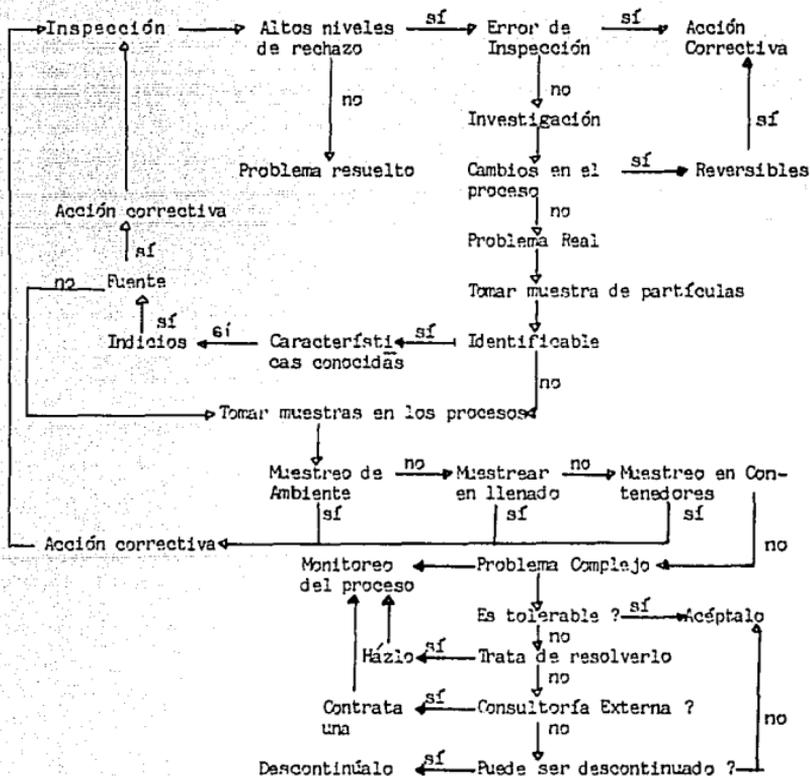


Fig. I

IV. Importanci de las Partículas en la Seguridad del Paciente.

La materia particulada puede contaminar una amplia variedad de fármacos, vehículos o flúidos parenterales. Las partículas más grandes de 7.4µm en diámetros son más peligrosas ya que pueden obstruir los capilares pulmonares (los cuáles son aproximadamente de ese diámetro), resultando en múltiples infartos pulmonares. También la infusión de grandes cantidades de materia particulada han sido asociadas con el incremento en la incidencia de flebitis. La composición de tales partículas varía de vidrio a plástico, fibras cristales, etc.

Estudios realizados mostraron que la composición de algunas partículas influye en su patogenicidad; tal es el caso del asbesto, sustancia que es altamente cancerígena y que por lo tanto ha desaparecido de todas las instalaciones farmacéuticas.

Por lo anterior las partículas extrañas pueden ser patógenas pero desconocemos hasta que punto son tolerables.⁽⁶⁾

V. Diseño de una Area Aséptica.

La planeación para un área de producción requiere de la determinación de las funciones necesarias y el tamaño de localización para cada función. Un avalúo general de la operación de la planta propuesta revelará las necesidades del área, el tipo de ambiente necesario y las funciones que deberán ser integrados dentro de la unidad ya en operación. Después de que las necesidades son determinadas, una revisión de las necesidades funcionales permitirá la determinación de los re-----

querimientos del área y la localización relativa para cada función.^{(1), (2)}

Un primer paso en el diseño de una área para productos parenterales debe ser la definición de las necesidades. Por lo menos los siguientes aspectos deberán analizarse:

- Tipo de Línea de Producción: Proceso en lotes o proceso continuo.
- Diversidad de Líneas de Producto.
- Tamaño de Contenedor: Parenterales de pequeño y/o gran volumen.
- Necesidades de Control Ambiental.
- Características del Producto: Líquidos, polvos, emulsiones y suspensiones.

El área de llenado será la zona con el ambiente más controlado en la planta, y el sitio más crítico para la contaminación potencial del producto, es un punto lógico de partida para el diseño de una planta. Un análisis de los requerimientos de producción y la selección del equipo puede determinar el tamaño físico, forma y características del área de llenado. En el diseño la experiencia es invaluable para la determinación del espacio de trabajo y acceso requerido.

Deberán ser consideradas necesidades de espacio para -- filtros, gabinetes, herramientas y acceso de personal.

El diseño de la planta puede realizarse a partir del -- área de llenado hacia los caminos que sigue el contenedor, -- los tapones y el producto. Para minimizar la contaminación -- potencial éstos caminos deberán ser tan directos como sea -- posible, con un mínimo de manipuleo del material.

En la dirección del flujo del producto el diseño puede -- realizarse partiendo del llenado hacia la esterilización, -- inspección y acondicionamiento. El diseño en esta dirección

debe de proveer de zonas intermediarias para una producción en lotes.

Además del flujo de entrada de los contenedores y el -- flujo de salida del producto, el flujo del personal debe de tomarse en cuenta para el diseño del área.

Para cada área controlada deben ser provistos cuartos - de vestido, que para ser utilizados más efectivamente pue-- den agruparse varias áreas de llenado. Esto tiene la desven-- taja de requerir corredores de acceso estériles o limpios, - complicando así el flujo del producto.

Las áreas de llenado deben tener paredes, pisos, techos, uniones, etc. con acabados lisos y fáciles de limpiar. Las - tuberías, tabiques y columnas no deben estar expuestas.

Los acabados más comunes en paredes son tales como de -- concreto, mortero y hojas de papel-yeso. Cualquiera que sea el acabado elegido, no deberá presentarse descascaramiento- por humedad ni rupturas en las uniones por el movimiento ine- vitable de la construcción.

La selección de los materiales para el piso es un proble- ma difícil ya que los pisos deberán ser durables, difíciles- de agrietarse y fáciles de limpiar y sanitizar. Para obtener buenos resultados el piso debe ser de acuerdo a las caracte- rísticas del lugar y de su uso.

El concreto simple es la base ideal para un buen piso -- pero necesita de un recubrimiento por medio de selladores, - epóxido, uretano, vinil o PVC.

Para ayudar a la sanitización todas las uniones de la -- pared con el techo deben ser curvas con un radio de 1.5 a 2- pulgadas en las esquinas, lo cual ayuda a la limpieza y pre- viene las rupturas. Similarmente las uniones entre pared y - piso son curvas con un radio de aproximadamente 4 pulgadas.

Para obtener un ambiente controlado debe atenderse además otros detalles los cuales son necesarios en una área de producción y, aunque menores, estos detalles pueden crear puntos de entrada para la contaminación. Estos son:

a) Puertas tipo hospital las cuales no deben tener perillas, hendiduras que dificulten su limpieza y las ventanas - deberán estar montadas hacia el área limpia.

b) El sistema de iluminación deberá estar en el techo -- totalmente sellado.

c) Sistemas de comunicación como ventanas, teléfonos e - intercomunicadores deben estar sellados y ser fáciles de limpiar, evitando en lo posible contacto con ellos.

d) Exclusas para el paso de herramientas y muestras. El tamaño de la abertura es una función del exceso de aire-- suministrado al área. Para pequeñas aberturas la contaminación es prevenida por el flujo de aire producido por la presión positiva, mientras para aberturas mayores es necesario un sistema de dos puertas.

e) El acceso del personal a todas las áreas controladas deberá ser a través de cuartos de vestido. La entrada al área de vestido es normalmente a través de -- vestíbulos donde las puertas son cerradas o abiertas electricamente, ya que ambas no pueden estar abiertas simultaneamente; esto mantiene la diferencia de presión de aire necesaria para prevenir la entrada de contaminantes.

En el cuarto de vestido deberá haber lavabos que cuenten con controles automáticos o accionados por el pie para agua y jabón, eliminando el contacto de la mano con superficies contaminantes. Las manos son secadas por secadores - de aire caliente; aunque los secadores de manos comerciales

son frecuentemente usados, ellos pueden crear patrones de -- flujo no deseados y pueden recircular partículas en el aire. El control puede lograrse usando aire comprimido filtrado y caliente para reducir la contaminación particular. Los uniformes estériles son tomados de anaqueles. Al salir del área controlada los uniformes pueden ser descartados o colocados en lugares especiales para su reuso.

La Fig. 2 muestra un cuarto de vestido típico.

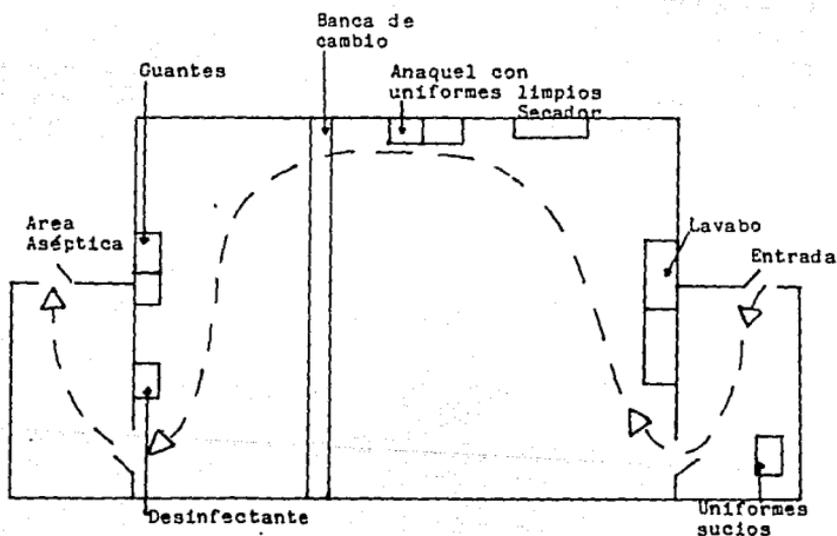


Fig. 2

VI. Limpieza de Areas de Servicio.

Antes de cualquier proceso el área debe ser limpiada. -- Esta operación de limpieza debe ser planeada con anteriori-- dad. Para eliminar o reducir la contaminación cruzada, el -- área de servicio es usualmente limpiada primero, luego el -- área limpia y por último el área estéril. Como regla general la secuencia de limpieza es del techo al piso.

Un área de servicio incluye oficinas, cuartos de descanso, almacenes, cuartos de soporte mecánico, gabinetes y área de acondicionamiento.

Los techos, pisos, paredes, puertas, difusores, etc. son limpiados usando detergentes, germicidas y agua haciendo uso de esponjas u otros materiales que no liberen partículas.

Las Areas Limpias son aquellos lugares en los cuales los contenedores primarios y el equipo de proceso son lavados y /o preparados para la esterilización y en donde las materias primas son mezacladas.

La limpieza de éstas áreas es similar a las áreas de servi-- cio sólo que es llevada acabo de una manera más estricta por ser una área controlada.

Las Areas Estériles a diferencia de las Areas Limpias -- no cuentan con sistemas de drenaje ya que son una fuente potencial de contaminación microbiana. Los líquidos son removidos con un equipo de vacío. La limpieza de éstas áreas es -- más estricta y comunmente se lleva a cabo mediante una sanitización.

En la Tabla III se indica la frecuencia de limpieza de -- las áreas.

TABLA III.

Area	Frecuencia	Lugar	Tipo de Limpieza
Area de Servicio.	Diaria	Oficinas, - áreas de descanso y gabinetes	De pisos, ventanas y paredes. Desechar basura. Limpieza de inodoros.
	Semanal	Oficinas, - Areas de descanso, almohadones y cuarteles mecánicos.	Sacudir mobiliario Lavado y pulido de piezas de acero inoxidable. Pisos, -to de sopor ^{te} ventanas y paredes
	Mensual	Oficinas y - Areas de gabinetes.	Puertas, teléfonos y persianas. Difusores y Extractores.
Area Limpia	Diario	Cuartos de - manufactura A. de Lavado A. de preparación de equipo.	Pisos, paredes, - puertas, ventanas, y lavabos. Desechar basura.
	Semanal	Cuartos de - Manufactura, A. de Lavado A. de preparación de equipo.	Piezas metálicas, Extractores y Difusores.
	Mensual	Cuartos de - Manufactura, Lavado y Preparación de equipo.	Partes de equipo - de seguridad contra incendios. Lavado y pulido de - superficies de acero inoxidable.
	Mensual (según se requiera)	Cuartos de - Manufactura, Lavado y Preparación de equipo.	Techos, lámparas y paredes.

TABLA III (Cont.)

Area	Frecuencia	Lugar	Tipo de Limpieza
Area Estéril	Diario	Air Lock Cuarto de - vestido y A. de llenado.	Piso y maquinaria Desecho de basura.
	Semanal	Air Lock Areas de ves tido y llena do.	Piso, lavado de ven tanás, mesas y lava bo.
	Mensual	Air Lock Areas de ves tido y llena do.	Lavado de paredes, - puertas, techos, - lámparas, sistemas de ventilación e in tercomunicadores. Desinfección de ga binetes.

C A P I T U L O I I

LAVADO DE CONTENEDORES

Un empaque estéril consiste de componentes de empaque primarios y secundarios. Los contenedores secundarios no están en contacto directo con el producto estéril. Los contenedores primarios sí, y están diseñados para proteger al producto de la pérdida de estabilidad y proveer un ambiente que minimice la descomposición química y física. Ejemplos de éstos son: ampollitas, viales, jeringas, tapones de hule o plástico, etc.

El lavado de los contenedores primarios es uno de los pasos más importantes en la contribución o en la disminución de materia particular, debemos tomar en cuenta que ésta puede ser generada desde la manufactura del contenedor, por lo que es necesario conocer las propiedades de los materiales de fabricación de los contenedores primarios.

a) Contenedores de vidrio.

Es el más importante para la confección de envases. Responde plenamente a las necesidades de conservación de todas las características del producto farmacéutico, ya sea en estado sólido o líquido. Los envases pueden ser de dos tipos: los obtenidos por moldeo y los obtenidos por estiramiento; - los primeros tienen una buena resistencia mecánica y su costo es relativamente bajo, pero son relativamente pesados. Los segundos son livianos, su fragilidad es mayor al igual que su costo, se destinan generalmente a soluciones inyectables y preparados liofilizados.

En la Tabla II-1 se resume los tipos de vidrios según la U.S.P.

TABLA II- 1

Tipo	Descripción	Composición	Tamaños	Usos Generales
I	Alta resistencia hidrolítica.	70% Sílice 10% Anhídrido Bórico. 5% Alúmina	Todos	Soluciones amortiguadas y no amortiguadas.
II	Vidrio Soda-Lime No soporta la esterilización repetida con autoclave y calor seco; y el tratamiento con detergentes calientes.	Sódico-cálcica y neutralización superficial con SO ₂ .	100 ó - menos	Soluciones amortiguadas - con pH por abajo de 7. Polvos, liofilizados y soluciones oleaginosas.
III	Vidrio sódico-cálcico. Menor resistencia química - que el tipo I.	Sílice 71% Alúmina 2% Oxido de Na y K menor al 13% Oxidos de Br y Mg abundantes s/tratamiento superficial.	Todos	Polvos secos Soluciones oleaginosas.
IV	NP(no parenteral)	Sódica-Cálcica.	Todos	Tabletas, soluciones orales, suspensiones y pomadas.

b) Tapones de Hule

Las formulaciones más comunes para tapones de hule consisten en elastómeros, agentes vulcanizantes, plastificantes, antioxidantes y otros compuestos. Durante la vulcanización algunos de estos ingredientes se unen a la cadena del elastómero mientras los demás permanecen dispersos en la matriz del hule y otros forman nuevos compuestos por reacción química.

Las variaciones en la formulación del hule, proceso de vulcanización, esterilización del producto, tiempo de almace

namiento del producto, tipo de producto parenteral y otros factores pueden afectar la liberación de los componentes del tapón hacia las soluciones. Estos componentes lixiviados -- pueden reaccionar con el producto y causar inestabilidad de la solución y/o la posibilidad de formar un producto tóxico.⁽³⁾

I. Lavado de Contenedores Primarios.

El equipo y los contenedores utilizados en el proceso de un producto estéril deberán ser escrupulosamente limpiados. Los contenedores se encuentran comunmente contaminados con polvo, fibras y películas químicas, las cuales pueden ser re movidas mediante un enjuague.⁽⁴⁾

Durante el acondicionamiento, transporte y manejo, el -- contenedor puede llegar a captar contaminación como:

- Partículas de cartón debidas al empaque, las cuales son difíciles de remover durante el lavado, ya que las más pesadas se adhieren a las paredes del contenedor y -- cuando éstas se humedecen no son expulsadas por la máquina lavadora.
- Astillas de vidrio generadas por el choque entre los -- mismos contenedores.

A. CONTENEDORES DE VIDRIO.

Aún cuando se han realizado numerosos estudios sobre la mejor manera o técnica de lavado no se ha encontrado la más efectiva. Sin embargo, el lavado ha sido desarrollado dentro de dos técnicas: El enjuague convencional con agua y Pretratamiento con agitación ultrasónica antes del enjuague. La agitación ultrasónica involucra el llenado del contenedor

--- con agua antes de ser sujeto a las ondas ultrasónicas.- Las ondas provocan la liberación de energía, que desprende a las partículas adheridas a la pared del contenedor, las cuales entonces son removidas por enjuague convencional.

El lavado con detergentes fue eliminado debido a que pue de dejar residuos.

Hay un gran número de máquinas lavadoras que realizan su función mediante una serie de lavados con agua y aire bajo presión; la secuencia de tiempos y la presión empleada en cada una de ellas, varía. Algunas unidades emplean vapor como parte del ciclo de lavado.

Algunos ejemplos de éstas máquinas lavadoras son: CIONI, Cozzoli, Bausch-Strobel, etc.

B. TAPONES DE HULE.

Los tapones son comunmente lavados por agitación mecánica en un tanque, empleando o no un detergente, seguido por una serie de enjuagues con agua previamente filtrada y un enjuague final con agua destilada, libre de pirógenos.

El detergente empleado debe ser cuidadosamente seleccionado para evitar residuos del mismo.

El tiempo de lavado y la temperatura del agua dependerán de las especificaciones desarrolladas para el tipo, tamaño y calidad del tapón.

Existen otros métodos (14) más sofisticados para el lavado de tapón, pero los objetivos de todos ellos son los mismos.

Generalmente los tapones requieren ser siliconizados para facilitar su inserción dentro del contenedor.

El siliconizado se realiza empleando aceite de silicón -

(Dow - Corning 360, grado médico), el cual se adiciona en pequeñas cantidades al bombo o bote que contiene a los tapones rotando lentamente para evitar la abrasión.

II. Calidad de Servicios.

Toda industria requiere de aire y agua como componentes esenciales de sus procesos. El agua tomada de la red municipal y el aire de la atmósfera están contaminados y sin la filtración son totalmente inadecuados en el grado de pureza requerido por el proceso.⁽¹¹⁾

El agua municipal nunca es lo suficientemente pura para cumplir los estándares de la industria farmacéutica; siempre contiene minerales, materia orgánica, sólidos, etc.⁽¹²⁾

el fabricante debe entonces conocer sus estándares para garantizar sus requerimientos de manufactura y, en consecuencia, ser capaz de especificar la eficiencia de la filtración.

El aire empleado en los procesos de manufactura es comúnmente utilizado como aire comprimido y, cualquiera que sea su función deberá ser limpio.

La instalación de un sistema de filtración que garantice los estándares ahorra dinero, ya que aún cuando en un principio representa un fuerte gasto para la compañía, si se compara con las pérdidas por productos rechazados por material particular éste resulta mínimo.

Debido a la importancia del empleo de filtros en las líneas de servicios, es necesario conocer algunos parámetros para su elección, los cuales pueden ser referidos al sistema y/o a las especificaciones del filtro.

Los filtros de membrana se encuentran en el mercado como discos y como cartuchos. La elección depende de la aplicación específica que se dará al mismo. Al seleccionar entre un filtro en forma de disco y uno de cartucho, es de fundamental importancia la velocidad del flujo por unidad de tiempo deseada

da para el fluido en cuestión, así como la diferencia de -- presión requerida, la temperatura, la compatibilidad química con el fluido, el tamaño de poro requerido y el área de filtración.

Medios de Filtración.

Todos los medios de filtración pertenecen a una de dos - clases: los de profundidad o los de tamiz. Las dos brindan - ventajas importantes, y las dos tienen determinadas limita- ciones.

A. FILTROS DE PROFUNDIDAD.

La filtración se produce principalmente dentro de las - profundidades de la matriz del filtro. Están constituidos - por fibras y partículas orientadas al azar, las que se han -- prensado, enrollado o unido de otra forma entre sí, forman- do una masa tortuosa de canales de flujo. Su estructura po- rosa no es regular ni definida, por lo que no es posible de- terminar su eficiencia de retención en términos absolutos. Los filtros de profundidad reciben, en cambio una capacidad nominal que indica simplemente el tamaño de partícula por -- sobre el cual un determinado porcentaje de todas las partí- culas será retenido.

Entre sus ventajas están su gran capacidad de retener im purezas en suspensión y por lo tanto su capacidad para pro- cesar fluidos muy contaminados por partículas. Además debido a la adsorción y a su gran área superficial, puede retener - un elevado porcentaje de contaminantes más pequeños que su - capacidad nominal.

Por el contrario, todo medio de filtración en profundi- dad tiende a desprender fragmentos del mismo medio en forma continua durante su vida útil de trabajo, además de retener un volumen relativamente elevado del producto.

B. FILTROS DE TAMIZ.

Retienen a las partículas en su superficie "tamizándolas". La retención es un fenómeno de superficie. Su estructura es rígida, uniforme y continua. El tamaño de los poros se predetermina para cada procesamiento.

Entre las ventajas de los filtros de tamiz, se incluyen las siguientes:

- Es un filtro absoluto cuya eficiencia no es afectada por las variaciones en la velocidad de flujo o diferencias de presión dentro de ciertos límites.
- Dado que los microorganismos más grandes que el tamaño de los poros no pueden penetrar en la matriz del filtro la reproducción de los mismos no constituye ningún problema.
- Debido a su área de superficie interna baja, absorben muy poco de una solución.
- Pueden ser controlados respecto a su integridad en el momento previo a la filtración, por su estructura porosa verdaderamente capilar.

Tanto los materiales gelatinosos como un fluido muy contaminado con partículas, los bloquearán con rapidez.

CALIDAD DE LA LINEA DE SERVICIOS.

Las líneas de servicios juegan también un papel importante dentro de la calidad del fluido, ya que pueden contribuir a recontaminar el fluido filtrado.

Generalmente se emplea en la industria farmacéutica Acero Inoxidable 316, el cual está compuesto de 18% de cromo, 8% de níquel, 0.08% de carbono y 2% de manganeso, proporcionándole las siguientes características:⁽¹³⁾

- Poco magnético.
- No se endurecen con tratamientos térmicos.
- Poca precipitación de carburos evitando la corrosión interna.

- Fáciles de soldar

Además de lo anterior éstas deberán ser fáciles de desensamblar para poder ser limpiadas y esterilizadas con vapor, de manera regular.

III. Parte Experimental.

I. Evaluación de Servicios y Eficiencia de Filtros.

a) AGUA DEIONIZADA.

Técnica:

- 1) Enjuagar un matraz de 250 ml, previamente lavado con agua libre de partículas.
- 2) Cubrir el matraz con papel aluminio enjuagado con agua libre de partículas.
- 3) Dejar drenar, durante mínimo 30 minutos el agua.
- 4) Efectuar el muestreo desechando los primeros 500 ml que salgan por el ducto.
- 5) Inspeccionar visualmente.

En caso de ser necesaria la identificación de partículas realizarla mediante la técnica descrita en el apéndice bajo "Identificación de partículas en solución".

Durante los primeros muestreos se pudo observar que el -

nivel de partículas en el agua era alto, por lo que se decidió identificarlas. Entre las partículas que aparecían con mayor frecuencia se encontraban fibras, puntos blancos, cristales opacos y translúcidos.

Algunos puntos blancos detectados en inspección visual, al ser observados al microscopio resultaron ser teflón y -- otras sales insolubles (Ver figuras fotográficas).

Por lo anterior se recomendó el reemplazo del filtro y se realizaron monitoreos periódicos con el objeto de determinar el tiempo de vida útil del filtro, el cual se observa en las gráficas 1 a 8, toman en cuenta el nivel de partículas por mililitro y el tiempo real de uso del servicio.

Interpretación de Resultados.

GRAFICA 1:

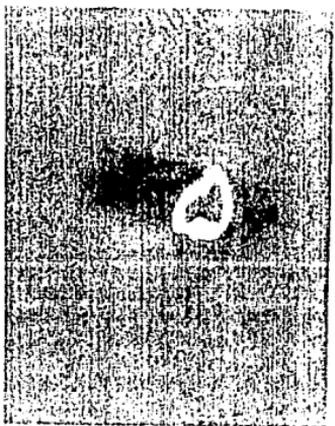
Como podemos observar, al efectuarse el primer reemplazo del filtro, la disminución de partículas es notable, aún cuando aumenta el número de partículas por mililitro esto se debe a que del cartucho se desprenden en un principio residuos de su fabricación. Posteriormente el nivel de partículas aumenta o disminuye manteniéndose en un nivel aceptable, esto durante un periodo de 30-40 días. Los puntos que se desvían de este comportamiento se presentan con un tipo de filtro diferente, ya que se efectuó una limpieza de las líneas de servicio y la máquina, incrementándose el nivel de partículas por arriba de lo aceptable.

GRAFICA 2:

El nivel inicial de partículas es bajo ya que el reemplazo de filtro ya se había efectuado, y permanece en un nivel aceptable en los siguientes muestreos.

Al utilizar otro tipo de filtro (tipo 3) se observa que éste se satura muy rápido, por lo que se decidió regresar al filtro tipo 2. El comportamiento que se observa posteriormente resulta un poco ilógico por los aumentos y disminuciones bruscas las cuales pueden deberse a que la máquina no se --

Partículas Encontradas en las Líneas de Servicio.
(AGUA DEIONIZADA)



Aumento 10X.

Partículas Encontradas en las Líneas de Servicio
(VAPOR)



Aumento 10X

haya utilizado en esos días, a la calidad del agua y a que no hubo un drenado suficiente al efectuarse el muestreo.

GRAFICA 3:

Debido a que se efectuó la limpieza de las líneas de servicio, el nivel de partículas es más alto, en el período en el que se utilizó el tipo de filtro 3. Y en general, el nivel de partículas es aceptable.

El período de reemplazo de filtro para esta máquina es de 50 a 60 días.

GRAFICA 4:

Débito al comportamiento que nos muestra esta gráfica se puede decir que el cambio de filtro puede no ser tan frecuente como en los casos anteriores, esto se debe a que el uso de la máquina y el gasto de agua no es tan alto, por lo que se recomienda el reemplazo del filtro cada 60 días.

Para poder determinar la cantidad de partículas aceptables para cada servicio es necesario establecer un límite, para ello se consideraron únicamente partículas visibles referidas al volumen muestreado o al tiempo en el que se realizó el muestreo.

Los volúmenes muestreados fueron variables (95 a 250 ml), y se consideró que el número máximo de partículas es de 3 por que, si se toma en cuenta el gasto por ciclo de lavado, el número de partículas resulta elevado.

Para poder estandarizar los resultados y con ello poder interpretarlos se decidió graficar en partículas/ml; y debido a que el volumen mínimo muestreado fue de 95 ml y el máximo de partículas permitidas es de 3, el límite de partículas por mililitro es de 0.03.

Se tomó el volumen mínimo porque al aumentar el número de partículas en un volumen pequeño si se toma en cuenta el gasto real de los servicios, la cantidad de partículas resulta muy alta.

Por otro lado, comparando los dos tipos de filtros utilizados en el servicio de agua deionizada, se puede observar - en las gráficas 1, 2 y 3 que el filtro tipo 3, para las condiciones bajo las cuales opera el servicio no es adecuado ya - que se satura rápidamente provocando caídas de presión; además de que presentó un rápido oscurecimiento, dando una mala apariencia.

GRAFICA 5:

De acuerdo a la tendencia que tiene el filtro 2/2 aparentemente se recomendaría un reemplazo del filtro a las 110 hr de uso, ya que el nivel de partículas es elevado; sin embargo, muestreos posteriores indican lo contrario, pues el nivel disminuye y se encuentra por debajo del nivel aceptable; por lo que el reemplazo pudiera llevarse a cabo entre las -- 350 y 400 hrs. de uso constante.

Para el filtro tipo 2/1 observamos que la tendencia es - la misma que para el filtro tipo 2/2, pero no se pudo obtener un mayor seguimiento ya que el reemplazo del filtro se llevo a cabo en muy pocas horas de uso, estando aún en buen estado el filtro.

GRAFICA 6:

En este caso se recomienda el cambio de filtro en un periodo entre 250 y 300 hr de uso. El alto nivel en un principio se debe a la limpieza realizada a la tubería. Posteriormente el comportamiento después de las 200 hr de uso a pesar de que aumenta y disminuye es casi la misma que para el filtro 2/1, sólo que la tendencia del nivel de partículas es -- menor.

GRAFICA 7:

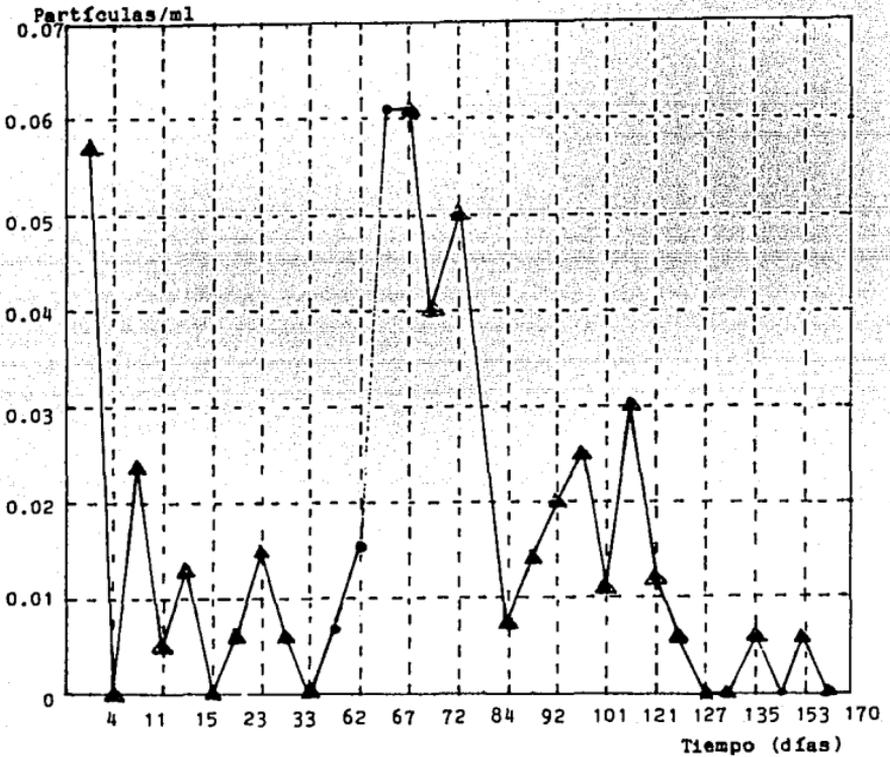
De ésta gráfica podemos decir que el tiempo en el cual - se hace necesario el cambio de filtro es entre las 420 y 450 hr para el filtro tipo 2/2. Por lo que respecta a los otros - filtros unicamente podemos observar que el reemplazo del fil - tro fue demasiado rápido, resultando innecesario, pues el ni - vel de partículas era muy bajo.

GRAFICA 8:

Para ésta gráfica el reemplazo deberá ser por encima de las 500 hr de uso, ya que aún cuando la gráfica no lo determine podemos observar que el nivel de partículas a las 100 - hr de uso es mínimo.

COZZOLI I

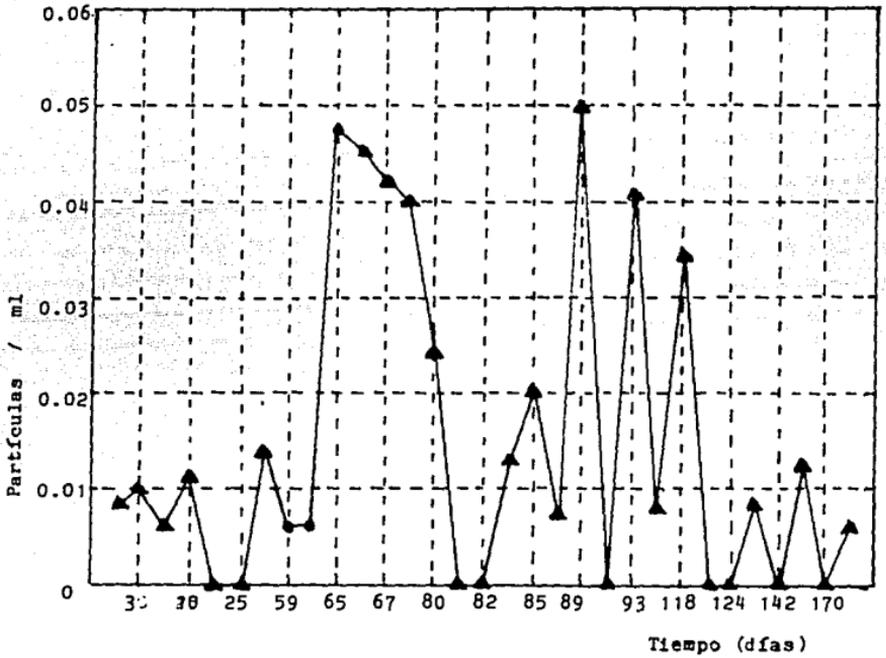
Servicio: AGUA DEIONIZADA



- ▲ FILTRO TIPO 2/1
- FILTRO TIPO 3
- ▲ FILTRO TIPO 2/2

COZZOLI II

Servicio: AGUA DEIONIZADA



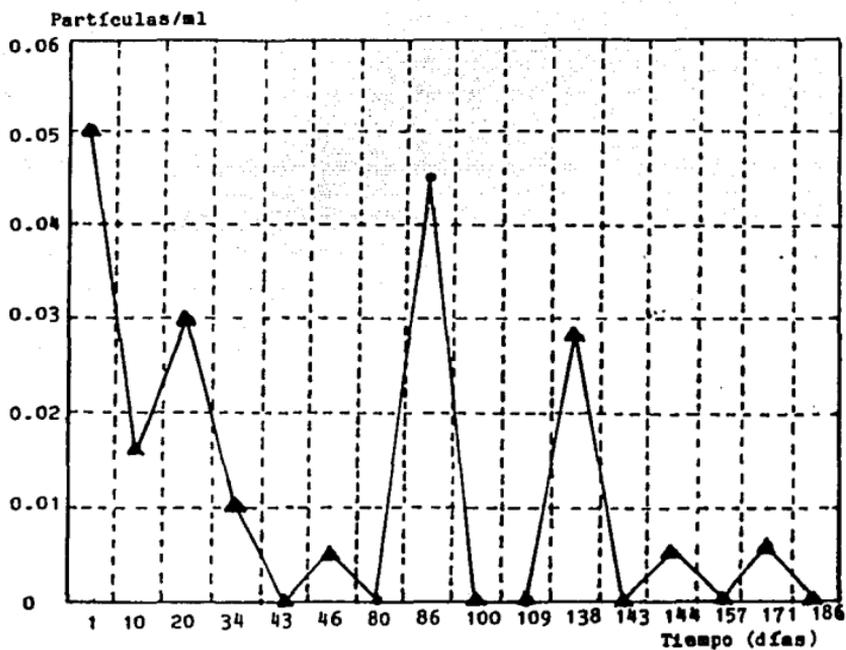
▲ FILTRO TIPO 2

● FILTRO TIPO 3

gráfica 3

CIONI

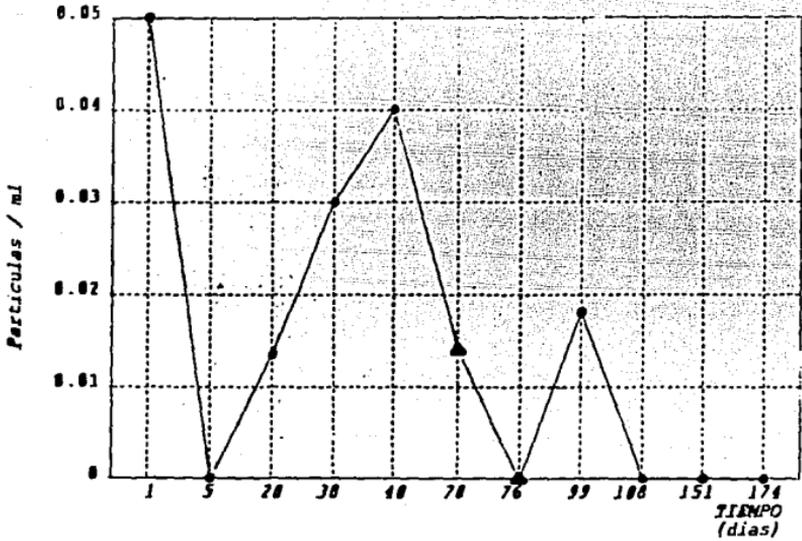
Servicio: AGUA DEIONIZADA



- ▲ FILTRO TIPO 2
- FILTRO TIPO 3

CAPSOLUT

Servicio: AGUA DEIONIZADA

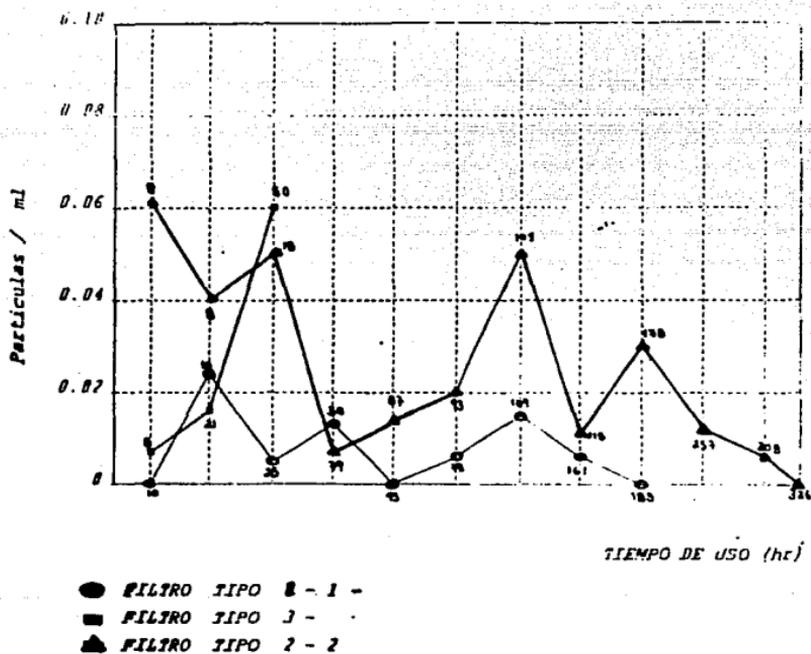


- ▲ FILTRO TIPO A
- FILTRO TIPO B

GRAFICA 5

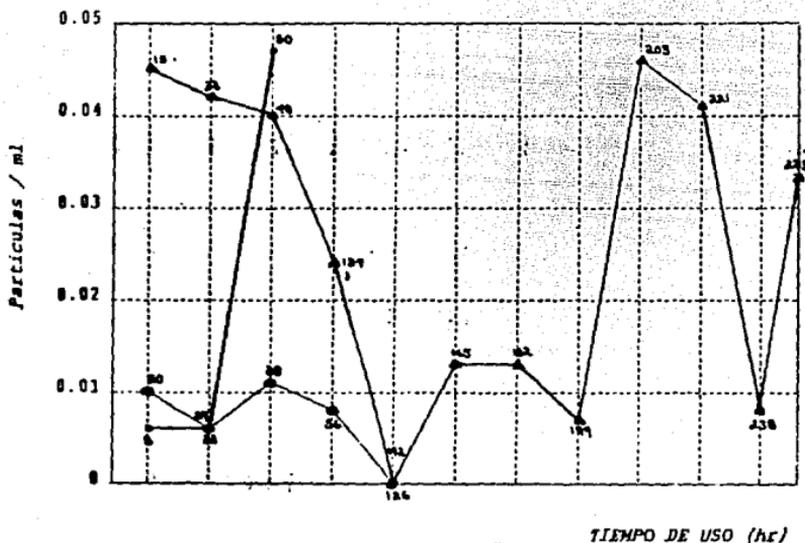
COZZOLI I

Servicio: AGUA DEIONIZADA



COZZOLI II

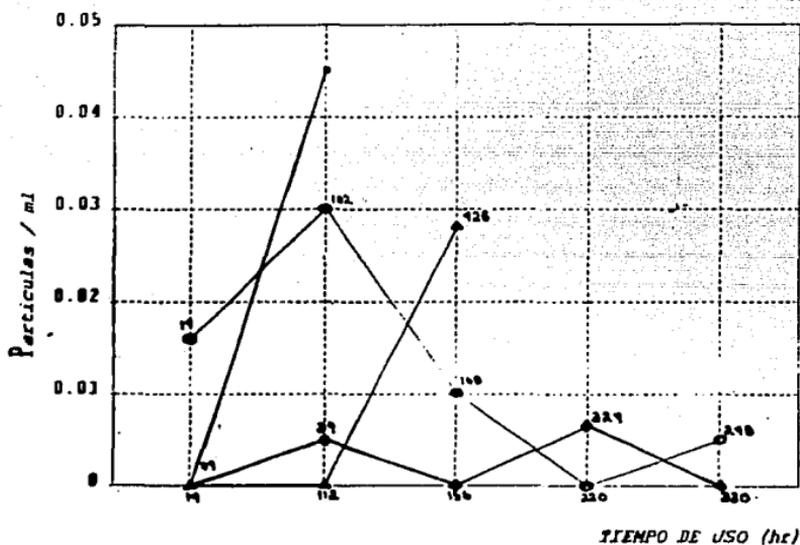
Servicio: AGUA DEIONIZADA



- TIPO DE FILTRO 2-1
- TIPO DE FILTRO 3
- ▲ TIPO DE FILTRO 2-2

CIONI

Servicio: AGUA DEIONIZADA

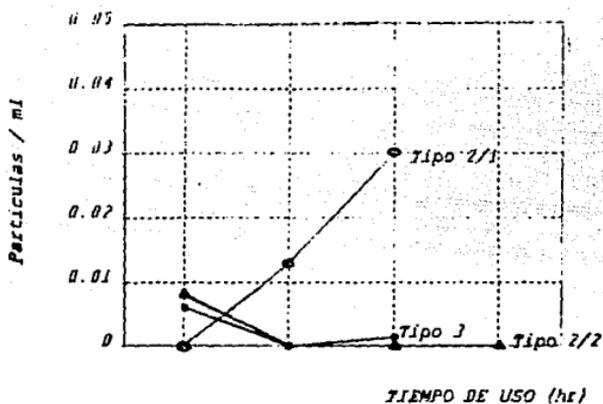


- TIPO DE FILTRO 2/1
- TIPO DE FILTRO 3
- ▲ TIPO DE FILTRO 2/2
- TIPO DE FILTRO 2/3

Grafica 8

CAPSOLITE

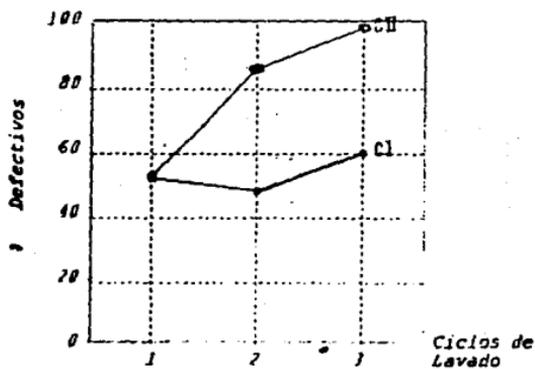
Servicio: AGUA DEIONIZADA



grafica 9

LAVADO DE FRASCO (2 ml) EN COZZOLI I Y II

(Con todos los servicios)



b) AIRE COMPRIMIDO Y VAPOR.

Técnica:

- 1) Enjuagar un matraz de 500 ml previamente lavado, con agua libre de partículas.
- 2) Adicionar un volumen fijo de agua libre de partículas.
- 3) Hacer burbujear el aire y/o vapor durante unos minutos.
- 4) Inspeccionar visualmente.

Para estos servicios los muestreos se realizaron en dos diferentes máquinas lavadoras: Cozzoli y CIONI, cuya descripción se hace en páginas posteriores.

COZZOLI:

Se efectuaron muestreos periódicos de aire y vapor encontrándose en estos, que los filtros proporcionaban una baja calidad del servicio, y no la requerida; estos es, que presentaban un alto nivel de partículas (fibras, sales, óxido, etc).

Con el objeto de ver como influyen los filtros en la eficiencia del lavado, se efectuaron las siguientes pruebas:

Se empleo para la prueba frasco de 2 ml (sucio); y dos máquinas diferentes pero del mismo tipo: Cozzoli I (CI) y Cozzoli II (CII).

El ciclo del que constan las máquinas es:

- 1) Vapor
- 2) Agua deionizada
- 3) Agua deionizada

4) Aire comprimido

5) Aire comprimido

El frasco fue sometido a 1,2 y 3 ciclos de lavado con el objeto de ver el número de ciclos que proporciona un mejor lavado y para poder observar, si alguno de los servicios contribuye en el incremento de defectivos durante el lavado.

Los resultados pueden observarse en la gráfica 9. Como podemos observar, para la máquina CII el ciclo en el cual se obtiene un menor número de defectivos es el primero, mientras que para la CI es el segundo.

En el tercer ciclo se observa un aumento considerable en el porcentaje de defectivos con respecto al primer ciclo por lo que se puede pensar que alguno de los servicios empleados contribuye en éste incremento.

Por lo anterior, se investigó cual de los servicios contribuía en éste aumento, para lo cual se realizaron lavados en los cuales se suprimió momentáneamente alguno de los servicios.

Los resultados se muestran en las gráficas 10 y 11. De la gráfica 10 podemos observar que al eliminar el servicio de aire comprimido el porcentaje de defectivos disminuye para el tercer ciclo, en ambas máquinas, por lo que éste servicio sí influye en el porcentaje de defectivos.

En la gráfica 11, observamos que el número de ciclos recomendados es de 2, porque tiende a disminuir el porcentaje de defectivos en ambas máquinas y hay un incremento para el tercer ciclo, posiblemente debido a la presencia del aire -- comprimido.

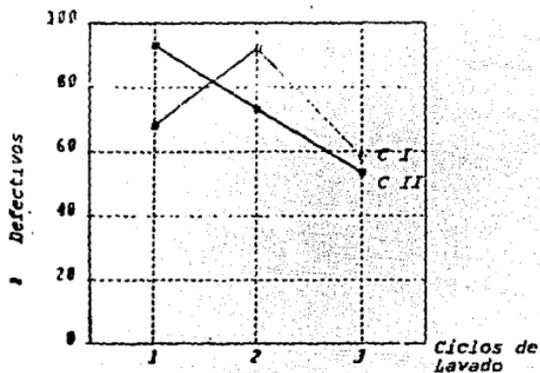
Aún cuando el vapor contribuye en el aumento del número de defectivos, su influencia no es tan crítica como la del aire comprimido.

Para visualizar de una mejor manera los resultados ante-

grafica 10

LAVADO SIN AIRE COMPRIMIDO

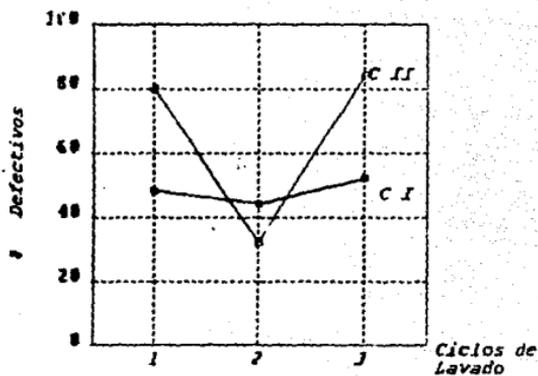
Prasco 2 ml



grafica 11

LAVADO SIN VAPOR

Prasco 2 ml



riores se realizó un lavado empleando frasco "limpio" (previamente inspeccionado y enjuagado con agua libre de partículas) con cada uno de los servicios, individualmente.

La gráfica 12 muestra los resultados de esta prueba, y en ella podemos observar que el aire comprimido aumenta en gran medida el número de defectivos.

Por otra parte se observa que, aún cuando el filtro de agua funciona adecuadamente, el porcentaje de defectivos puede deberse a otros factores ajenos a este servicio, tales como la eficiencia de la máquina, el contenedor, etc.

Cuando se emplea vapor se observa un incremento de defectivos.

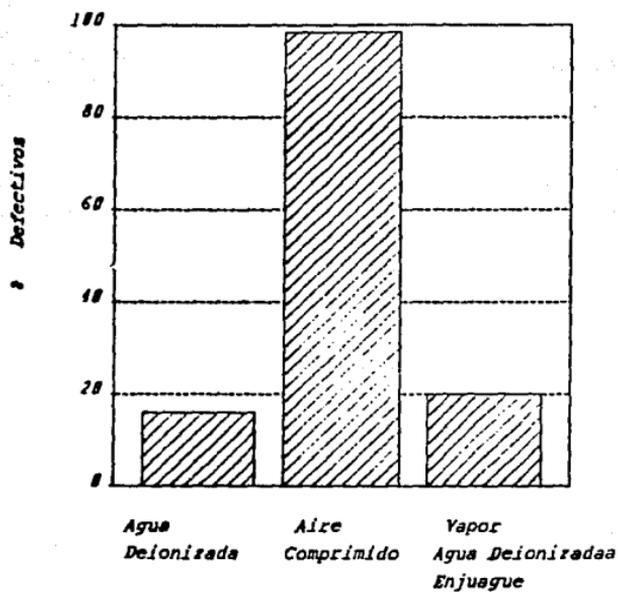
De acuerdo a los resultados anteriores se decidió eliminar el aire comprimido ya que el diseño de las máquinas así lo permite. En la gráfica 13 se observa la disminución de defectivos al suprimir este servicio.

Por contar únicamente con vapor y agua deionizada en las máquinas lavadoras, se decidió mejorar la calidad del vapor, ya que éste contenía una gran cantidad de partículas llegando a presentar turbidez en la mayoría de los monitoresos.

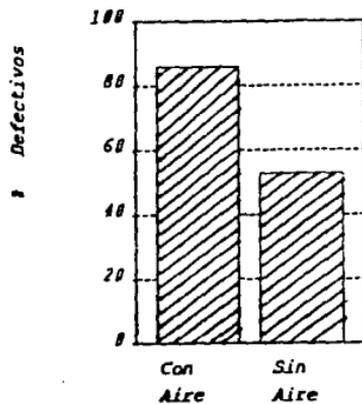
Se observaron al microscopio las partículas presentes en el vapor, encontrándose sales, fibras blancas, óxido y partículas blancas. Estas partículas blancas resultaron ser de teflón y el óxido provenía de la tubería, por lo que se decidió hacer limpieza en las líneas.

Por otra parte, se realizaron monitoreos antes y después del filtro observándose que después del filtro había una mayor cantidad de partículas, por lo que el filtro fue reemplazado.

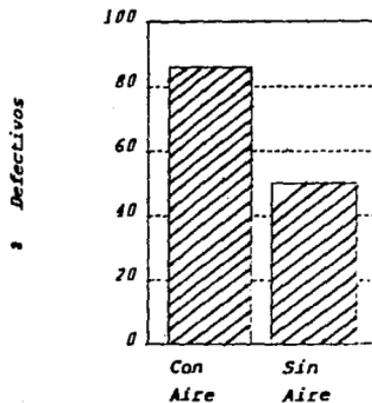
Se monitoreo el vapor para ver el efecto que había tenido lo anteriormente descrito, encontrándose que aún presentaba partículas blancas. Se pensó que el origen de éstas podía ser la manguera teflonizada, la cual conecta la tubería con el pistón de la máquina, por ello se efectuaron muestreos -

Lavado de Frasco 2 ml

COSSOLI I
LAVADO DE AMPOLLETA 3 ml



COSSOLI II
LAVADO DE FRASCO 8 ml



antes y después de la manguera, teniendo como resultado que los realizados antes de la manguera no contenían puntos blancos, y sí influía la manguera en la aparición de estos puntos. Los resultados de esta prueba se muestran en la Tabla II-2.

TABLA II - 2

Día	Lugar de Muestreo	Resultado	Observaciones
1	Agujas de la máquina lavadora	Pelusas ++++ P.B. ++++ Turbidez: SI	Antes del reemplazo y limpieza de la línea de servicio.
4	Antes del Filtro.	Pelusas +++ P.B. ++ Turbidez: NO	Antes del reemplazo y limpieza de la línea de servicio.
4	Después del filtro	Pelusas +++ P.B. ++++ Turbidez: SI	Antes del reemplazo y limpieza de la línea de servicio.
5	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas ++ P.B. +++ Turbidez: NO	Después del reemplazo del filtro y limpieza de la línea de servicio.
5	Antes de la manguera.	Pelusas - P.B. + Turbidez: NO	Después del reemplazo del filtro y limpieza de la línea.
5	Después de la manguera.	Pelusas ++ P.B. ++ Turbidez: NO	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.
8	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas + P.B. ++ Turbidez: NO	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.
17	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas + P.B. ++ Turbidez: NO	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.

TABLA II - 2

Día	Lugar de Muestreo	Resultado	Observaciones
27	Agujas de la máquina lavadora	Pelusas + P.B. ++ Turbidez: NO	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.
37	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas + P.B. ++ Turbidez: NO	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.
42	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas ++ P.B. ++ Turbidez: NO	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.
50	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas ++ P.B. ++ Turbidez: LIGERA	Después del reemplazo de filtro y limpieza de la línea.
61	Agujas de la máquina lavadora.	Pelusas ++++ P.B. ++++ Turbidez: SI	Después del reemplazo de filtro y limpieza

P.B. = Puntos Blancos

Por lo anteriormente descrito se recomienda una limpieza de la línea y del filtro cada dos meses.

ACIONI:

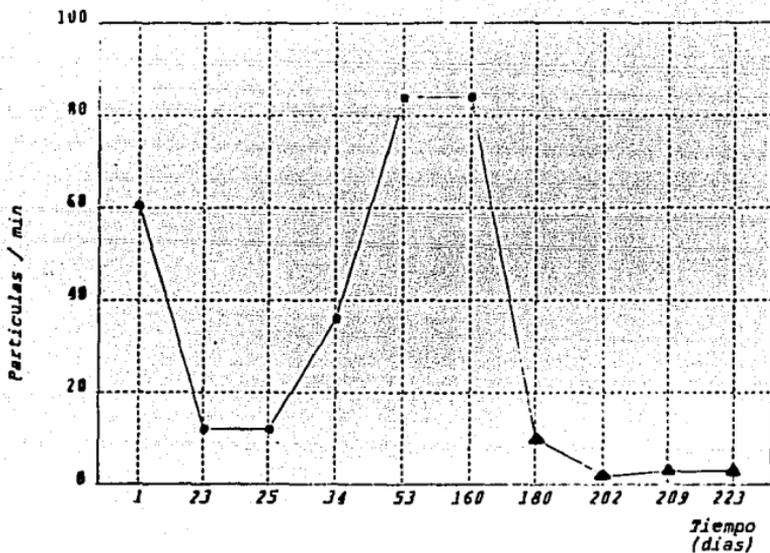
Al igual que en la máquina Cozzoli se realizaron muestras de aire, los cuales mostraban una mala calidad en el servicio. Debido a las características de la máquina, éste servicio no se pudo eliminar (Filtro tipo 5).

Se buscó otro filtro, con el cual se obtuvo una mejor calidad en el servicio, esto se muestra en la gráfica 14 y 15. (Filtro tipo 6).

La eficacia del vapor se evaluó mediante el lavado de am

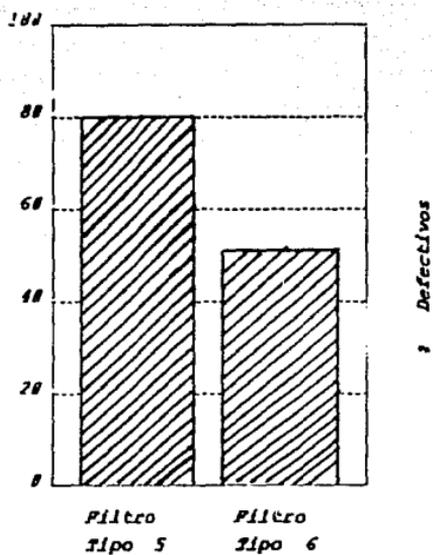
CION]

Servicio: AIRE COMPRIMIDO



■ FILTRO TIPO A
 ▲ Filtro TIPO B
 ○ FILTRO TIPO C

Máquina Lavadora CIONI
Lavado de Ampolleta 3 ml



polletas.

PROCEDIMIENTO

- 1) Se muestrearon ampollitas lavadas con un ciclo normal de lavado, que consta de:
 - Vapor
 - Agua caliente
 - Agua deionizada
 - Agua deionizada
 - Agua deionizada
 - Aire comprimido
 - Aire comprimido
 - Aire comprimido
- 2) Se muestreo un igual número de ampollitas en las cuales se suprimió la inyección del vapor.
- 3) La mitad de las ampollitas muestreadas en ambos casos se lavan con agua libre de partículas, y esta agua es filtrada a vacío en una membrana de contraste para -- ser observada microscópicamente.
- 4) La otra mitad de ampollitas es tratada de la misma -- manera que en el paso 3, pero la filtración se hace -- sobre una membrana blanca.
- 5) Observación y conteo microscópico.

RESULTADOS:

La Tabla II - 3 muestra los resultados. Como podemos observar el número de partículas encontradas en ampollitas lavadas sin vapor en los dos tipos de membranas, fue mayor que en las muestreadas las cuales sí fueron lavadas con vapor.

En la membrana negra ésta diferencia no es tan notable como en la membrana blanca.

También podemos observar que el número de puntos se reduce notablemente en las muestras con vapor lo que nos indica que el ciclo de vapor contribuye a la disminución de partículas.

TABLA II - 3

Muestreo	Vidrios	Puntos	Fibras	Otros	Total	Observaciones
s/vapor	2	135	8	9	154	Memb. Blanca
c/vapor	2	73	2	3	80	Memb. Blanca
s/vapor	10	31	15	4	60	Memb. negra
c/vapor	20	7	20	6	53	Memb. negra

Objetivo: 10 x

CARACTERISTICAS DE FILTROS.

Estas se resumen en la siguiente tabla II - 4

Tipo de Filtro.	Aplicaciones	Materiales de construcción	Características de Operación
1 (Vapor)	Fluidos ca-- lientes	Acero Inoxida- ble compacto y poroso	Long. cartucho: 9.75 in Diámetro: 4 in Area de filtración: 1ft ² Tamaño de poro: 3 μ m Temp. máx.: 375°C Presión máx.: 125 psi
2 (A.D.)	Prefiltra-- ción de di- solventes y agua.	Polisulfona Polipropileno	Long. cartucho: 25 cm Diámetro: 6.9 cm Tamaño de poro: 10 μ m 75 psi a 68 °F 40 psi a 150 °F
3 (A.D.)	En parentera- les LVP y SVP, agua.	Polipropileno	Long. cartucho: 26.4 cm Diámetro: 7 cm Area de filtración: Tamaño de poro: 10 μ m Tem. máx.: 90°C. Presión máx.: 70 psi.
4 (A.D.)	Filtración de gases y - líquidos	Polipropileno	Long. cartucho: 25.4cm Area de filtración: 0.50 m ² Tamaño de poro: 3.2 μ m Temp. máx.: 80°C 4 Bar Dif. Presión máx. 5 bar a 21 °C 4 bar a 80 °C
5 (aire)	Remoción de partículas y Esteriliza-- ción de aire nitrógeno, a gua y solucio- nes.	Polisulfona Policarbonato Polipropileno	Long. cartucho: 17.2cm Diámetro: 6.2 cm Tam. de poro: 0.2 μ m A. de filtración: 1290cm ² Temp. máx. : 100 °C Pres. línea máx.: 3.5kg/cm ² Vel. flujo: 15 cfm a 5 psi.

TABLA II - 4 (Cont.)

Tipo de Filtro	Aplicaciones	Materiales de construcción	Características de Operación
6 (aire)	Filtración de aire presurizado, gases, venteo de tanques de almacenamiento.	Fluoruro de Polivinilideno - modificado y polipropileno	Long. cartucho: 13.3 cm Diámetro: 5.6 cm A. filtrac.: 0.22 m ² Tam. de poro: 0.2 μm Temp. máx. 140 °C Dif. Presión máx.: 4.1 bar a 80 °C

AIRE COMPRIMIDO EN CIONI (cont.)

En muchas ocasiones no es suficiente un sistema de filtración adecuado, ya que factores externos a éste pueden alterar la calidad del servicio, como es el caso de una válvula selenoide que a pesar de estar construida por acero inoxidable, afectó la calidad del aire comprimido. Esto se detectó al monitorear la eficiencia de la máquina en el lavado, observándose que las ampollitas presentaban puntos metálicos.

Para averiguar de que servicio provenían estas partículas se muestrearon ampollitas para cada estación de lavado y los resultados fueron los siguientes:

Estación	Resultado
Vapor	Ausencia de puntos metálicos
Agua caliente	Ausencia de puntos metálicos
Agua deionizada 1	Ausencia de puntos metálicos
Agua deionizada 2	Ausencia de puntos metálicos
Agua deionizada 3	Ausencia de puntos metálicos
Aire comprimido 1	2 ampollitas presentaron puntos metálicos.
Aire comprimido 2	Todas las ampollitas presentaron puntos metálicos.
Aire comprimido 3	Todas las ampollitas presentaron puntos metálicos.

En base a estos resultados se muestreo el aire en diferentes puntos, los resultados son los siguientes:

Puntos de Muestreo	Resultados
Antes del filtro	Ausencia de puntos metálicos
Después del filtro	Ausencia de puntos metálicos
Antes de la válvula	Ausencia de puntos metálicos
Después de la válvula	Presencia de puntos metálicos

La acción correctiva fue entonces el reemplazo de la válvula, demostrándose, además la importancia de los monitoreos periódicos de los servicios.

II. Lavado de Contenedores

A. Diseño de Máquinas Lavadoras.

Uno de los métodos más populares en el lavado de ampolletas, viales y contenedores similares, es el uso de un sistema estacionario equipado con agujas de acero inoxidable que se encuentran fijas en una placa; a través de la cual ciclos alternados de aire, vapor o agua son forzados bajo presión - a entrar en los contenedores invertidos, los cuales están sotenidos por un portaviales, que los mantiene a una distancia fija de las agujas.⁽²⁾

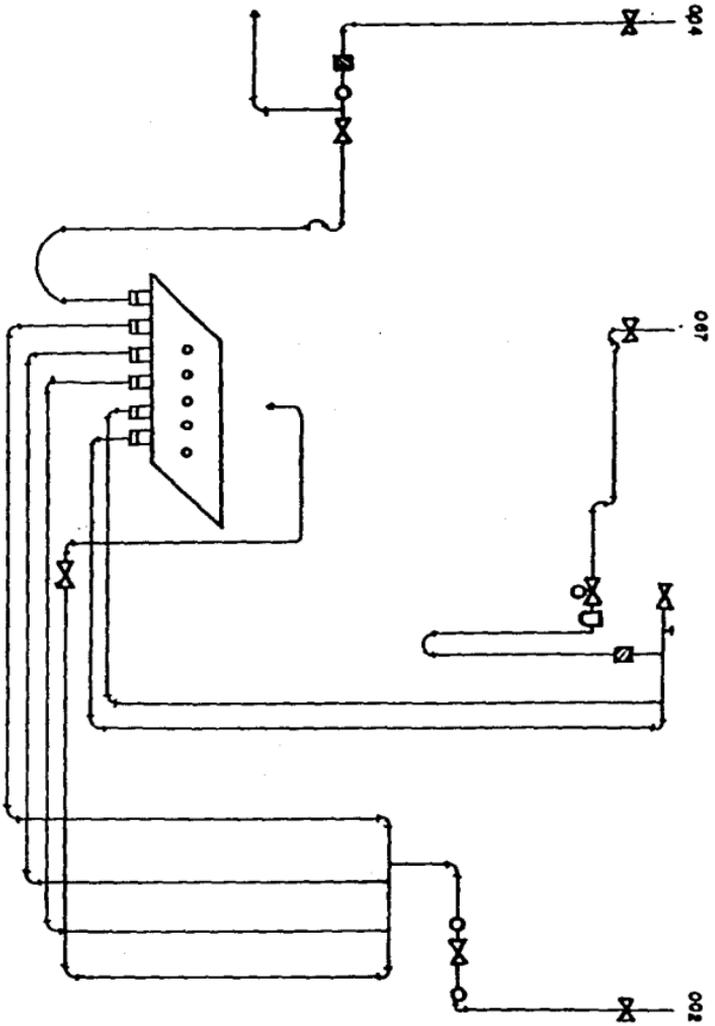
Estas son empleadas para lavar una amplia variedad de tamaños y tipos de contenedores, ya que las placas son intercambiables. Ejemplo de éste tipo de máquinas semiautomáticas es la Cozzoli GW1220. Fig. II-1 y II-2.

Otros sistemas que están siendo utilizados actualmente - por tener velocidades de lavado relativamente altas son las máquinas lavadoras rotatorias, en las que los contenedores - son invertidos en el frente de la máquina y son llenados a - través de una serie de enjuagues (estaciones de lavado) en - una rotación.

Para ampolletas o contenedores con bocas pequeñas que no permiten el drenado del agua, el tratamiento final es usul--mente una inyección de aire filtrado para eliminar el agua - remanente.

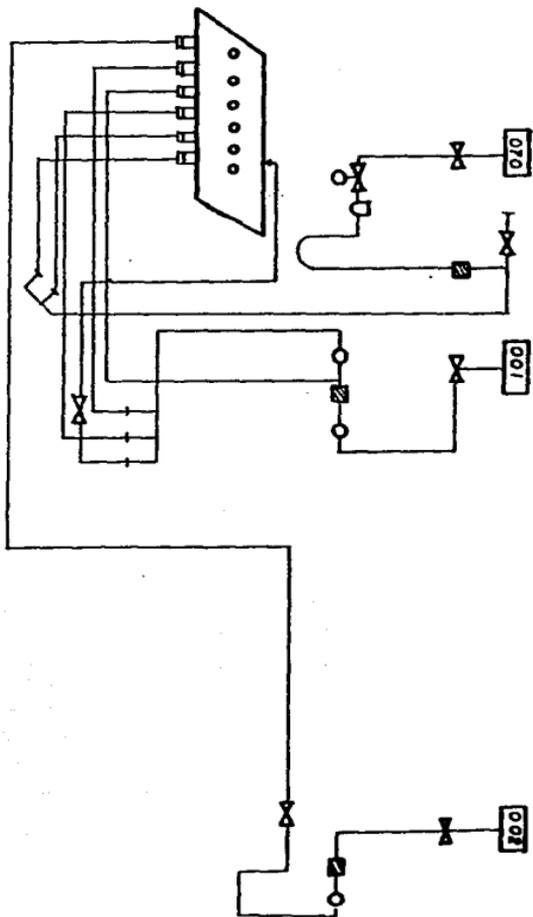
Una de las ventajas que tienen éstas máquinas sobre los sistemas semiautomáticos es que descargan el contenedor limpio del lado opuesto a su alimentación.

Fig. II - 1



TOMA	SERVICIO	DEBUCO:	MAQUINA
002	AGUA DEIONIZADA	ESCALA II:20	LAVADORA
004	VAPOR LIMPIO	ACOT: CM S.	COZZOLI II
007	AIRE COMPRIM.		

FIG. II-2



TOMA	SERVICIO	DEBIDO:	MAQUINA
001	AGUA DEIONIZADA	ESCALA: 1:20	LAVADORA
002	VAPOR LIMPIO	ACOT: 1 CM 3	COZZOLI I
070	AIRE COND. FRIO		

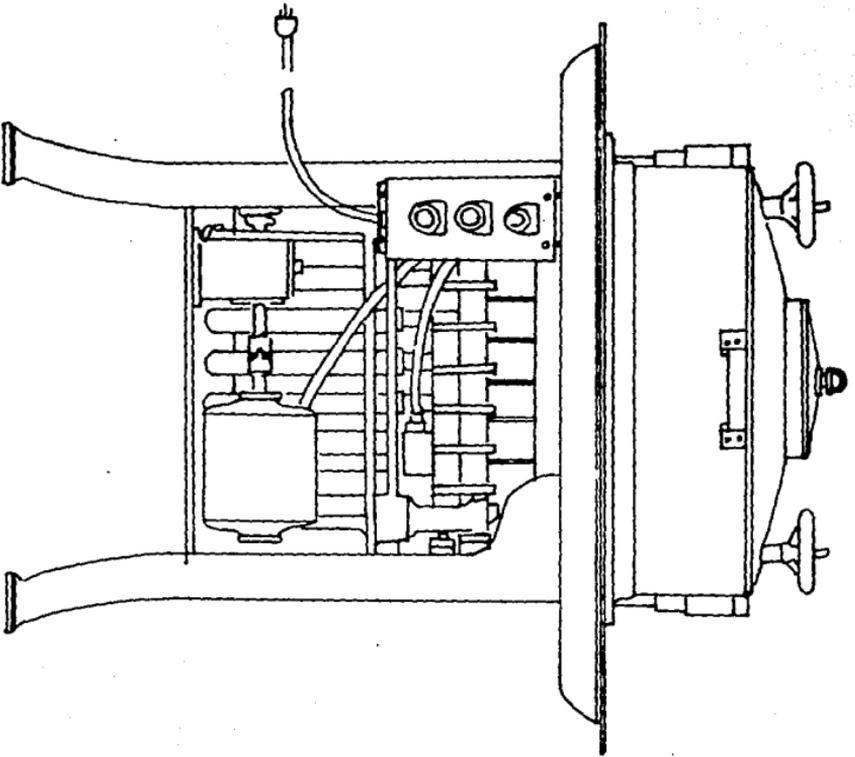


FIG. II-2 MAQUINA JAWADARA COZZOLI

Ejemplo de este tipo de sistemas son las máquinas lavadoras CIONI (Fig. II- 3 y II - 4).

Algunas máquinas de este tipo tienen integrado un sistema de ultrasonido, el cual ayuda a la remoción de partículas de las paredes del contenedor. Ejemplo de estas máquinas es la máquina Bausch-Strobel Zeich RR 3.15-271. (fig. II-5)

Para el lavado de los componentes de hule como es el caso de tapones han sido utilizadas lavadoras de ropa, sin embargo hay dos problemas asociados con éstas y son: 1) que utilizan un sistema de tambor rotatorio que produce abrasión en el hule, resultando una excesiva formación de partículas y - 2) el drenado por gravedad en el fondo de las lavadoras fuerza al líquido que contienen polvo, a drenarse a través del tapón limpio, al final de cada lavado.

La lavadora CAPSOLUT (fig. II-6) ha eliminado estos problemas ya que la gitación se hace a través de aire filtrado.

Las partículas son removidas por sobreflujo a través de un sistema de drenado en la parte superior del tanque, mientras el agua limpia entra por la parte inferior del mismo. Esto previene la contaminación de los tapones limpios por el drenado de agua sucia.

La Capsolut no tiene un sistema de control lo cual puede traer problemas en la reproducibilidad del lavado

B. Factores que influyen en el lavado.

1) Calidad de los servicios (Ver evaluación de Servicios y eficiencia de filtros).

2) Preparación del contenedor antes del lavado.

Para lograr un mejor lavado se recomienda que los contenedores sean previamente aspirados o soploteados (ver tabla II-5).

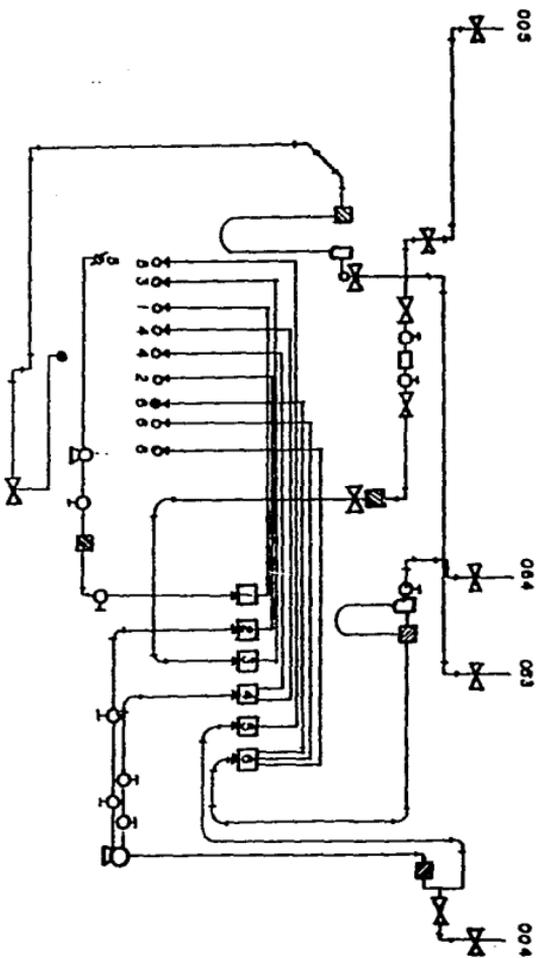


Fig. II - 3

TOMA:	SERVICIO:	DIBUJO:	MAQUINA
004	AGUA DEINIZADA	ESCALA A: 1:20	LAVADORA
005	VAPOR LIMPIO	ACOTACIONES	CIONES I.
003, 004	AIRE COMPRESIONADO		

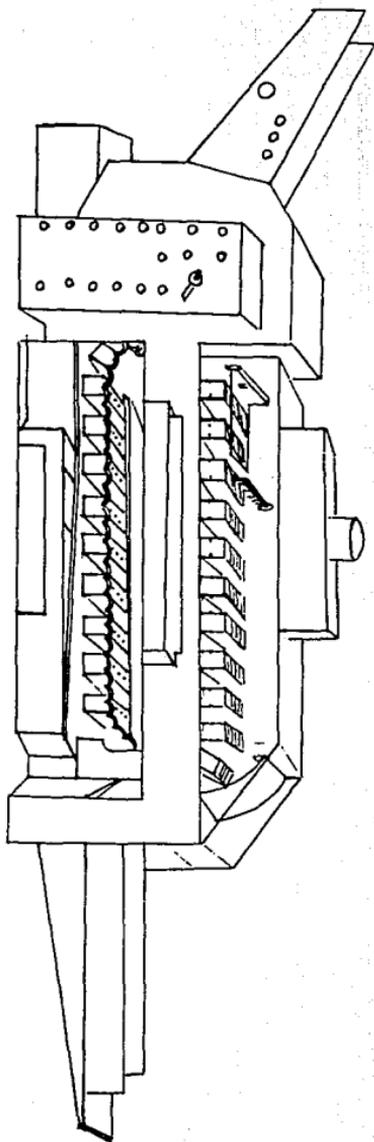


FIG. II-4 Máquina Lavadora Cioni

210 WATER VIA M/21 0.5 BAR

CLEANING PROGRAMME AIRU 5000

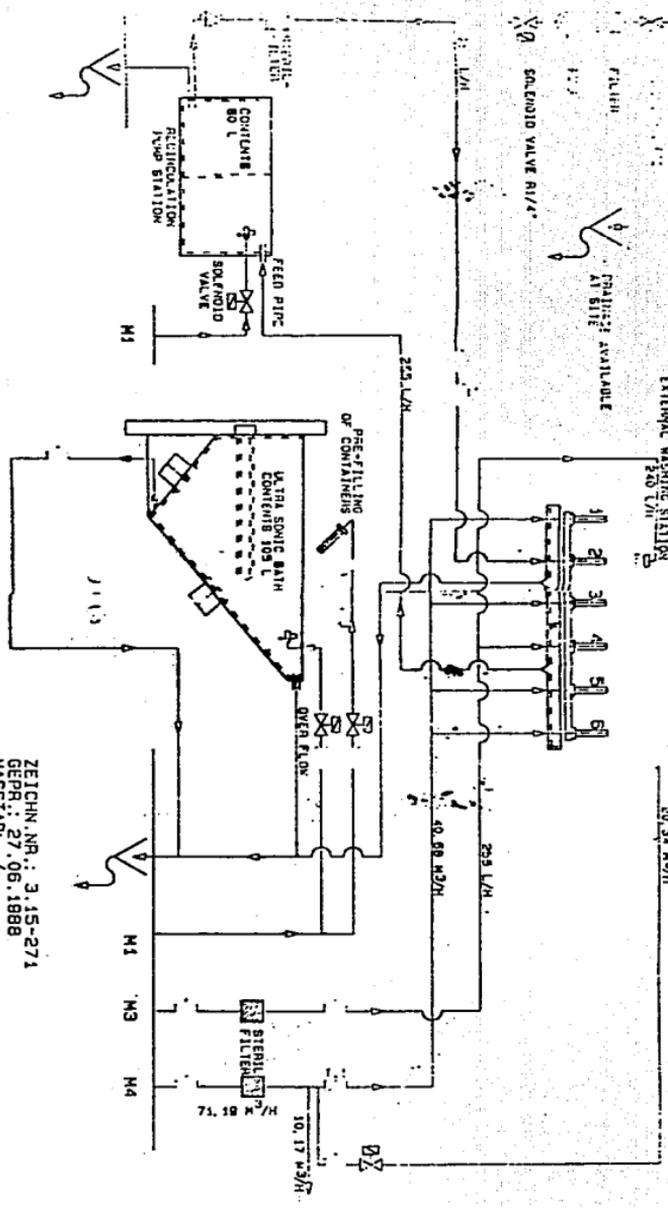
EXTERNAL WASHING STATION
200 L/M

20.34 M³/H

FILTER

TRAINING AVAILABLE
AT SITE

SCHEMATIC VALVE R1/4"



- M1 = TAP-WATER
- M2 = WATER FROM UST
- M3 = DESSTI-WATER
- M4 = AIR

Fig. II - 5

ZEICHN. NR.: 3.15-271
 GEPR.: 27.06.1988
 MASSSTAB: ..

BRUSCH-STROBEL
 MASCHINENBAU
 PROJEKT: WILHOLM REX

POSTFACH 36
 D 7174 ILSDORF/WEIMT.
 TEL.: 07804 - 701-0
 TELEFAX 4884 4884 X 0

BRUSCH-STROBEL
 MASCHINENBAU
 PROJEKT: WILHOLM REX

POSTFACH 36
 D 7174 ILSDORF/WEIMT.
 TEL.: 07804 - 701-0
 TELEFAX 4884 4884 X 0

BRUCHSTROBEL
 MASCHINENBAU
 PROJEKT: WILHOLM REX

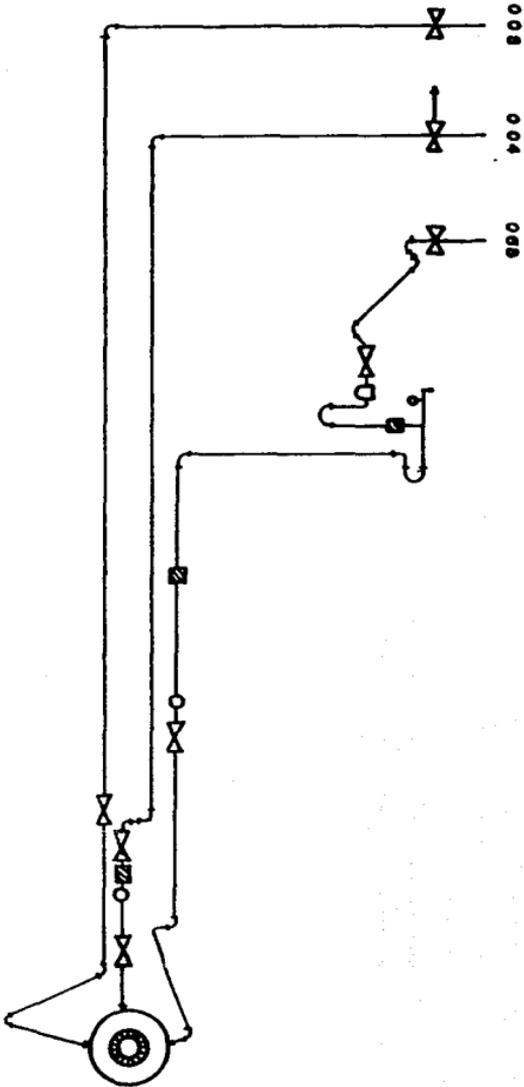


FIG. II - 6

TOMA	SERVICIO	DIBUJO:	TITULO:
004	AGUA DEIONIZAD	ESCALA 1:20	MAQUINA LAVADORA
008	VAPOR		CAPSO.UT.
003	AIRE COMPRESO	ACOTACION: CHS	

3) Calidad del Contenedor.

El proceso de manufactura y la limpieza final de los con
tenedores influyen de manera significativa en los rendimien
tos. Esto lo podemos ver para ampollita de diferente provee
dor (ver gráfica 27).

4) Empleo de Ultrasonido.

El empleo de ultrasonido reduce la carga particular en -
los contenedores lo cual se puede ver en la gráfica 28, que_
además nos indica que 2 ciclos de ultrasonido son más efecti
vos. El recambio de agua de la tina de ultrasonido es impor
tante porque repercute en la efectividad del ultrasonido. Es
por esto que a un determinado número de piezas se cambio el_
agua de la tina de ultrasonido como se muestra en la gráfica
29. Para máquinas automáticas (rotatorias) se determina que
el cambio de agua deberá ser a las 42 000 piezas (6 charolas)
mientras que para máquinas semiautomáticas deberá ser a las_
2 500 piezas (3 charolas), ya que la capacidad de la tina
es menor (20lt).

5) Buenas Prácticas de Manufactura (BMP's)

Posteriormente se dará una explicación más detallada -
de las BMP's en el proceso de lavado.

En el proceso de descarga del contenedor limpio la mani
pulación por parte del operador puede influir en la reconta
minación, como se observa en una prueba realizada con dos o-
peradoras. Ver Tabla II-6.

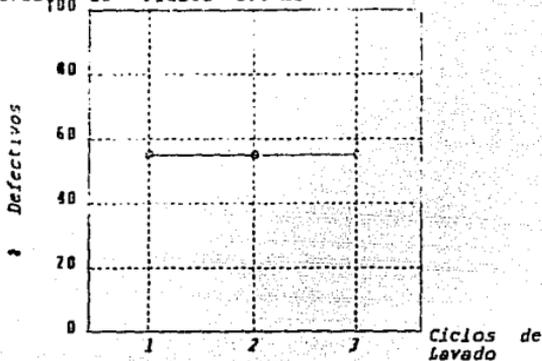
C. Determinaciones de los ciclos de lavado para Máquinas lavadoras semiautomáticas.

En éste tipo de máquinas lavadoras se puede repetir el_
ciclo de lavado cuantas veces se desee sin la necesidad de_
descargar y cargar nuevamente el contenedor, con el objeto de
lograr el mejor lavado. Es por esto, que se realizaron prue
bas de lavado con 1,2 y 3 ciclos en 2 máquinas lavadoras del

grafica 16

COZZOLI I

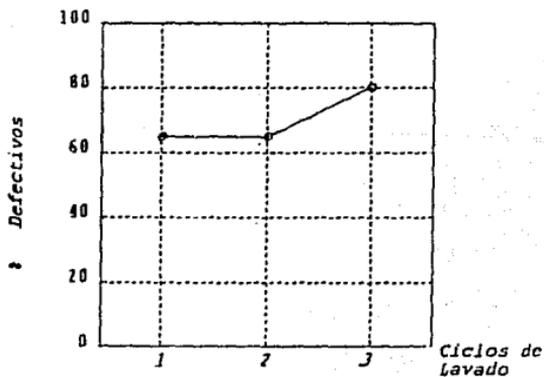
Lavado de Frasco 100 ml



grafica 17

COZZOLI I

Lavado de Frasco 10 ml

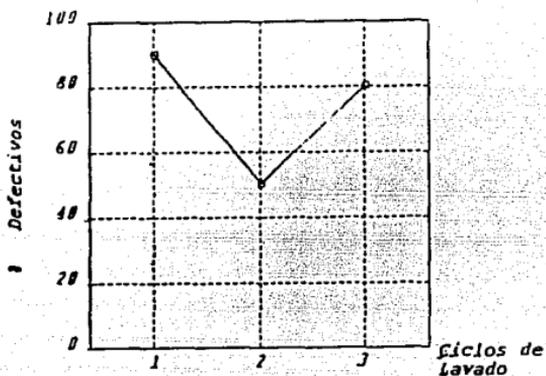


COZTOL 11

grafica 18

lavado de Frasco 100 ml

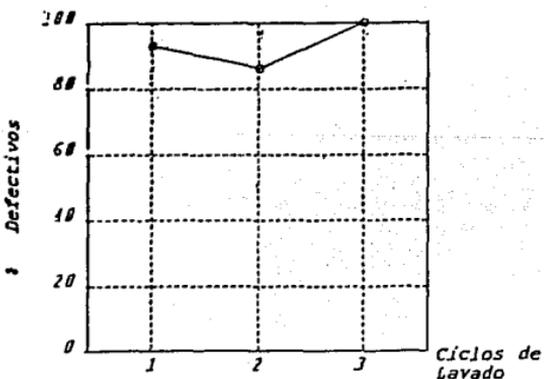
Con todos los Servicios



grafica 19

COZTOL 1

lavado de Ampolletas 5 ml

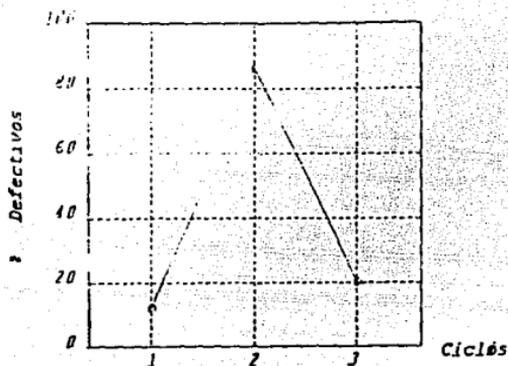


Con todos los servicios

grafica 20

CONTROL II

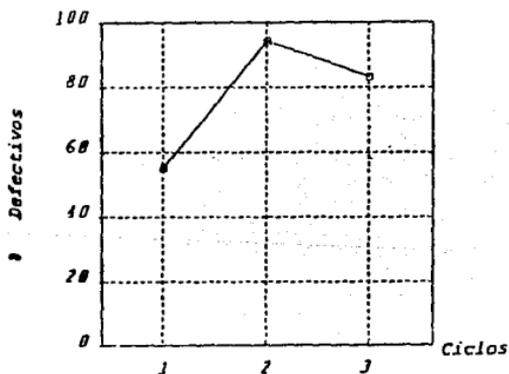
Lavado de frasco 2 ml



grafica 21

CONTROL II

Lavado de frasco 100 ml



mismo tipo, utilizando ampollitas y viales de diferentes tamaños.

Los resultados se muestran en las gráficas 16 - 23.

Para la máquina lavadora C I los resultados nos indican que, independientemente del contenedor, el número de ciclos en los cuales se obtiene un lavado más eficiente es de dos.

En la máquina lavadora C II se observa que el lavado - con un sólo ciclo resulta ser más eficiente que para cualquier otro número.

Sin embargo, en muchas ocasiones, por la disponibilidad de operadores y el corto tiempo de duración del ciclo, no es posible dar un sólo ciclo de lavado.

En las gráficas también se observa que el porcentaje de defectivos varía dependiendo del tamaño del contenedor así como de la calidad de los servicios, de la eficiencia de la máquina y de las presiones de trabajo.

Habiéndose determinado que el número de ciclos de lavado óptimo es de dos, se realizaron algunas pruebas para mejorar el rendimiento en base a éste número de ciclos (ver gráficas 24 - 26).

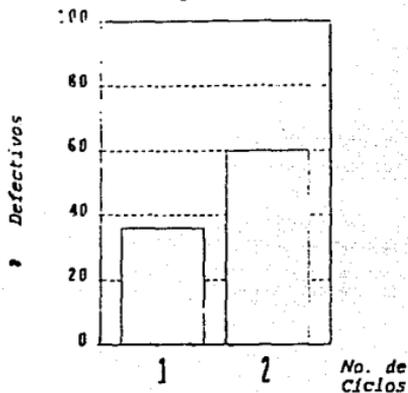
A través de éstas podemos darnos cuenta que 1) es necesario el empleo de vapor en un primer ciclo, siendo suprimido éste para el 2º ciclo o bien 2) emplear el vapor en los dos ciclos y dar un enjuague posterior.

Desde el punto de vista práctico el segundo resulta más adecuado ya que da mayor tiempo al operador y además pueden ser utilizadas simultáneamente las dos máquinas (CI y CII), una para lavado y la otra para enjuague.

COZZOLI II

grafica 22

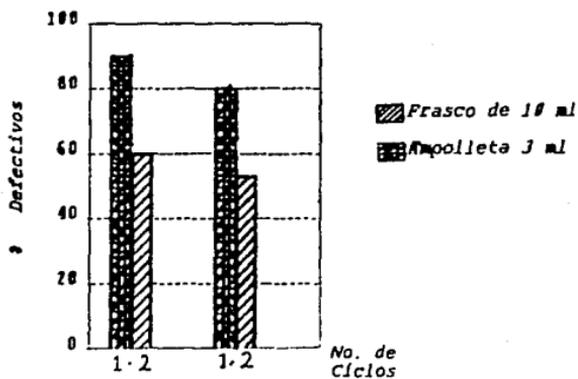
Lavado de Ampolleta 3 ml



COZZOLI I

grafica 23

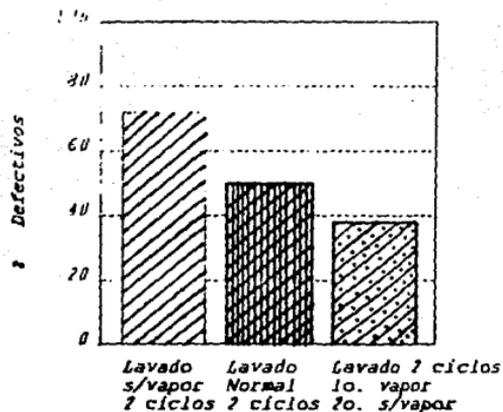
Lavado de ampolleta y frasco



COZZOLI II

grafica 24

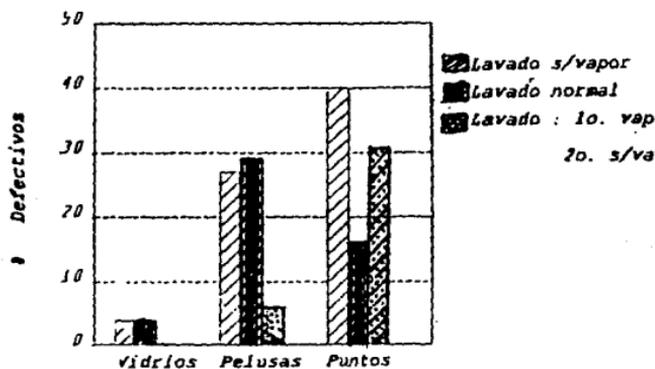
Lavado de frasco 2 ml



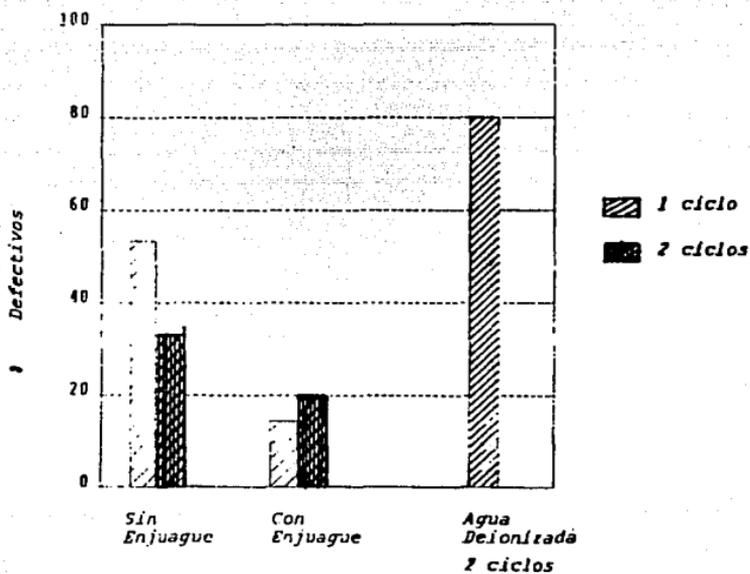
COZZOLI II

grafica 25

Lavado de frasco 2 ml

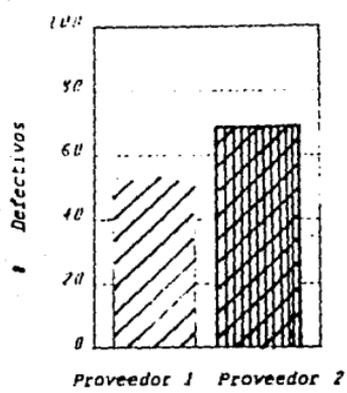


COZZOLI I:
lavado de frasco 2 ml



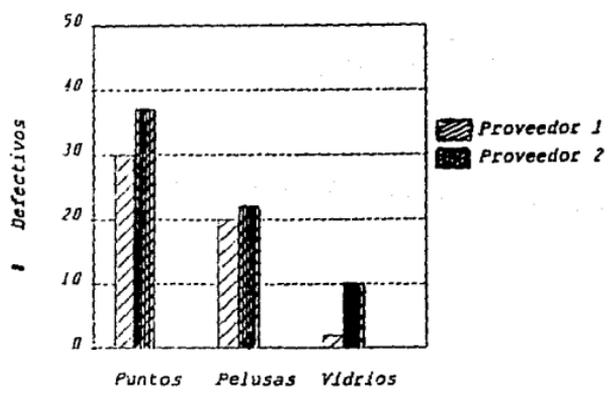
CIONI

Lavado de Ampolleta



CIONI

Lavado de Ampolleta



ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA II-5

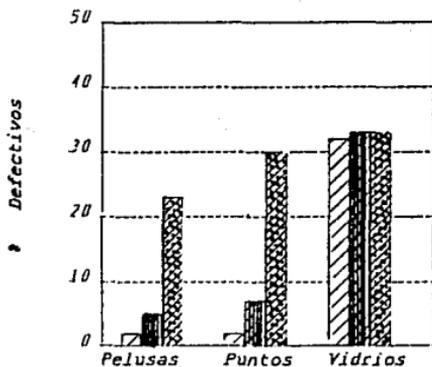
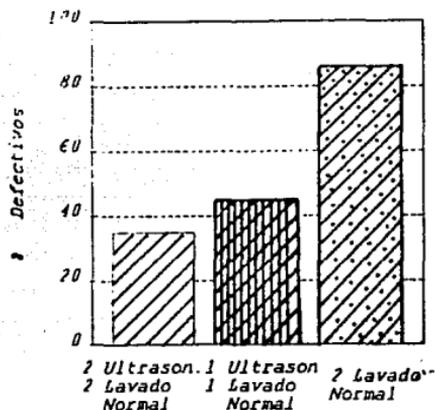
CONTENEDOR SIN ASPIRAR (Partículas encontradas)		CONTENEDOR ASPIRADO (Partículas encontradas)	
Negras	+ + + + +	Negras	+ + +
Fibras	+ + + + + +	Fibras	+ + + +
Vidrios	+ + + +	Vidrios	+ + +
Otras	+ + +	Otras	+ +

TABLA II-6

Operador	Tipo de Contenedor	Máquina Lavadora	% Defectivos	
			Pelusas	Ptos. Blancos
1	Ampolleta 3 ml	CIONI	19	28
2	Ampolleta 3 ml	CIONI	22	37

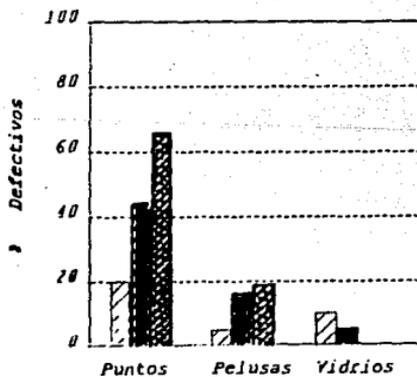
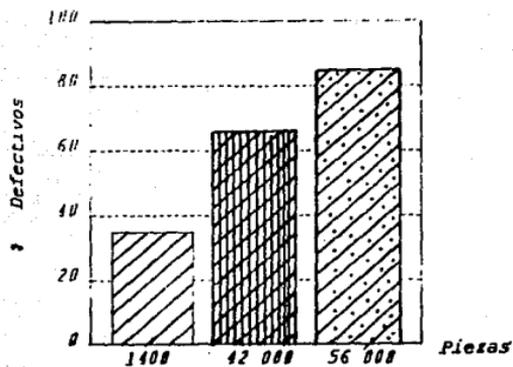
COZZOLI I

Lavado de Ampolleta 3 ml



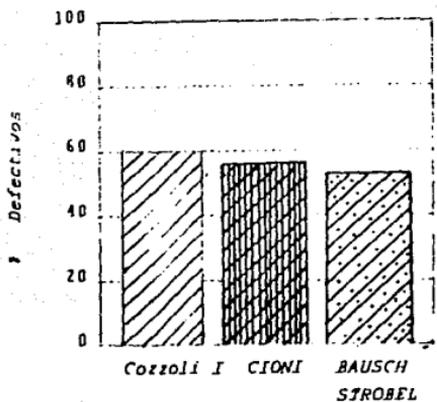
LAVADORA BAUSCH - STROBEL

Lavado de frasco 2 ml

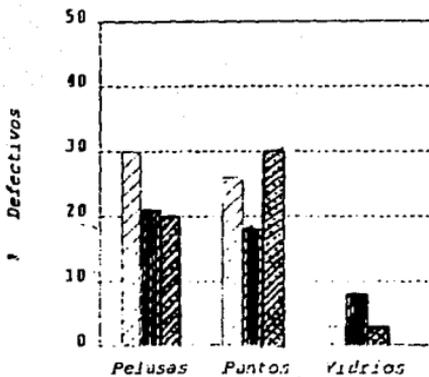


grafica 30

LAVADO DE AMPOLLETA 3 ml



grafica 30 A



D. Lavado Semiautomático VS. Lavado Automático.

En la gráfica 30 vemos que, aún cuando los porcentajes - son muy semejantes, en máquinas semiautomáticas se obtienen un mayor número de defectivos por pelusas (ver gráfica 31) - debido a la mayor manipulación del contenedor por el operador mientras que en máquinas automáticas son más frecuentes los defectivos por puntos y vidrios.

De las tres máquinas lavadoras en donde se obtiene un - mejor lavado es en la Bausch-Strobel debido a que tiene un sistema integrado de ultrasonido.

IV. Buenas Prácticas de Manufactura (BMP's) en el lavado de Contenedores.

1.- En primer lugar e independientemente de la máquina, la zona de lavado debe estar restringida del paso continuo - de operadores o equipo, y estar de preferencia en un ambiente controlado para evitar que la contaminación sea debida al ambiente; por lo que unicamente entrará el personal que sea asignado para esta actividad.

2.- Los extractores y difusores de aire deben estar limpios y en buenas condiciones de funcionamiento, para que no contaminen el envase ya limpio.

3.- En la preparación previa al lavado de los frascos, - ya sea que éstos sean recuperados o nuevos, debe cuidarse de que no se introduzcan cajas de cartón al área, ya que es generador de contaminación particular. Por lo que el área debe contar con una zona exclusiva para el proceso de descarte nado de envases primarios.

En el caso de frascos recuperados es importante verificar después de su lavado, que estén realmente limpios, ya que el granel puede crear puntos negros al calcinarse durante la esterilización y contaminar el producto.

4.- El aspirado deberá llevarse a cabo lejos de la zona de lavado y de cualquier zona crítica de trabajo. De preferencia la persona que lo realice no deberá involucrarse en otra actividad dentro de zonas críticas.

5.- Las charolas y los carros charoleros deberán lavarse antes de su uso, con jabón, agua potable y agua deionizada.

6.- Las campanas de flujo laminar deberán ser limpiadas antes del lavado, tanto en sus plásticos o acrílicos como en la mesa que se encuentre bajo de ellas. Es importante que en las mesas que se encuentran bajo las campanas no exista ningún objeto extraño al equipo de trabajo, que interrumpa el flujo creando turbulencias u ocasionando que el barrido de partículas caiga sobre las charolas con frascos ya limpios.

7.- Los carros y charolas que contendrán el frasco ya limpio deberán ser tapados de la manera más adecuada.

8.- Verificar el estado de las agujas en las máquinas lavadoras, ya que si éstas se encuentran en mal estado puede provocar la ruptura del frasco o un lavado deficiente.

9.- Drenar cada uno de los servicios lo suficiente ya que puede existir acumulación de partículas por encontrarse el servicio cerrado.

10.- Verificar la presión de los servicios; si hay alguna desviación de acuerdo a las especificaciones, reportárselo al supervisor.

Es importante verificar la presión ya que si ésta es baja la eficiencia disminuye; y si es muy alta ésta puede afectar el funcionamiento del filtro, por ejemplo: romper la membrana.

11.- De preferencia los operadores que efectuen el lavado deben llevar uniforme de manga corta para evitar pelusas, en caso de no ser así usar mangas de plástico para cubrir el uniforme o en el mejor de los casos vestir un uniforme con poca liberación de partículas (pelusas).

12.- Deberá usarse cubrebocas, guantes y pinzas de disección, éstas últimas para evitar manipular directamente el contenedor limpio.

13.- Los contenedores que caigan fuera de la charola o en el suelo deberán lavarse nuevamente.

14.- Los contenedores deberán estar identificados en todas las etapas del proceso de lavado con su número de Lote y Fecha.

15.- Las paredes y piso en el área de lavado, además de estar limpios deben encontrarse en condiciones óptimas (acabado sanitario) para que no contribuyan con partículas.

16.- Los procedimientos para el lavado serán constantemente actualizados.

17.- Debe existir un programa de mantenimiento tanto preventivo como en el proceso, con su respectivo registro para cada máquina lavadora.

18.- Es necesario un registro de reemplazo de filtros.

19.- Las BMP's indican que el enjuague final de los contenedores sea con agua calidad WFI (Bidestilada, despirogenizada y filtrada) por lo que la máquina deberá contar con un sistema de recirculación.

20.- El diseño de las líneas de servicio deberá ser tal que permita su esterilización con vapor, su fácil desensamblado, monitoreo periódico y calibración; por lo que deberá ser de acero inoxidable con acabado sanitario.

21.- El agua en las calderas deberá ser almacenada a 80°C y drenada por lo menos cada 24 hrs.

22.- Una máquina lavadora deberá tener las siguientes características:

- Construida totalmente de acero inoxidable.
- No emplear ningún material que libere partículas para asegurar las conexiones entre las líneas.
- Manómetros y Fluómetros en cada línea.
- El tanque de recirculación deberá tener un termómetro y resistencias.
- Deberán instalarse en cada línea válvulas para muestreo.
- Swich de seguridad que apague la máquina cuando la presión disminuya.
- Contar con una campana de flujo laminar (clase 100) en la descarga del contenedor ya limpio.

23.- En el lavado de tapón, para asegurarse que el ciclo de lavado es reproducible, deberá monitorearse en cada ciclo de lavado el agua a la entrada y el agua drenada desde el punto de vista particular por inspección visual, conteo microscópico y conteo electrónico.

V. CONCLUSIONES:

La vida de los filtros dependerá de la calidad del servicio, de la frecuencia de uso, de las condiciones de trabajo de la máquina (presión, temperatura, flujo, etc.), del material y limpieza de las líneas de servicio, y de la calidad del mismo filtro (materiales de construcción).

Tomando en cuenta lo anterior se recomienda el reemplazo de filtro de la siguiente manera:

Tipo de filtro	Máquina	Periodo de uso	Observaciones
1	Cozzoli CIONI	60 días	Hacer limpieza de líneas y filtro - cada 2 meses.
2	Cozzoli	30-40 días	Para un uso diario aprox. de 16 hr. Si es menor - puede prolongarse.
	CIONI	50-60 días	Para un uso diario de aprox. 16 hr. Si es menor - puede prolongarse.
	Capsolut	60-70 días	Para un uso diario de 10 hr. Si es menor puede - prolongarse.
6	CIONI	6 meses	Si la presión diferencial, no excede a los 5 kg/cm ² .

Deben realizarse monitoreos periódicos para asegurar la calidad del servicio filtrado. Cuando monitoreos sucesivos presentan elevado nivel de partículas, debe reemplazarse el filtro, aún cuando no se haya cumplido el periodo de cambio.

En muchas ocasiones los filtros de agua pueden presentar oscurecimiento, pero esto no significa que no esté filtrando adecuadamente.

Es importante que se realice el drenado de cada servicio, mínimo 20 min. antes de su uso, y más aun cuando el servicio ha estado sin uso por un periodo prolongado.

Se recomienda que la limpieza de las líneas se efectúe - antes de realizar el cambio de filtro, ya que aumenta el nivel de partículas, acortando la vida del filtro.

Debe evitarse el uso de materiales (ej; teflón) en las - uniones entre tuberías, ya que con su desgaste contribuyen - a la generación de partículas.

El vapor es necesario para que se liberen las partículas adheridas al vidrio, por lo que no debe eliminarse; o en su lugar utilizar agua caliente filtrada.

Los factores que afectan en el lavado de contenedores - son: 1) calidad de los servicios; 2) preparación del contenedor; 3) calidad del contenedor; 4) empleo de ultrasonido y - 5) seguimiento de las buenas prácticas de manufactura.

Resulta más conveniente el empleo de máquinas lavadoras - automáticas, pues hay un menor riesgo de recontaminación y una mayor productividad.

C A P I T U L O I I I

CONTRIBUCION DE PARTICULAS EN EL PROCESO DE MANUFACTURA

La manufactura de productos parenterales de pequeño volumen en granel para su posterior subdivisión, es llevada a cabo como cualquier proceso farmacéutico, con excepción de las siguientes restricciones: 1) mantener una área excepcionalmente limpia, 2) mantener el equipo ultralimpio, 3) mantener las materias primas con baja carga biológica y libre de impurezas.⁽¹⁾

Un alto nivel de limpieza deberá ser impuesto para minimizar el riesgo de contaminación del producto por partículas extrañas, organismos viables o sustancias pirogénicas.

La mayoría de las formulaciones caen dentro de 3 categorías de productos farmacéuticos que son: 1) Soluciones, 2) - Suspensiones/dispersiones, y 3) Sólidos para reconstituir. - Únicamente nos ocuparemos de las dos primeras.

I. Preparación de Soluciones.

La preparación de una solución involucra la disolución de todos los ingredientes dentro de un disolvente apropiado o sistema de disolventes. El más común es el agua. Ocasionalmente sistemas no acuosos son empleados, cuando los sistemas acuosos y los cosolventes son inadecuados para disolver el ingrediente activo.

Las soluciones son la forma farmacéutica parenteral de elección debido a la conveniencia que ellas ofrecen en la diversidad de su administración (i.v., i.m., ó s.c.), además de que la uniformidad de contenido es fácilmente obtenida durante su manufactura y administración.

La preparación de una solución estéril podría parecer simple; sin embargo, las condiciones ambientales que deben ser mantenidas y las técnicas de preparación especiales, deberán ser utilizadas para minimizar la contaminación microbiana y particular.⁽²⁾

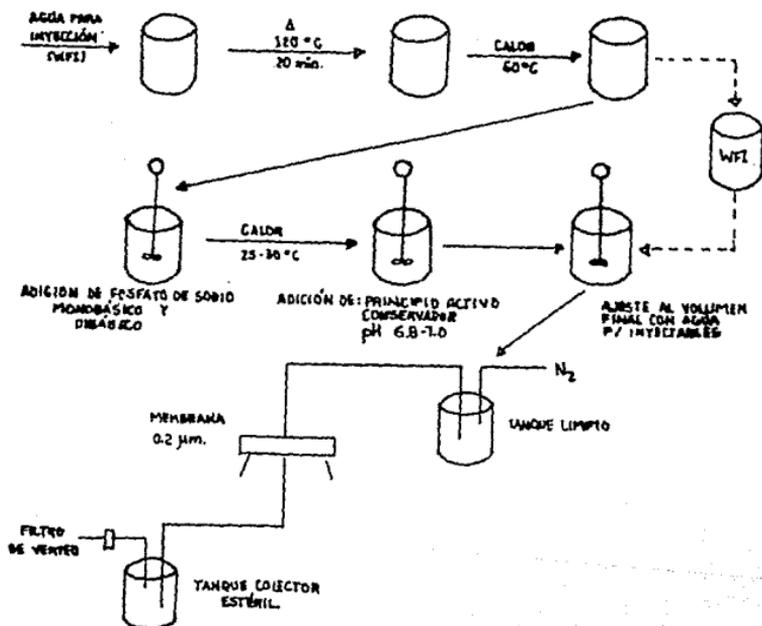


Fig. III-1

II. Preparación de Suspensiones.

Las suspensiones estériles son más complicadas en composición que las soluciones estériles. Consecuentemente es más difícil su proceso y esterilización, que en las soluciones estériles. Usualmente porciones de la composición de la suspensión son preparadas y esterilizadas separadamente. Después, estas porciones son combinadas asepticamente para producir un granel estéril final.⁽⁴⁾

La naturaleza de las partículas sólidas en suspensión impone el uso de la filtración como paso de esterilización. Obviamente el vehículo (el cual tiene partículas con un tamaño promedio de 5-10 μ . y puede tener agregados más grandes) deberá ser filtrado a través de un filtro 0.2 ó 0.45 μ . El ingrediente activo sólido deberá ser esterilizado previamente ya sea: por autoclave, calor seco, óxido de etileno, radiación, precipitación estéril y/o cristalización. La elección del tipo de esterilización dependerá de las características del principio activo.

En la figura III-2 se muestra el proceso más común en la manufactura de una suspensión estéril.

III. Influencia de la Formulación y de la Técnica de Manufactura en la Contribución con Materia Particular.

El medio, los ingredientes activos o cualquiera de los excipientes, puede ser una fuente de materia particular.⁽¹¹⁾

Ya que los problemas por partículas con frecuencia involucran cantidades traza del material, cualquier cambio pequeño en la formulación, tal como degradación del producto o interacción del producto con los extractables del contenedor, pueden dar origen a la formación de partículas.

Algunas partículas pueden ser el resultado de la precipitación de uno de los componentes de la formulación. Generalmente, los productos no son intencionalmente formulados cer-

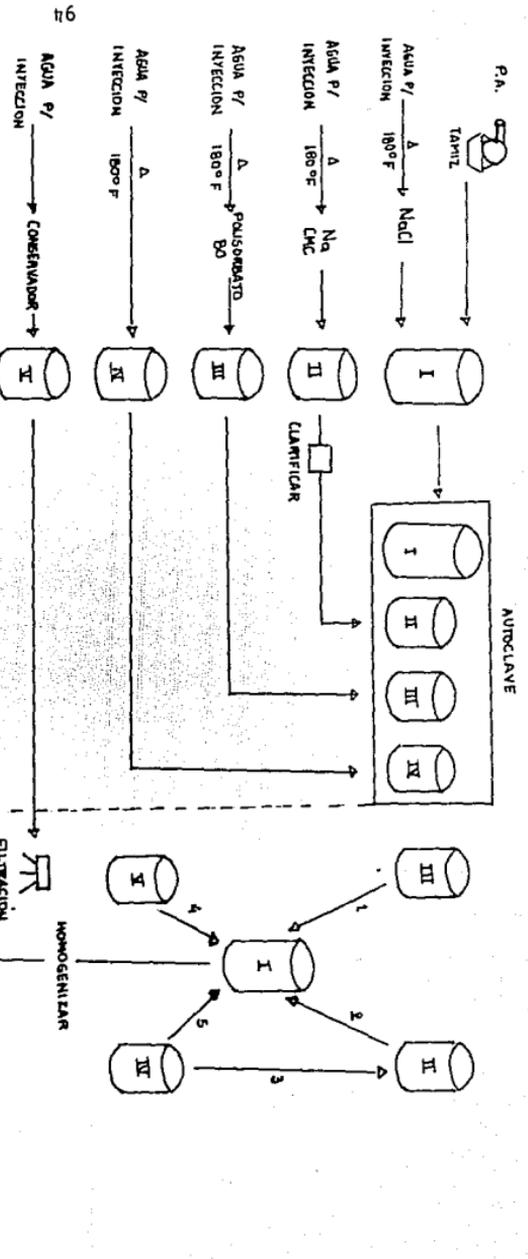


FIG. III-2

ÁREA LIMPIA

ÁREA ASÉPTICA

ca o por encima de sus límites de solubilidad. La delineación cuidadosa de la solubilidad, como una función del pH y la -- concentración de excipientes en el proceso de preformulación, provee una pequeña protección en contra de la precipitación del ingrediente activo o el excipiente, como resultado del almacenamiento temporal a temperaturas bajas. Por ejemplo -- las soluciones amortiguadoras de Na_3PO_4 producen un compuesto relativamente insoluble $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ a 4°C .

Una situación más común involucra la presencia de especies contaminantes, las cuales han sido liberadas del contenedor o inadvertidamente introducidas antes del llenado. Estas especies pueden interactuar con los componentes de la solución para formar un compuesto en una concentración por -- arriba de su límite de solubilidad. Por ejemplo: partículas subvisibles de sulfato de bario, que fueron encontradas en -- soluciones parenterales, fueron formadas por la reacción de iones Ba^{++} extraídos del contenedor de vidrio de borosilicato con los iones sulfato (SO_4^{2-}) originados del anión del ingrediente activo y/o del ión bisulfato del antioxidante. La precipitación de fosfato de calcio y/o fosfato de aluminio -- en parenterales, de las soluciones amortiguadoras de fosfatos, son también ejemplo de éste mecanismo.

Además de la formulación como fuente de partículas se -- pueden tener impurezas en la materia prima, ⁽¹⁴⁾ que en ocasiones son llevadas hasta el producto terminado. Por ejemplo, una impureza en uno de los ingredientes el cual tiene una solubilidad extremadamente baja en la formulación, puede originar partículas. Esto puede fácilmente ocurrir en soluciones micelares donde el material insoluble es disuelto por las micelas a altas concentraciones de surfactante. Cuando la solución es diluida por debajo de la concentración micelar crítica, la capacidad de solubilización de la impureza es reducida y el material insoluble puede precipitar. ⁽¹⁵⁾

Una revisión de uno o más de los procedimientos de manufactura podría ayudar a la reducción del nivel de partículas. Si una superficie sucia en el área de manufactura y/o tanque en el cual se esté manufacturando el producto, son los responsables de la generación de partículas, un cambio en uno o -- más de los protocolos de limpieza pueden resolver el problema.

Las condiciones en que se lleva a cabo la manufactura, - tales como: adición de cada uno de los componentes, tiempo y velocidad de agitación, temperatura y tiempo de almacenamiento pueden influir en la generación de partículas.

IV. Equipo de Manufactura y su Preparación.

Generalmente los esfuerzos para evitar contaminaciones - químicas, microbiológicas y cruzadas se encaminan a mejorar los procedimientos de limpieza y esterilización de los equipos de fabricación, de acuerdo a las BMP's dichos equipos y - sus accesorios deben ser de acero inoxidable con acabado sanitario.⁽¹⁷⁾

Las contaminaciones originadas por bacterias y partículas son principalmente de caracter microscópico, por lo que es - indispensable llevar a ese nivel la observación y el análisis de las superficies que pueden retenerlas.

Una superficie sanitaria es engañosa por naturaleza, ya que la acción mecánica del pulido que la produce, no sólo involucra una remoción, sino también el flujo superficial del metal. Este fenómeno crea pliegues que no son detectados a - simple vista y pasan desapercibidos cuando se inspecciona la superficie con rugosímetros. Así es como nos explicamos la - presencia de muchas manchas en tanques de proceso y almacenaje.

El problema de retención de contaminantes no se resuelve económica y eficientemente incrementando el pulido mecánico - pues éste podrá disminuir el tamaño de las irregularidades - pero no cambiar su forma. La única manera de eliminar las -- rebabas, pliegues e irregularidades microscópicas es median-

te el electropulido, que consiste en una remoción electrofísica del metal que disuelve con mayor rapidez las protuberancias, generando sin violencia una superficie de perfil redondeado, libre de esfuerzos y cambios abruptos, mejorando de esta manera su limpiabilidad y su resistencia a la corrosión. Mediante el electropulido se pueden reducir los riesgos de contaminación y alargar la vida útil de los equipos farmacéuticos.

Accesorios tales como: válvulas, abrazaderas, sistemas de unión por rosca, papeles, etc.; deben ser de acero inoxidable con acabado sanitario ya que pueden estar en contacto con el producto.

Preparación.

La preparación es una parte vital en el proceso de manufactura y abarca las siguientes operaciones: lavado, sanitización ensablado y, en la mayoría de los casos, despirogenización y/o esterilización. El equipo incluye: tanques portafiltros, mezcladores, mangueras o líneas de transferencia, homogenizadores, partes del equipo de llenado, carros charoleros, charolas y el área de trabajo en general.

La apropiada limpieza de todo el equipo que estará en contacto con el producto es particularmente crítico para los productos parenterales, de ahí que debemos asegurarnos que el área y el equipo estén libres de contaminación cruzada por productos procesados previamente. Una manera de asegurar que el equipo y el área en general han sido apropiadamente tratadas antes de su uso, es monitorearlos periódicamente.

Los procedimientos de limpieza de tanques de proceso y equipo, en general utilizan detergentes que no dejen residuos y deberán ser inmediatamente lavados después de ser utilizados. Siempre que sea posible, el equipo deberá ser desensablado para que cada una de esas partes pueda ser cuidadosamente lavada, dando mayor atención a las roscas, uniones y p

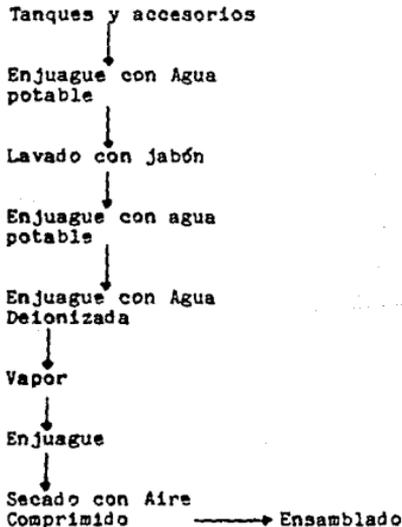
tras estructuras recolectoras de polvos. El vapor puede ser utilizado para remover efectivamente residuos, en áreas que no son fácilmente accesibles. Después de la limpieza el equipo deberá ser enjuagado varias veces, con un enjuague final con agua WFI. Antes de su uso, los tanques limpios y equipo similar deberá ser enjuagado cuidadosamente con WFI.

Finalmente el equipo se seca con aire filtrado.

Se recomienda que el equipo sea utilizado para un sólo tipo de producto ya que se reducen los problemas de contaminación.

V. PARTE EXPERIMENTAL.

En el siguiente esquema se muestra una técnica de lavado normal para equipo empleado en la manufactura.





Los puntos en los cuales pueden originarse partículas son:

- 1) En el lavado con jabón, pues éste puede dejar residuos. El jabón empleado debe ser recién preparado.
- 2) El material utilizado para la limpieza puede desprender partículas y fibras.
- 3) Si el vapor empleado no es filtrado, contribuye con sales y fibras.
- 4) Si el enjuague final no se realiza con agua filtrada - no se asegura la eliminación de cualquier partícula que pudiera haberse generado en los pasos anteriores.
- 5) Si el aire comprimido empleado en el secado, en la prueba de hermeticidad y en el enfriamiento no es filtrado puede contribuir en la contaminación.

En pruebas realizadas antes de la manufactura de algunos productos mediante enjuagues, el análisis microscópico mostró partículas tales como: sales, fibras translúcidas, verdes y opacas; puntos negros y puntos rojos.

Estas partículas resultaron ser semejantes a las encon-tradas en monitoreos de las líneas de vapor, agua y aire comprimido. Algunas otras se comprobó que provenían del material utilizado en el lavado del equipo. (Ver fotografías).

Como se mencionó anteriormente el jabón puede dejar residuos, si no se enjuaga perfectamente; sin embargo es indispensable para la limpieza efectiva del equipo. Esto pudo comprobarse mediante pruebas efectuadas en garrafones los cuales son utilizados para recibir granel filtrado, y en la preparación de algunas suspensiones. El lavado de los garrafones se efectuó de la siguiente manera:

- | | |
|---|--|
| <p>1) Agua Potable
Jabón
Agua Potable
Agua Deionizada
Vapor
Agua Deionizada
Aire Comprimido</p> | <p>2) Agua Potable
Agua Deionizada
Vapor
Agua Deionizada
Aire Comprimido</p> |
|---|--|

Al enjuagar los garrafones ya limpios, con agua libre de partículas e inspeccionar ésta agua visualmente y en el microscopio, los resultados fueron los siguientes:

Observaciones/Inspección Visual			
	Después de Lavado	Después de Despirogenización.	Desp. Autoclave y c/ estopero.
1) Garrafón lavado c/ jabón	P.B. ++ Pel. ++	P.B. ++ Pel. ++++	P.B. ++++ Pel. ++++
2) Garrafón lavado s/ jabón	P.B. ++++ Pel. ++++ Sales ++	P.B. ++++ Pel. +++ Sales ++	P.B. ++++ Pel. ++++ Sales ++

Observaciones/ Microscópicas			
1) Garrafón lavado c/ jabón	P.B. - O.P. - F.B. ++ F.R. + S.C. + S.O. +	P.B. - O.P. + F.B. ++ F.R. ++ S.C. ++ S.O. ++	P.B. ++ O.P. ++ F.B. F.R. ++ S.C. S.O.

Observaciones / Microscópica

	Desp. de la lavado	Desp. de la despirogenización.	Desp./Autoclave y c/estopero.
1) Garrafón lavado c/jabón	Vidrios Teflón		+ ++
2) Garrafón lavado s/jabón	P.B. O.P. F.B. +++ F.R. = S.C. + S.O. + Vidrios - Teflón -	P.B. O.P. + F.B. +++ F.R. = S.C. + S.O. + Vidrios - Teflón -	P.B. O.P. - F.B. = F.R. ++ S.C. += S.O. = Vidrios - Teflón +++
P.B.= puntos blancos		F.R.= fibras rojas	
O.P.= otros puntos		S.C.= sales cristalinas	
F.B.= fibras blancas		S.O.= sales opacas	

Los resultados nos muestran que el jabón ayuda en la eliminación de partículas que pudieran ser residuos del producto anterior.

La presencia de fibras y sales puede deberse al vapor principalmente, ya que no es filtrado.

La incorporación de otros materiales, por ejemplo, de estoperos contribuye con otras clases de partículas, como son fibras de teflón, vidrios y puntos blancos.

La Fig. III-3 muestra un estopero. Las fibras provienen del teflón empleado para asegurar la hermeticidad entre la varilla y el tapón. Los vidrios provienen de la varilla y del tubo de vidrio empleados. Las partículas blancas opacas provienen del tapón de hule y/o de la manguera.

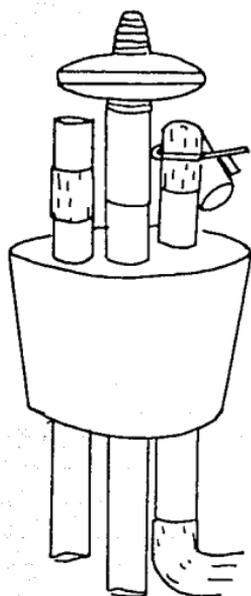
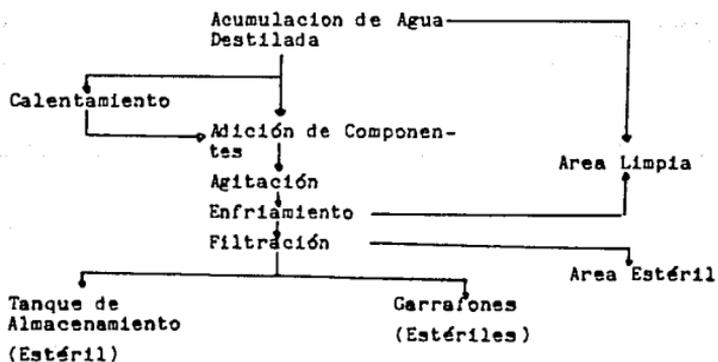


fig. III-3

B. Manufactura de Soluciones

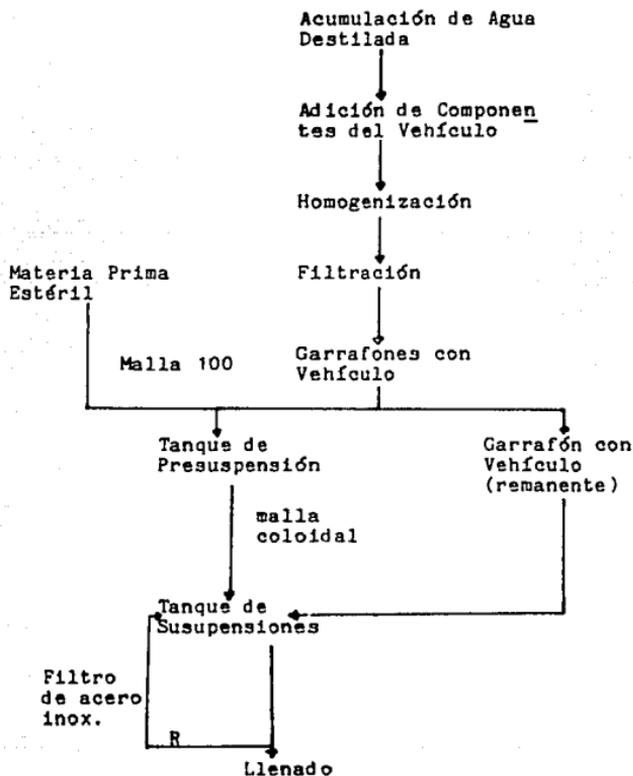


En los puntos en los que se generan partículas son:

- 1) Durante la acumulación, ya que el agua no es filtrada y la zona de acumulación no se encuentra totalmente restringida.
- 2) Materia prima con impurezas.
Adición incorrecta de los componentes que provocan la precipitación de alguno de ellos.
- 3) Estado general y ajuste del sistema de agitación, -- ya que al estar en funcionamiento puede existir fricción con el tanque, desprendiendo partículas metálicas.
- 4) Contaminación cruzada por el sistema de mangueras utilizadas en procesos anteriores, e incorrectamente lavadas.
- 5) Contribución de partículas por el material de las mangueras.
- 6) Incompatibilidad de la membrana filtrante con el producto.
- 7) Recipiente inadecuadamente preparado en donde se recibe el granel ya filtrado.

Las partículas generadas antes de la filtración pueden eliminarse mediante este proceso; por lo que los puntos más críticos, son las mangueras a la salida del filtro y el recipiente utilizado para recibir el granel.

Manufactura de Suspensiones



Al igual que en la manufactura de soluciones la filtración puede contribuir o eliminar partículas generadas en los pasos anteriores.

Para el caso de las suspensiones la manufactura no termina en la filtración, pues se continua dentro de una área estéril y es entonces la parte más crítica del proceso.

Se pueden generar partículas debido a :

- 1) Que la materi prima puede contener impurezas que no son eliminadas al pasar por la malla 100.
- 2) Las malas condiciones de la malla debidas a la limpieza inadecuada, así como del material de construcción pueden contribuir con partículas.
- 3) Los tanques por:
 - a) Acabado del acero inoxidable.
 - b) Empaques de hule que son desgastados por el uso -- continuo, por el proceso de esterilización y por el ataque de los vehículos corrosivos.
 - c) Sistemas de agitación mal ajustados.
- 4) Condiciones de manufactura como son: temperatura, velocidad de agitación, tiempo de agitación y sistema de recirculación.

Se realizaron muestreos siguiendo todo el proceso de manufactura, con objeto de ver los pasos en los que se tienen una mayor generación de partículas.

Estos muestreos fueron realizados en la manufactura de dos diferentes productos; la observación microscópica dió -- los siguientes resultados, que se observan en la tabla III-1.

Aún cuando se presenta una gran variedad de partículas -- para ambos productos se debe de tomar en cuenta que éstas observaciones se obtuvieron a través de muestreos en diferen--tes lotes. De éstas partículas las que con mayor frecuencia -- se presentan y causan rechazos son los puntos rojos, metáli--cos y grises.

Sin embargo, las partículas metálicas se presentan con -- mayor frecuencia en el producto 2, mientras que para el pro--ducto 1, las más frecuentes son las partículas rojas y grises.

Como podemos observar en los resultados el tanque de pre

TABLA III - 1

Observaciones/microscópicas

	Producto 1	Producto 2
Enjuague con vehículo del tanque de Presuspensión	Fibras rojas cristales sales Ptos. negros Ptos. metálicos	Fibras rojas Puntos blancos Ptos. café Ptos. negros Ptos. metálicos
Enjuague con vehículo Tanque de Suspensiones	Fibras Sales Ptos. negros Ptos. grises Ptos. metálicos Fibras quemadas	Cristales blancos opacos y translúcidos Puntos negros Ptos. metálicos
Muestreo en Proceso del T. de Susp.	Ptos. rojos Ptos. negros Fibras rojas	Ptos. rojos Ptos. verdes Ptos. metálicos Fibras rojas Ptos. negros
Muestreo final T. de Presusp.	Ptos. rojos pe- queños Ptos. café Ptos. negros Fibras rojas	Ptos. rojos peque- ños Ptos. negros
Muestreo final T. de susp.	Ptos. rojos (en menor canti- dad que en el T. de Presusp.)	Ptos. café Ptos. rojos Ptos. grises Ptos. metálicos
Producto Terminado	Ptos. negros Ptos. rojos trans- lúcidos Ptos. amarillo pa- ja Ptos. verdes Ptos metálicos Fibra verde Ptos. grises	Ptos. grises Ptos. metálicos Ptos. rojos Ptos. café

suspensiones contribuía en gran medida con partículas, las -
cuales eran semejantes a algunas encontradas en el producto
terminado por lo que se sustituyó por un garrafón de vidrio.

Se decidió investigar el origen de éstas partículas, cuya
fuente probable podía ser: tapón, empaques y materias primas.

Las pruebas que se hicieron fueron las siguientes.

Prueba en Tapón y Empaques (Tabla III-2)

	Tapón lavado y siliconizado	Tapón seco
Tapón en Vehículo. (2 semanas)	Cristales translú- dos amarillentos Puntos. negros (tie- rra) Cristales verdes	Ptos. negros chicos (polvo) Puntos rojos (tapón) Cristales verdes
Tapón en Agua (2 semanas)	Puntos negros (pol- vo) Sales	Puntos negros (pol- vo) Sales

La prueba se realizó tanto en vehículo como en agua, para
poder obtener el efecto del vehículo en el tapón, en compara-
ción del tapón c/agua.

Los resultados que se resumen en la tabla III-2, muestran
que el vehículo sí afecta al estar en contacto con el tapón,
ya que se encuentran puntos rojos; sin embargo, estos no son
parecidos a los encontrados en el producto terminado (ver fo-
tografías). En ocasiones, se llegan a encontrar partículas
rojas de tapón en el producto terminado, pero no es muy co-
mún. Estas partículas rojas, también pueden provenir de los
empaques utilizados en los tanques, que al igual que el tapón
pueden ser atacados por los vehículos, pues su composición es
muy semejante.

Partículas Encontradas en Producto en Proceso y Producto Terminado. (Aumento 10X)



PARTICULA METALICA



PUNTO VERDE



PUNTO GRIS



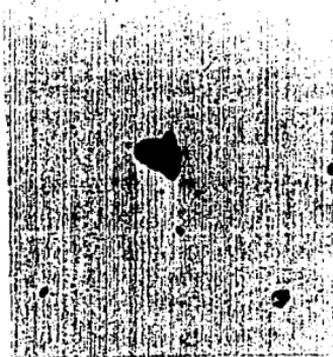
PUNTO AMARILLO

Partículas Encontradas en Producto en Proceso y Producto Terminado. (Aumento 10X)

PUNTOS ROJOS



FIBRAS



GRANEL



PUNTO NEGRO

PUNTO CAFE

Partículas Encontradas en Producto en Proceso y en Producto Terminado. (Aumento 10X).



Puntos rojos
Origen Probable:
- Materia Prima
- Vehículo

Puntos rojos
Tapón.



De igual manera que con el tapón, los empaques fueron so metidos a una prueba con vehículo, observándose el desprendi miento de partículas rojas.

Para ambas pruebas se tomaron muestras de referencia de tapón y de empaques, con el objeto de que sirvieran de compa ración.

Prueba en Materias Primas

TABLA III - 3

	Observaciones Microscópicas
Materia Prima	No se observaron impurezas
Materia Prima/Agua (1 semana)	No se observaron impurezas
Materia Prima/Vehí culo (3 semanas)	Cristales verdes, puntos grises - cristalinos, puntos rojos.
Vehículo	Puntos negros (polvo), cristales translúcidos amarillentos, crista les verdes.

Las partículas encontradas en el vehículo son iguales a las observadas en la materia prima con vehículo, con excep-- ción de las partículas rojas, las cuales pueden deberse a -- una interacción entre el vehículo y la materia prima.

Las partículas encontradas en el tapón lavado y siliconi zado, así como en el tapón seco, expuestos a la acción del - vehículo, resultan ser iguales a las observadas en los resul tados de ésta prueba (ver Tabla III-3); por lo que el vehícu lo si contribuye en la formación de partículas aún cuando -- este sea filtrado, lo que indica que la generación sea proba blemente, después de la filtración.

En cuanto a las partículas metálicas, la mayor fuente de origen, es el tanque, pues el sistema de agitación en ocasiones roza las paredes del tanque. Otro material que da origen a las partículas metálicas son las válvulas, las cuales al desgastarse, desprenden partículas que son arrastradas por el fluido.

En la siguiente tabla se resumen las diferentes partículas encontradas y sus características.

TABLA III - 4

Partículas	Descripción
Puntos rojos	Tipo 1: partícula cristalina, frágil amorfa. Tipo 2: Partícula opaca de bordes regulares. (tapón)
Puntos grises	Partícula cristalina, frágil, amorfa.
Puntos negros	Tipo 1: partícula opaca, quebradiza, - muy pequeña (tierra) Tipo 2: partícula metálica, dura, brillante.
Punto Verde	Partícula cristalina, translúcida, - quebradizas.
Puntos amarillos	Partículas cristalinas, translúcidas, amarillo ámbar de forma irregular.

VI. Buenas Prácticas de Manufactura (BMP's)

Preparación de equipo:

- 1.- Debe existir un área adecuada en espacio y ubicación.
- 2.- Estará restringida sólo para el personal autorizado.
- 3.- Contará con buenos sistemas de difusión y extracción de aire.
- 4.- El equipo sucio puede ser un magnífico medio de crecimiento para microorganismos y fuente de partículas contaminantes, por lo que se debe limpiar tan pronto como sea posible.
- 5.- Se contará con equipo especial para el lavado de todas las partes del equipo, para asegurar un lavado eficaz - (por ejemplo: escobillones de todos tamaños).
- 6.- Al lavar el equipo deben utilizarse fibras no abrasivas, quedando prohibidas fibras y esponjas que liberen partículas.
- 7.- Deben utilizarse grandes cantidades de agua después de que el detergente sea empleado, para asegurarse de que no quedan residuos.
- 8.- El enjuague final deberá ser con agua libre de pirógenos a 60 °C y de ser posible filtrada.
- 9.- Cuando el equipo sea tratado con desinfectantes o germicidas deberá enjuagarse perfectamente para asegurar la ausencia de residuos antes de que sea secado y almacenado. Se recomienda el enjuague del equipo con agua caliente libre de pirógenos antes de utilizarlo.

10.- El equipo se seca cuidadosamente con aire filtrado.

11.- Una vez lavadas cada una de las partes del equipo - se protegerán de cualquier tipo de contaminación, colocándolas en lugares con poco paso de personal y/o bajo campana de flujo laminar, si el equipo lo permite.

12.- Los procedimientos de preparación de equipo deberán estar por escrito.

13.- El uso y aseo de equipo mayor deberá ser registrado para evitar la contaminación cruzada.

Manufactura

1.- La apariencia general del área de manufactura debe ser aceptable: paredes y pisos con acabado sanitario, etc.

2.- Deberá ser amplia para que el equipo no se roce con otros equipos, techo o paredes, generando partículas.

3.- No deberá existir paso continuo de personal no autorizado. Deberán existir barreras físicas que separen el área de las áreas aledañas y contar con buenos sistemas de extracción y difusión de aire.

4.- No deberá prepararse equipo auxiliar dentro de ésta área, ya que en ésta operación se generan una gran cantidad de partículas.

5.- Las operaciones en las cuales se manejan polvos deberán ser aisladas, para que las partículas que se generen no se distribuyan a otras zonas del área aséptica, causando -- contaminación.

6.- El lugar de almacenamiento de materias primas debe ser adecuado en ventilación, temperatura, etc., para evitar su degradación y la consecuente aparición de impurezas.

7.- La limpieza del área de manufactura debe ser frecuente para evitar la acumulación de polvo o residuos de las manufacturas anteriores. De preferencia deberá llevarse a cabo con un tiempo razonable antes de iniciar la manufactura, ya que el proceso de limpieza ocasiona que los polvos y otras partículas contaminantes se dispersen en el aire, pudiendo depositarse en el producto que se está manufacturando.

8.- Deben evitarse las contaminaciones cruzadas, mediante la identificación de todo el equipo, su estado de limpieza, etc. El equipo sucio no deberá encontrarse en el área de manufactura.

9.- Las piezas del equipo mayor estarán permanentemente identificadas.

10.- Se llevará un registro del uso del equipo y del mantenimiento de éste.

11.- Es preferible realizar mantenimientos preventivos, para que el equipo no falle durante la manufactura, pues esto último, aumenta el peligro de contaminación microbiana y particular.

12.- La apariencia de todas las superficies que entren en contacto con el producto deberá ser satisfactoria.

13.- La salida de aire de los motores de agitación debe ser adecuadamente ventilada para evitar que se sobrecaliente y cause problemas en la manufactura.

14.- Los empaques que contengan fibras desprendibles deberán estar sellados.

15.- Las mangueras utilizadas en el proceso de filtración del granel no deberán ser reutilizadas. En caso de que se reutilicen, se indicará para que tipo de producto, siendo exclusivas para éste producto, evitando con ello la contaminación.

16.- Los filtros de ventilación de los recipientes estériles deberán tener un registro de uso.

17.- Deberá conocerse la capacidad de mantener una solución estéril y sin la entrada de partículas, en recipientes, mediante pruebas especificando el tiempo de almacenamiento.

18.- Se contará con un lugar adecuado para el almacenamiento del equipo de filtración.

19.- Se registrará el uso de los filtros para conocer -- que granel fue filtrado, en caso de contaminación cruzada.

20.- El armado de filtros y preparación de equipo de llenado deberá realizarse bajo una campana de flujo laminar, eligiéndose la membrana más adecuada para el tipo de granel a filtrar.

21.- Para certificar la integridad de la membrana utilizada deberá llevarse a cabo la prueba de burbuja, una vez -- terminada la filtración.

22.- Como en todo proceso la mayor fuente de contaminación es el personal, por lo que es importante que los operadores conozcan las operaciones y cuidados que deben tener, -- siendo necesarios, para éste fin la preparación de manuales_ para cada operación.

23.- El personal utilizará vestidos adecuados durante la manufactura, utilizando: guantes, cubrebocas, cofia y de preferencia trajes que no desprendan partículas.

VII. CONCLUSIONES

Debido a que la mayoría de las materias primas utilizadas en la manufactura de productos estériles no cuentan con especificaciones para impurezas y partículas extrañas, se recomienda establecer especificaciones dentro de las mismas compañías.

Cuando estas existen y el problema por material particular continúa, y es debido a impurezas de la materia prima, una posible solución es cambiar el criterio de aceptación para el material afectado.

Algunas válvulas empleadas cualquiera que sea su tipo, pueden contribuir en la contaminación particular.

Los materiales utilizados para el lavado del equipo contribuyen de manera significativa en la presencia de partículas en el granel, si el equipo no es enjuagado perfectamente.

Es importante la limpieza del equipo inmediatamente después de ser utilizado porque resulta más rápida y efectiva, ya que no se encuentra seco y fuertemente adherido el granel a la superficie del equipo. Además, los vehículos altamente corrosivos pueden deteriorar el equipo por estar mayor tiempo en contacto con éste.

La filtración es el punto más importante en la preparación de soluciones, pues se pueden generar partículas si no se elige el mejor medio filtrante; o bien, dejar pasar partículas formadas en los pasos anteriores a este.

Los estoperos aportan una gran variedad de partículas -- como son: vidrio, fibras, teflón y partículas de hule. Y tienen especial importancia, pues éstos se colocan en garrafrones donde se recibe el granel estéril, ya filtrado y libre de partículas.

Los vehículos originan la formación de partículas al estar en contacto con otros materiales (materia prima, hule, etc.) aún después de ser filtrados. Esto puede deberse a factores ajenos al proceso de manufactura, los cuales son difíciles de controlar.

El acabado de los tanques debe ser por electropulido, -- por que de ésto dependerá su limpiabilidad y resistencia a la corrosión; y la posibilidad de desprender partículas. Sin olvidar la importancia de un buen ajuste en los sistemas de agitación.

CAPITULO IV.

ESTERILIZACION

La esterilización es definida como la destrucción completa de microorganismos viables.

Al llevar a cabo un proceso de esterilización se debe conocer su grado de efectividad así como sus limitaciones ya que éste proceso puede tener efectos adversos en los materiales al ser esterilizados.¹⁾

Los microorganismos exhiben una variable resistencia a los procesos de esterilización. El grado de resistencia varía de acuerdo al microorganismo. Además, las esporas, que son la forma que preserva a ciertos organismos durante condiciones adversas, son más resistentes que las formas vegetativas del organismo. En consecuencia, las condiciones requeridas para un proceso de esterilización deben ser planeadas para eliminar la totalidad de las esporas resistentes de microorganismos que normalmente se encuentran, con un tratamiento adicional para proveer un margen de seguridad en contra de una falla en la esterilización.

Los procesos de esterilización de interés en la industria Farmacéutica son resumidos en el siguiente cuadro:

Esterilización	Métodos Físicos	No térmicos: Radiaciones, filtración ²
		Térmicos: Calor seco, Calor húmedo.
	Métodos Químicos	Gases: Oxido de Etileno, γ -propiolactona
		Líquidos: Germicidas.

¹ Ultrafiltración y/o Microfiltración

Unicamente nos enfocaremos a los métodos de esteriliza---
Térmicos, desde un punto de vista particular.

I. Calor Seco

Sustancias resistentes a la degradación a temperaturas -- por arriba de los 140°C . pueden ser esterilizadas por éste -- proceso. Dos horas de exposición a una temperatura de 180°C o aproximadamente 45 min. a 260°C , normalmente destruyen las es poras así como también las formas vegetativas de todos los -- microorganismos. Este ciclo de esterilización debe incluir un razonable tiempo "Lag" para que la sustancia alcance la tempe ratura de esterilización de la cámara del horno, un apropiado periodo para lograr la esterilización y un periodo de enfria miento para que el material regrese a la temperatura ambiente.

Es importante conocer que el tiempo de exposición empieza cuando la temperatura de la cámara del horno alcanza la tempe ratura designada para la esterilización. Ya que un horno normalmente es cargado con el material cuando está a temperatura ambiente, el periodo "Lag" no será considerado como parte del tiempo de esterilización. La longitud del tiempo "Lag" dependerá de las características mecánicas del horno y de la natu raleza de la carga.; esto es de la cantidad de material por - esterilizar así como de sus propiedades de conductividad tér mica.^(*)

TIPOS DE HORNOS

Los hornos utilizados son de dos tipos: 1) De convección natural y 2) De convección Forzada.

La circulación dentro de los hornos de convección natural es en base a las corrientes producidas por el ascenso de aire caliente y el descenso de aire frío. Los obstáculos en el camino de éstas corrientes bloquean la circulación y producen turbulencia, reduciendo la eficiencia; por lo que tales hornos deberán ser utilizados solamente cuando periodos de exposición prolongados pueden ser empleados pueden ser empleados para comenzar el bajo nivel de eficiencia. Diferencias en temperatura de 20°C o más pueden ser encontradas en diferentes puntos del horno.

Los hornos de convección forzada están provistos con un ventilador para circular el aire caliente alrededor de los objetos en la cámara. Su eficiencia es mayor que la de los hornos de convección natural. Las diferencias de temperatura en varios puntos de la cámara, pueden ser reducidos hasta 1°C. También reducen en gran medida los tiempos "lag" de los materiales por esterilizar, debido a que el aire caliente fresco es circulado rápidamente alrededor de los objetos.⁽⁶⁾

CONSTRUCCION

Entre los dispositivos de construcción más importantes, - consideramos de interes los siguientes:

- 1) Una cámara formada por paredes de acero inoxidable que puede ser doble, creando una cámara de aire entre ellas
- 2) Un sistema de doble puerta que permita aislar y al mismo tiempo comunicar el área estéril con el área limpia.
- 3) La pared externa está recubierta por un material aislante.
- 4) Un sistema de resistencias, que puede estar colocado entre las dos paredes, con una separación que facilite y oriente la convección del aire caliente.

- 5) Un ventilador colocado por detrás de las resistencias, que provoque una convección forzada, aumentando la hoge neidad y la velocidad de calentamiento.
- 6) Un tablero de controles que incluya el termostato, re gistrador y switch de ventiladores y resistencias.

II. Calor Húmedo.

El calor húmedo es un medio más efectivo que el calor seco para la esterilización térmica. El calor húmedo causa la coa gulación de las proteínas celulares a menor temperatura que - el calor seco. Esto es debido a que en el punto de condensación, el vapor liberará energía equivalente a aproximadamente 540 cal/gr a 100°C y 524 cal/gr a 121°C . En contraste, la energía calorífica liberada por el aire caliente seco es equivalente a solamente 1 cal/gr de aire por cada °C. En con secuencia, cuando el vapor saturado choca con un objeto frío y se condensa , libera aproximadamente 500 veces la cantidad de energía calorífica liberada por un peso equivalente de aire caliente.

Cuando el vapor bajo presión es empleado, un rápido abaste cimiento de vapor sobrecalentado es aplicado al objeto y éste es calentado. Esto es debido tanto a la presión bajo la cual el vapor es aplicado y a el vacío parcial producido en el sitio donde el vapor es condensado.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ESTERILIZACION POR VAPOR.

- 1) Inherentes a las características del vapor.

Por las características del vapor saturado, su calor laten te que se libera, en la condensación, su calor sensible de - 121°C a 1 atm, su contracción de volumen al condensarse, su - capacidad de humectar al material y a los gérmenes y su propie dad de coagular las proteínas que componen el protoplasma celular.

2) Aire presente.

La presencia de aire mezclado con el vapor o retenido en el material a esterilizar, se traduce por la incorporación de dos factores de error importantes.

a) Se produce una presión superior a la verdadera y, por lo tanto, fuera de la curva de equilibrio T/P. De manera que no es posible guiarse por la lectura del manómetro.

b) El aire impide el contacto entre el vapor y el material y por consiguiente, no se desarrolla el juego sucesivo de calentamiento: conservación --- humectación --- vacío --- condensación --- calentamiento ----, etc. La propiedad física más importante que se debe tener en cuenta para el desplazamiento del aire durante la esterilización, es su densidad mayor que la del vapor. Teniendo en cuenta esta condición, es fácil establecer conclusiones de interés práctico:

* Siempre es necesario asegurarse del desplazamiento del aire hacia la parte inferior de la cámara de esterilización. ^(e)

* Las autoclaves deben disponer de una descarga de aire que estará ubicada en su parte inferior.

* Los recipientes que contienen material a esterilizar - deben permitir el desplazamiento del aire hacia abajo.

* Los materiales textiles evacuan mejor el aire ocluido cuando se les esteriliza en paquetes envueltos con papel poroso, que también permita conservar la esterilidad.

* Facilitar la eliminación del aire, su desplazamiento - permanece hacia abajo dentro de la cámara y su eliminación continúa por el sistema de evacuación del condensado.

* Asegurar la eliminación del aire mediante la lectura de un termómetro colocado en la línea de evacuación, cuando su temperatura está en equilibrio con la presión del sistema.

* No se considera útil un dispositivo de vacío parcial.

* Es muy práctico y disminuye el tiempo correspondiente al ciclo de esterilización, la incorporación a el autoclave de una bomba de vacío que asegura una presión no superior a 20 mm/cm². Este dispositivo asegura la evacuación prácticamente completa del aire y una penetración eficaz del vapor.

* Sólo en ausencia de aire la relación T/P se comporta como un sistema en equilibrio y las medidas del termómetro y del manómetro se corresponden entre sí.

3) Inherentes a la carga.

El material a esterilizar debe ser seleccionado, acondicionado y distribuido de una manera apropiada.

Selección: Es posible establecer intervalos de tiempo y de temperatura que puedan favorecer la conservación de algunos elementos importantes en la economía del servicio. por ejemplo, los guantes se deterioraron con cierta rapidez con temperaturas a veces innecesarias, lo mismo puede ocurrir con textiles como batas, mamelucos, cubrebocas, etc. Conviene cargar material homogéneo para aplicar las medidas correctas de esterilización.

Acondicionado: En realidad, todos los materiales esterilizables por vapor, tienen características propias que, en alguna medida, pueden determinar las condiciones de acondicionamiento y que podrían estar vinculadas con numerosos factores:

a) Vinculados con la esterilización propiamente dicha y su conservación posterior.
Por ejemplo: la ropa, cubrebocas, guantes, etc. Estos deben prepararse en paquetes de sección rectangular, que faciliten la penetración del vapor y el desplazamiento del aire hacia abajo, colocando el material en forma ordenada, capas paralelas, sin comprimir ni atar, envueltos en doble capa de muselina o, en su defecto, papel tipo "Kraft". En ambos casos, se

debe vigilar su integridad, sobre todo al extraerlos de la autoclave y al movilizarlos.

b) Vinculados con la mejor conservación del material.

Es el caso de la esterilización de artículos de goma, especialmente guantes. Es natural que se deben lavar y conservar con las precauciones apropiadas a un material perecedero y muy sensible al empleo de detergentes y disolventes orgánicos.

c) Vinculados con la velocidad de carga o con el ciclo de esterilización en su conjunto.

El diseño de sistemas mecanizados que permitan el ingreso de los materiales cargados en soportes desplazables vinculados con la línea de producción, de tal manera que se pueda diseñar la ruta de fabricación empleando el autoclave y los sistemas de carga como medio de transporte en la continuidad del proceso. En éste sentido son particularmente útiles autoclaves de doble puerta que pueden aislar y, al mismo tiempo, comunicar el área estéril de la zona de preparación.

4) Diseño del autoclave.

El diseño comprende detalles fundamentales de orden general y otros específicos para cada tipo de material a esterilizar. Consideramos importantes destacar:

* La cañería conductora de vapor, cuando ésta proviene de un generador central, debe estar provisto de un sistema de eliminación de óxido, cuerpos extraños y de condensado, para evitar que éste se proyecte al interior del autoclave.

* La posición del distribuidor de vapor en la parte superior de la cámara, debe permitir el ingreso de éste con un flujo laminar y con desplazamiento del aire hacia abajo.

* El drenaje del aire debe asegurarse por un sistema de evacuación colocado en la parte inferior de la cámara, cuya

expresión más simple es una válvula reguladora.

* Como complemento y para facilitar el drenaje se debe colocar una trampa de vapor eficaz cuya capacidad de evacuación de agua condensada y, sobre todo, aire debe controlarse perfectamente para que la temperatura sea uniforme en la cámara. El control y la vigilancia de la trampa es de particular importancia.

Es conveniente colocar también a ésta zona una válvula auxiliar para evitar que obstrucciones accidentales de la trampa detengan el proceso.

* Siendo el punto aconsejado para la evacuación del aire el que tarda más tiempo en alcanzar la temperatura de equilibrio, es allí donde se debe colocar el termómetro.

* El ingreso de aire que se debe producir al terminar el ciclo de esterilización debe ser de aire estéril. A este efecto se debe emplear un filtro bien armado y esterilizado. No es aconsejable utilizar filtros de algodón, debe darse preferencia a los materiales cerámicos o metálicos con poros de diámetro inferior a 0.3 micras.

* El instrumental de control debe comprender la determinación de presión, temperatura y un dispositivo de seguridad.

* Debe tenerse la seguridad de que no se puede producir una contaminación del autoclave por retroceso de condensado o del aire en el punto de evacuación, ya sea porque se ha producido vacío en el equilibrio o por sobrepresión en la línea de descarga.

La figura IV-1 muestra la configuración de un autoclave.

CICLO DE ESTERILIZACION

Comprende el tiempo necesario para desarrollar todas las operaciones que corresponden a un proceso de esterilización

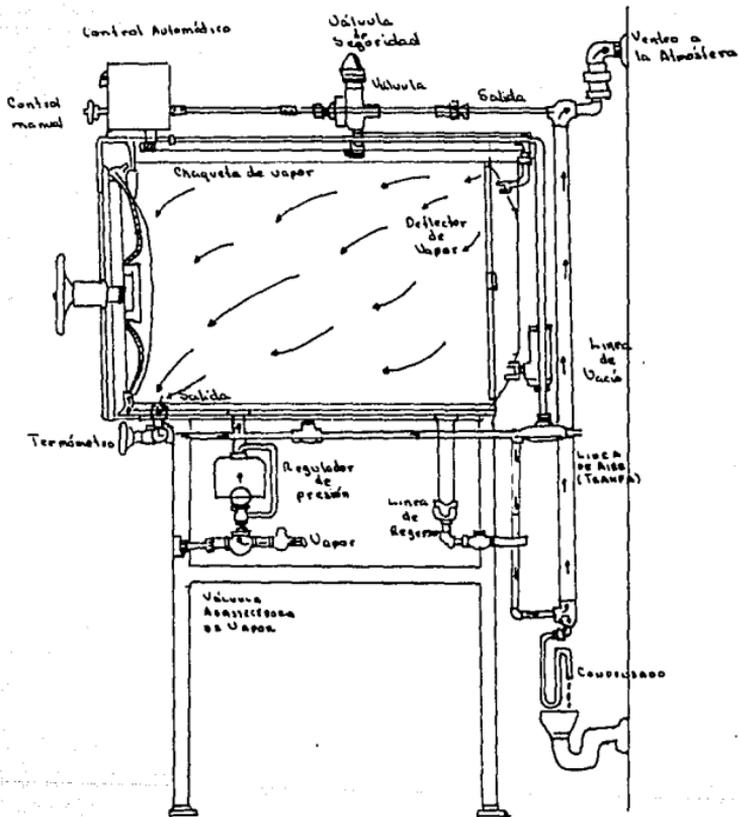


Fig. IV-1 Partes principales de un autoclave.

completo. En la actualidad, este ciclo puede conducirse en forma automática, con un programa diseñado de acuerdo con los materiales a esterilizar y a las condiciones requeridas para cada caso.

Se pueden considerar dos tipos de autoclaves:

- 1) Los que trabajan desplazando el aire por gravedad.
- 2) Los que trabajan con vacío elevado (menos de 20 mm de presión), antes de ingresar el vapor.

El desplazamiento del aire por gravedad no se cumple eficazmente cuando se esterilizan materiales textiles, en este caso conviene el empleo de autoclaves que trabajen con vacío elevado.

El ciclo de esterilización consiste:

1. Calentamiento del material.
2. Tiempo de esterilización propiamente dicho.
3. Enfriamiento de la carga.
4. Ingreso del aire estéril dejando el autoclave listo para la descarga.

CONTROL DE AUTOCLAVES

No solo es indispensable revisar y controlar un autoclave al adquirirla, sino durante toda su vida útil. Siendo un equipo que trabaja soportando presión de vapor, debe ser sometido a pruebas de presión hidráulica con un exceso no inferior al 50% de la presión de trabajo. No se deben observar pérdidas de líquido en ninguna de las conexiones, ni deformaciones en la cubierta ni el fondo.⁽⁴⁾

Se debe controlar también la hermeticidad en pruebas de vacío como la seguridad de las válvulas y el tiempo de conservación del vacío en el autoclave cerrado. Esta prueba puede aprovecharse para determinar la posibilidad de fugas entre las dos cámaras, haciendo el vacío con la válvula de comunicación cerrada, en una de las cámaras y comparando la diferencia de presión. El control de la distribución homogénea del calor ----

es importante, sobre todo en las autoclaves grandes, colocando termopares distribuidos en los puntos dudosos. De esta misma manera se colocan esporas con el objeto de evaluar el proceso de esterilización.

III. Contaminación particular en el proceso de esterilización.

Aunque los hornos tienen sistemas de filtración de aire - HEPA, ciertos factores pueden causar contaminación particular en los contenedores. Primero, los contenedores están en el horno durante las fases de calentamiento y enfriamiento. El cambio drástico de temperatura durante estos ciclos causa que las superficies del horno se dilaten y contraigan, generando, en consecuencia, partículas.⁽¹⁵⁾

Segundo, los contenedores no están bajo flujo laminar. El aire turbulento dentro del horno puede depositar partículas dentro de los contenedores.

Tercero, la naturaleza de los materiales sujetos a el proceso de esterilización, pueden desprender partículas depositándose en la cámara de esterilización.

Cuarto, la naturaleza de los materiales con los que se realiza la limpieza de las cámaras de esterilización, asimismo la frecuencia con que se realiza esta operación de limpieza.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

A. Limpieza de Hormos y Autoclaves.

En realidad no existe una técnica específica para la limpieza de hornos y autoclaves, pero comunmente se emplea una esponja y agua.

El empleo de estos materiales puede ser muy útil siempre y cuando la esponja no libere partículas.

Con el objeto de ver que tan efectivo es éste método de limpieza y más aún, como puede contribuir el material de limpieza en la generación de partículas dentro de las cámaras de esterilización, se efectuaron las siguientes pruebas:

1) Limpieza con agua y esponja.

- a) Se limpió toda la superficie de la cámara con la esponja humedecida.
- b) Se colocaron cajas petri con agua filtrada, en diferentes puntos de la cámara.
- c) Para el horno se encendió el sistema de ventilación-- durante 1 hr.
En la autoclave, se sometió a un ciclo de esterilización.
- d) Inspección visual y microscópica del agua contenida - en las cajas petri.

2) Limpieza con un lienzo de Nylon y Agua.

- a) Se limpió toda la superficie de la cámara con el lienzo húmedo.
Se repiten los mismos pasos desde b) hasta d).

RESULTADOS

Limpieza	Observaciones
esponja	Puntos amarillos, fibras blancas y -- partículas metálicas.
lienzo	Fibras blancas y partículas metálicas.

Los puntos amarillos en la limpieza con esponja son debidos a ésta, ya que la esponja utilizada en la prueba es de color amarillo.

Esto se comprobó al observarse en el microscópio.

Las fibras blancas son debidas al uniforme del operador.

Aún cuando se encuentran fibras en la limpieza con el lienzo, los resultados son más satisfactorios ya que el número de partículas es menor.

Para obtener buenos resultados es recomendable que el lienzo esté perfectamente dobladillo con hilo nylon.

Cuando las autoclaves presentan una capa anaranjada en su superficie esta es debida a la acumulación de residuos por -- los numerosos ciclos de esterilización.⁽¹⁸⁾

Para ello se recomienda una limpieza con una solución compuesta por Edetato de sodio al 4% y pirofosfato de sodio al 4 %.

El procedimiento consiste en aspersar la solución en la superficie de la cámara empezando por la porción más baja. Cuando se completa, se cierra y se deja actuar durante dos horas, -- posteriormente se enjuaga con agua filtrada y en caso de ser -- necesario se talla con una fibra.

El enjuague debe realizarse dos veces.

Las ventajas que tiene este método son:

- 1) Es efectivo en remover residuos de esterilizaciones - repetidas con vapor.
- 2) Es segura para los sellos de hule.
- 3) Se remueve facilmente al enjuagarse.
- 4) No es corrosiva.
- 5) No es tóxica.
- 6) Es esterilizada facilmente por filtración.

B. Contribución de Partículas por el Sistema de Manejo de Aire.

Como se mencionó anteriormente los hornos deben de contar con un sistema de filtros HEPA para el aire que entra.

En el caso de autoclaves, éstos deben de contar con un filtro para el aire de rompimiento de vacío.

De alguna manera la eficiencia de éstos, puede influir en la generación de partículas, por ello se efectuaron algunas pruebas.

Procedimiento:

- a) Se colocaron dos cajas petri con agua filtrada en diferentes puntos de la cámara.
- b) Se colocó una caja petri con aceite y otra conteniendo una crema blanca.
- c) En el horno se encendió el sistema de ventilación durante 1 hr.
En el autoclave se sometió a un ciclo de esterilización.
- d) Inspección visual del agua contenida en las cajas petri

e inspección de la superficie del aceite y de la crema.

RESULTADOS

	Agua	Aceite	Crema
Autoclave	Fibras, sales amarillas, cristales café.	--	--
Horno	Fibras sales blancas	--	Partícula metálica.

Las partículas encontradas en la autoclave se deben básicamente al vapor, ya que éste no cuenta con un filtro a la entrada de la cámara.

En el caso del Horno las partículas encontradas pueden deberse a la acumulación de ellas por procesos anteriores de esterilización, ya que la prueba se efectuó bajo las mismas condiciones de trabajo para un proceso normal.

Las partículas metálicas son generadas por los mismos materiales de construcción, así como por los materiales que se esterilizan. También pueden generarse por malas condiciones en el sistema de resistencias y de ventilación.

C. Contribución de partículas debida a material auxiliar.

Se realizó un estudio de partículas generadas por los diferentes materiales utilizados para envolver el material que se esteriliza. Este estudio se llevó a cabo bajo campana de flujo laminar, con dos diferentes posiciones:

- 1) Con movimiento (c/m)
- 2) Sin movimiento (s/m)

Y los resultados fueron los siguientes:

RESULTADOS

Tipo de Papel		Partículas 0.5 μ /min/ft ³	Partículas 5.0 μ /min/ft ³
Mantequilla	s/m	15	0
	c/m	3184	122
Wrap (azul)	s/m	39	7
		409	36
Glacin (blanco)s/m		95	4
		2411	48
Bolsa Azul Tower Self seal			
a) enfrente (plástico)		4	0
b) Atrás (papel)		3	0
c) Por dentro de la bolsa		165	16
Bolsa Blanca Medi-Plus			
a) Dentro de la bolsa		535	4
Papel blanco (lienzo lint free)			
		2033	53

Tipo de papel	Partículas 0.5 μ /min/ft ³	Partículas 5.0 μ /min/ft ³
Bolsa Chex-all		
a) Enfrente (por la parte de plástico, s/m)	11	0
b) Atrás (s/m, por la parte del papel)	30	0
c) Con agitación lenta	15	1
d) Con movimiento	425	40

Como se puede observar en los resultados, tanto el papel Wrap, la bolsa Chex-all y la bolsa azul Tower Self Seal, son convenientes para su uso, ya que el desprendimiento en ellas es bajo. Su elección dependerá de la facilidad que tenga la compañía para adquirirlas, y de su eficiencia para conservar el material estéril.

Debido a que el número de partículas se incrementa con el movimiento se debe tener cuidado al desenvolver el material dentro del área estéril, para liberar la menor cantidad posible de partículas.

D. Efecto del proceso de esterilización en contenedores.

Comunmente nos surge la duda de que si en el proceso de esterilización, ciertos materiales son afectados. Esto es porque algunos materiales como fibras, no son totalmente eliminadas por el proceso de esterilización por horno, aún cuando se alcanzan temperaturas muy elevadas.

Con el objeto de conocer lo que realmente sucede con las fibras, se sometieron fibras de diferente composición a esterilización por horno y los resultados se muestran en la tabla IV-I.

El proceso de esterilización en algunos casos causa destrucción total o parcial dependiendo de la composición de las fibras, por lo que ésta clase de fibras llegan a detectarse en producto terminado como puntos negros o rojos.

TABLA IV=1

Fibra (Composición)	OBSERVACIONES:
100% Algodón	Quemada
Celulosa (cartón)	Quemada
100% Nylon	Calcinada
100% Polyester	No se quema
100% Rayón	No se quema
65% Polyester	Quemada
35% Algodón	
Tela "piel de ángel"	No se quema
50% Algodón	Quemada
50% Polyester	
45% Algodón	No se quema
55% Rayón	

El siguiente paso del lavado de contenedores es su esterilización; se cree que durante éste paso son eliminados, además de gérmenes, material particular; pero como en realidad no se realiza una evaluación de la efectividad del lavado de los contenedores, o bien, pueden eliminarse estas partículas, o generarse más, es por ello que se realizaron varias pruebas con ampollitas lavadas.

METODO:

- 1) Se muestrearon ampollitas lavadas de 3ml.
- 2) Se reconstituyeron con agua filtrada (1 ml)
- 3) Inspección y clasificación del tipo de defectivos.
- 4) Esterilización por horno.
- 5) Reconstitución con agua filtrada (2ml).

6) Inspección y clasificación del tipo de defectivos.

Como podemos observar en la tabla IV-2 los defectivos por puntos blancos tienden a disminuir después de esterilización.

En el caso de las pelusas no se observa gran diferencia en los resultados después de la esterilización por lo que no resultan afectadas por éste proceso. No sucede de ésta manera cuando permanecen fuera del flujo laminar, ya que el número de defectivos se incrementa notablemente (Tabla IV-2).

TABLA IV - 2

Muestreo	% DEFECTIVOS				Observaciones
	Lavadas Pel. P.B.	Esterilizadas Pel. P.B.			
1	19 35	20 22			Evaluación después de esterilizar.
2	27 42	34 28			"
3	20 31	17 23			"
4	21 37	41 17			Evaluación después de haber permanecido 24 hrs. en el horno.
5	18 35	51 33			Evaluación a las 72 hrs. después de la esterilización. Permaneciendo dentro del área sin C.F.L.

Pel.= pelusas; P.B.= puntos blancos

La esterilización puede contribuir con la generación de partículas, involucrando aquí al sistema de manejo de aire, ya mencionado anteriormente.

Aún cuando los materiales se encuentren limpios, en el proceso de esterilización pueden generarse o depositarse partículas en el contenedor, como se puede observar en la tabla IV-3.

TABLA IV - 3

Observaciones:				
Garrafón lavado	Fibras	++	Puntos	+ + +
Garrafón despirogenizado (horno).		+++		++
Garrafón estéril c/es topero (autoclave)		++++		+++

Los resultados nos indican que el proceso de esterilización que siguen los garrafones, sí afecta al nivel de partículas.

En la despirogenización los garrafones son tapados parcialmente con papel aluminio para que el aire circule de manera eficaz; éste aire puede acarrear partículas del horno, depositándose en el contenedor.

En la esterilización por autoclave como se mencionó en el capítulo III, los materiales que constituyen el estopero son la principal fuente de las partículas.

V. Buenas Prácticas de Manufactura en la Esterilización.

- 1.- Deberá existir una zona exclusiva de esterilización.
- 2.- Deberá separarse el material para esterilizar del material de uso no estéril.
- 3.- Existirá un programa de mantenimiento para todo el equipo de esterilización.
- 4.- Se tendrá por rutina un horario de limpieza de equipo de esterilización que no interfieran con las operaciones normales.
- 5.- Se utilizarán indicadores biológicos de esporas o indicadores fisicoquímicos en cada ciclo de esterilización.
- 6.- Siempre es necesario asegurarse del desplazamiento - total del aire en la esterilización por vapor.
- 7.- Las cargas de material por esterilizar deben ser homogéneas,
- 8.- Deben de prepararse paquetes que facilita la penetración del vapor y el desplazamiento del aire y que no libere - partículas.
- 9.- Colocar el material en forma ordenada en capas paralelas, sin comprimir ni atar.
- 10.- El aire de rompimiento de vacío debe ser filtrado.
- 11.- No deberá producirse una contaminación por retroceso del condensado o del aire en la autoclave.
- 12.- Para mantener una condición estéril después de la esterilización, el equipo debe estar cubierto y de preferencia bajo flujo laminar.

- 13.- Se llevarán registros de esterilización.
- 14.- Los procedimientos de esterilización deben estar por -- escrito.
- 15.- Todo el personal debe conocer los procedimientos adecuados de esterilización.

VI. CONCLUSIONES

Los materiales con que se efectúa la limpieza de las cámaras de esterilización no deben desprender partículas, ya que éstas pueden depositarse en el contenedor al circular el aire dentro de la cámara.

El aire que entra a la cámara debe ser filtrado, chequeando la eficiencia de los filtros periódicamente.

Deberá realizarse una limpieza diaria y/o antes de cada carga en las cámaras de esterilización; y un mantenimiento mínimo cada 6 meses.

Durante el proceso de esterilización algunas fibras son quemadas y otras no; sin embargo, ambas llegan a ser causa de rechazos.

Partículas tales como puntos blancos disminuyen durante la esterilización, sin embargo, las pelusas no son afectadas por ésta.

Aún cuando existen especificaciones para el tiempo límite de sterilidad, estas no son aplicables para materia particulada, ya que aumentan con respecto al tiempo si el material no permanece bajo flujo laminar.

C A P I T U L O V.

CONTAMINACION DE PARTICULAS PRODUCIDAS POR EQUIPOS DE LLENADO

Existe una amplia variedad de equipo que puede ser utilizado para el llenado de parenterales de pequeño volumen. Si está apropiadamente diseñado éste equipo, mantendrá su estabilidad, limpieza, durabilidad y una dosificación exacta.

Generalmente todas las superficies exteriores deberán ser hechas de acero inoxidable y no deberán ser pintadas. Deberán tener bases (patas) de suficiente altura para permitir una buena limpieza.

El motos así como el sistema eléctrico en la máquina, debe estar cubierto para evitar que las posibles partículas originadas en este punto contaminen el producto.⁽²⁾

I. Llenado de Líquidos y Suspensiones

La mayoría de las suspensiones y soluciones líquidas pueden ser dosificadas utilizando equipo que emplea los siguientes mecanismos básicos: pistón, bomba rotatoria y tiempo/ -- presión.

Para aquellas máquinas que trabajan por pistón, el movimiento de éste dirige una leva a una distancia predeterminada por la colocación del pistón inferior en el vernier, la válvula de tres pasos actúa moviendo un volumen del líquido del granel a través de la válvula, dentro de la jeringa y -- hacia el contenedor por medio de la aguja llenadora.

Dependiendo del tamaño del lote, el equipo variará en tamaño y complejidad. Sin embargo el principio de operación es común a este mecanismo básico.

Basicamente todos los líquidos son llenados de la misma manera. Las suspensiones requieren atención adicional para mantener la uniformidad, a través de un adecuado sistema de mezclado y/o recirculación.

Ciertas características fundamentales son encontradas en todas las máquinas utilizadas en el llenado de líquidos.

Un medio es provisto para forzar de manera repetitiva una cantidad de volumen a través del orificio del tubo de llenado diseñado para que entre en la boca del contenedor. El tamaño de este tubo dependerá de la boca del contenedor empleado, la viscosidad y la densidad del líquido y la velocidad de llenado deseada. El tubo deberá entrar libremente en el cuello del contenedor y liberar el líquido lo suficientemente adentro - para permitir que el aire escape sin proyectar el líquido fuera del contenedor.⁽²⁾

Para reducir la resistencia al flujo del líquido, el tubo deberá tener el máximo diámetro posible. Una excesiva presión en el llenado causará problemas como la formación de espuma, si el líquido tiene una tensión superficial baja.

Si es requerido Nitrógeno, la máquina deberá estar equipada con flujómetros para que la cantidad de Nitrógeno que fluye dentro del contenedor pueda ser controlado.

Las partes a través de las cuales el líquido fluye deben ser fácilmente desmontables para su limpieza y esterilización.

Deberán estar construidas de materiales no reactivos como son vidrio de borosilicato o acero inoxidable. Las jeringas son usualmente hechas de acero inoxidable cuando las presiones requeridas en el llenado de líquidos viscosos o grandes volúmenes podrían hacer inseguro la utilización de jeringas de vidrio.

Las máquinas llenadoras están diseñadas para proveer una alta precisión en el volúmen, sin embargo ésta puede ser afectada por ciertos factores de operación tales como: la velocidad de llenado, la uniformidad de la velocidad, la expansión del tubo de plástico que conecta a la válvula con el tubo de llenado y la rapidez de acción de las válvulas.

Las soluciones estériles con potencia relativamente baja son llenadas en grandes volúmenes y normalmente no requieren la precisión de llenado que es requerida para inyectables potentes en pequeños volúmenes. En consecuencia estas soluciones son llenadas por gravedad, presión o vacío.

Es obvio que la exactitud y precisión de la máquina de llenado variará con el método. Por lo que un método es seleccionado si provee el grado de exactitud y precisión requerido para la naturaleza del producto.

Las Emulsiones y Suspensiones con frecuencia requieren de equipo de llenado diseñado especialmente, debido a su alta viscosidad. Para obtener una razonable velocidad de flujo, deben ser aplicadas altas presiones o emplear contenedores con bocas grandes que permitan la entrada de tubos de llenado grandes. Algunas veces pueden ser empleados tanques enchaquetados para aumentar la temperatura del producto y bajar así su viscosidad.

Es normalmente necesario mantener las suspensiones constantemente agitadas en el tanque durante el llenado, para que el producto permanezca homogéneo y cada contenedor tenga la cantidad requerida de fármaco.

II. Sellado y Taponado.

Los contenedores deberán ser sellados en el área aséptica inmediatamente después de ser llenados. Además de retener el contenido de un producto estéril, los contenedores son sellados para asegurar al usuario que no ha sido abierto.⁽¹⁹⁾

A) Sellado de Ampolletas.

Las ampolletas pueden ser selladas fundiendo una porción de vidrio del cuello, ya sea por la formación de gotas (tip-seals) o desprendiendo la parte superior de cuello cuando el vidrio es reblandecido (pull-seals). Los sellos de gota son hechos fundiendo suficientemente el vidrio de la punta del cuello para formar una gota de vidrio que cierra la ampolleta. Los segundos son hechos calentando el cuello de una ampolleta que gira, entonces la punta es jalada y la pequeña abertura que queda es cerrada por la misma flama.

La flama debe ser cuidadosamente controlada para evitar la distorsión del sello. Un calentamiento excesivo en el cuello causará una expansión con la formación de burbujas frágiles en el punto de sellado. Orificios pequeños en el punto de sellado o estrellamientos causaran la salida del producto de la ampolleta.

El sellado por pull-seals es más lento pero más seguro -- que el tip-seals.

La fractura del cuello de las ampolletas con frecuencia ocurre durante el sellado si ha ocurrido una humectación de éste en el llenado. También el vidrio húmedo incrementa la frecuencia de formación de burbujas, aparición de deformaciones y contaminación por depósitos de carbón u óxidos del pro-

ducto por efecto del calentamiento durante el sellado. Con algunos productos sensibles puede ser necesario cerrar las ampollitas por pull-seals para prevenir la combustión de los productos en la flama. Además algunas veces es necesario desplazar el aire de la ampollita antes de llenar el producto -- para prevenir la descomposición. Esto puede ser hecho introduciendo una corriente de gas inerte, durante o después del llenado. Inmediatamente después la ampollita es sellada antes de que el gas escape.

B) Sellado de Viales.

Los tapones de hule deben ajustar a la boca del contenedor lo suficiente para producir un sellado. Pueden ser colocados manualmente utilizando guantes estériles o pinzas estériles. Un método más rápido que elimina el contacto directo, involucra el recoger el tapón y colocarlo en el vial por medio de un aparato conectado a una línea de vacío.

Cuando los tapones son colocados por máquinas, la superficie del tapón es usualmente cubierta con silicón para reducir la fricción. Esto hace posible que el tapón se deslice desde el fondo del tambor por rotación o vibración hasta la guía que finalmente lo coloca sobre el contenedor y posteriormente son insertados por presión.

Una máquina taponadora puede generar grandes cantidades de materia particulada en una área estéril, por lo que debe ser diseñada para evitar la liberación de los conductos que corren verticalmente sobre el contenedor abierto. Las partículas generadas por la unidad orientadora fluirán a lo largo del conducto hacia el vial.

Un sensor puede ser instalado en la guía para minimizar el número de partículas generadas por una mala orientación del tapón.

El ruido es otro problema, ya que las bombas rotatorias lo generan y por lo tanto deben estar equipadas con materiales aislantes, tales como el poliuretano. Desafortunadamente éstos materiales generan partículas y son contrarios a las - BMP8s.

El proceso de inserción real puede ser crítico si, por ejemplo, la dimensión del tapón es mayor que el diámetro interno del cuello del vial; al ser colocado queda flexionado y es botado cuando la presión se libera.

Una máquina taponadora debe funcionar con todo tipo de tapones.

ENGARGOLADO

En líneas convencionales, los viales son transferidos directamente a una engargoladora después de que éstos han sido taponados.

Aunque algunos piensan que los viales deben ser engargolados inmediatamente, la práctica aceptada es colocar la máquina engargoladora fuera del área estéril. Existen varias razones para esto. Primero, la retapa genera una cantidad considerable de polvo de aluminio. Removiendo la máquina del área estéril se reduce sustancialmente los problemas de control de partículas. Segundo, se reduce el número de máquinas que deben ser sanitizadas.⁽¹²⁾

Cuando la engargoladora se encuentra fuera del área, la transferencia de los viales taponados a la engargoladora puede hacerse mediante su paso a través de la pared por medio de un túnel, evitando la entrada de partes mecánicas del área no estéril a la área estéril.

Otro factor importante es la calibración de la engargola

dora que debe estar equipada con medios para calibrar tanto la presión con la cual coloca la retapa como la presión lateral por lo menos una vez durante cada lote y medir continuamente éstos parámetros.

III. Parte Experimental.

Durante el proceso de llenado lo más importante a considerar es el comportamiento del personal dentro del área, las condiciones del área y el funcionamiento del equipo de llenado. Los dos primeros se tratarán en capítulos posteriores y únicamente nos enfocaremos aúf al funcionamiento del equipo.

LLENADO DE LIQUIDOS Y SUSPENSIONES

Anteriormente se trato el funcionamiento así como las condiciones bajo las cuales debe trabajar una máquina llenadora de líquidos. Sin embargo existen algunos puntos donde se pueden generar partículas por el funcionamiento de la máquina durante el llenado.

En las figuras V-1 y V-2 se presentan a dos máquinas llenadoras de líquidos y se indican los puntos en los que se generan partículas.

Comparando los resultados de inspección de lotes del mismo producto, llenados en éstas dos máquinas (Tabla V-2) se observava que en la máquina CIONI la cantidad de defectivos es mayor que en la Marzocchi debido a que durante su funcionamiento presenta constantes desajustes.

En la figura V3 y V4 se muestran otras máquinas llenadoras en las cuales se indican los puntos en los que se generan partículas.

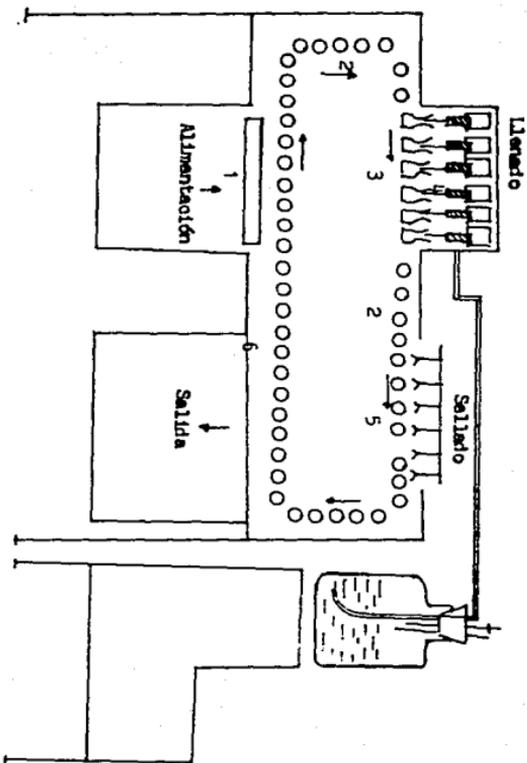


Fig. V - 1 Máquina llenadora CIONI para ampollitas
Puntos críticos de generación de partículas

Fig. V - 2 Máquina llenadora "harzochi" (ampollitas)
Puntos críticos de generación de partículas

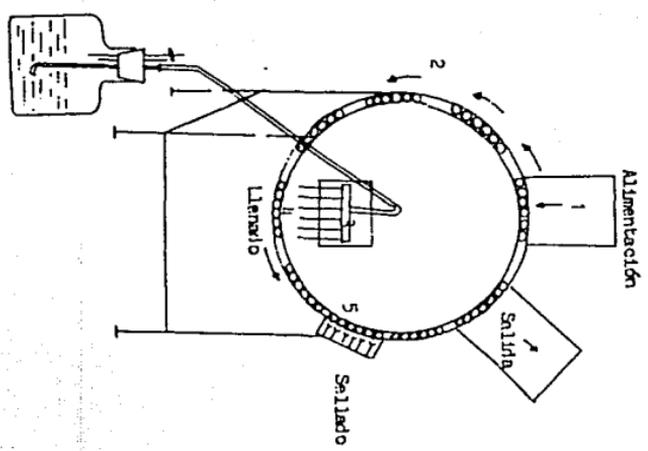


TABLA V-1

Punto	Tipo de Particula	Causa
1	vidrios	Un desajuste entre la tolva de alimentación y el elevador que coloca a las ampollitas en las canastillas o en la gufa transportadora.
2	pelusas	El ambiente y el personal.
3	vidrios	Roce de las agujas con las paredes del contenedor por un mal ajuste.
4	puntos blancos	Acumulación del producto en las paredes externas de las agujas.
5	puntos negros	Carbonización de producto adherido a las paredes del contenedor por el efecto del sellado.
6	puntos negros, rojos o metálicos	Gufa transportadora (cadena) en grasada y expuesta en el área de llenado.

TABLA V-2

Maquina	% Defectivos			
	Materia Particulada	Vidrios	Pelusas	Mal Sellado
CIONI	0.32	10.2	1.24	14.5
Marzocchi	0.29	0.8	0.9	0.28

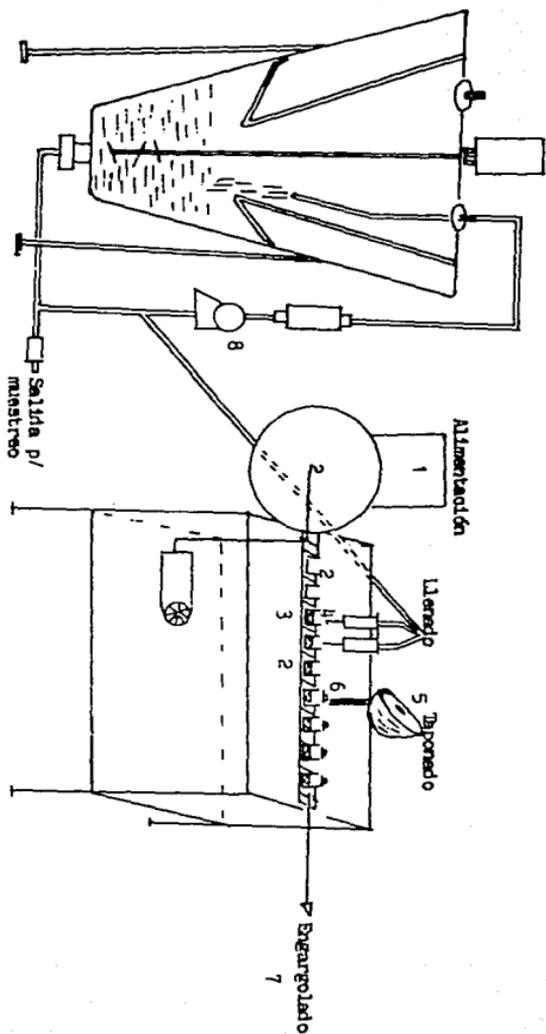


FIG. V - 3 Máquina llenadora Cozzoli II (Viales)
Puntos críticos de Generación de partículas

Máquina llenadora "Iven Mar" (Viales)

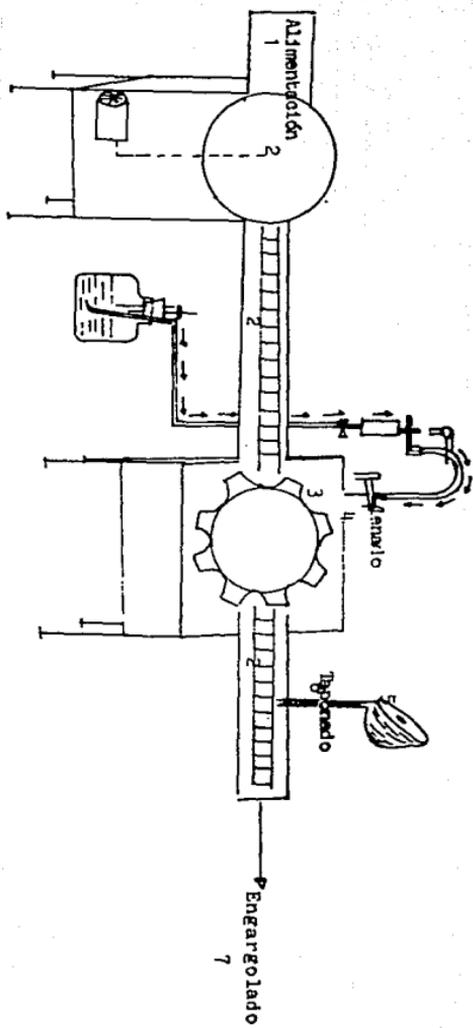


Fig. V - 4 Puntos críticos de generación de partículas.

En la tabla V-3 el punto en el que se genera un mayor número de partículas es durante el engargolado; por lo que esta operación debe realizarse lejos de la línea de llenado o fuera del área estéril.

TABLA V-3

Punto	Tipo de Partícula	Causa
1	pelusa	Malas prácticas de manufactura por el personal al descargar - el contenedor de las charolas.
2	pelusa	Debida a periodos prolongados de exposición al ambiente por- paro en el llenado.
3	vidrios	Roce de las agujas con las pa- redes del contenedor por un -- mal ajuste.
4	puntos negros y óxido.	Mala limpieza de las agujas.
5	pelusa	Malas prácticas de manufactura por el personal al descargar el tapón.
6	puntos rojos	Abrasión del tapón al correr- por la guía, debida a una mala orientación y siliconización.
7	partículas metá- licas y vidrios	Condiciones generales de la re tapa. Durante la alimentación en el engargolado. Desajuste - entre el contenedor y el cabe- zal de la engargoladora.
8	puntos negros y puntos blancos	Una constante fricción en la - bomba.

IV. Buenas Prácticas de Manufactura en el
Llenado de Productos Parenterales.

- 1.- Las máquinas deben ser de acero inoxidable y no estar pintadas.
- 2.- Las partes que estén en contacto con el producto deben -- ser fácilmente desmontables para su limpieza y esterilización.
- 3.- El Nitrógeno utilizado debe ser filtrado.
- 4.- Las jeringas deben ser de materiales no reactivos, tales como vidrio de borosilicato o acero inoxidable.
- 5.- Las agujas deben estar bien calibradas para evitar que el producto quede en el cuello de la ampollita, y/o provocar estrellamiento.
- 6.- La flama de sellado debe controlarse para evitar la distorsión del sello.
- 7.- Las máquinas taponadoras deben orientar adecuadamente al tapón evitando la abrasión.
- 8.- El proceso de engargolado debe realizarse fuera del área estéril.
- 9.- EL acceso al área de llenado debe ser restringido, únicamente para personal autorizado y capacitado.
- 10.- La ubicación de los equipos de llenado deberá estar por escrito.
- 11.- Deberá tenerse un programa de mantenimiento preventivo -- para el equipo de llenado.

- 12.- Se debe de llevar un registro de uso de maquinaria.
- 13.- El ajustador de maquinaria verificará la limpieza de la máquina así como su funcionamiento antes de iniciar el llenado.
- 14.- Se verificarán todos los registros al finalizar cada llenado.
- 15.- Se encontrarán adecuadamente separadas las líneas de llenado, para evitar la contaminación cruzada.
- 16.- Pesar y registrar el peso de llenado cada 10 min.
- 17.- Verificar en soluciones: claridad, partículas extrañas, y apariencia exterior tanto en viales como en soluciones
- 18.- Checar la altura del sellado y calidad del mismo.
- 19.- Al vaciar tapón al recipiente de la taponadora, no agitar ni tratar de despegar los que queden en la canastilla.
- 20.- Los viales que caigan en la línea de llenado deberán ser sacados cuidadosamente con pinzas.
- 21.- Cuando un vial que contenga producto y no tenga tapón y salga de la campana de flujo laminar, deberá ser descartado.
- 22.- Cuando se llenen suspensiones y la agitación se suspenda por más de un minuto se deberán tomar precauciones especiales.
- 23.- Unicamente un producto puede ser llenado a un tiempo en una campana, y la línea de llenado deberá ser limpiada perfectamente antes de iniciar el llenado de otro producto.

V. CONCLUSIONES

El mantenimiento preventivo de las máquinas llenadoras -- disminuye los problemas mecánicos durante el llenado, haciendo el proceso más continuo.

Las partes mecánicas de las máquinas de llenado en las - que se provoque fricción, deben estar cubiertas.

El proceso de engargolado se deberá realizar fuera del -- área estéril siempre y cuando el producto lo permita.

Y, como en todos los procesos, los cuidados que tenga el - personal al desempeñar su labor, repercute en la calidad del producto.

C A P I T U L O V I

Contribución de material particular por la calidad ambiental del área aséptica.

Debido a que algunos productos no pueden ser esterilizados de manera terminal, se utilizan procesos asépticos que requieren de la preesterilización de todos los componentes utilizados en la producción del medicamento, y de ser llevados a un ambiente controlado. Pero debido a que el ambiente no es estéril, existe peligro potencial de introducir microorganismos y partículas durante el proceso.⁽¹²²⁾

Se deben conocer por lo menos 3 aspectos ambientales para asegurar la calidad de un producto parenteral, y son:

- 1.- Tamaño de las partículas que causan el rechazo del producto.
- 2.- Cuántas partículas de tamaño crítico hay en el ambiente.
- 3.- Cual es la probabilidad de que una partícula de tamaño crítico se deposite en una área crítica.

La contaminación puede considerarse como cualquier sustancia extraña al producto.

Esta contaminación puede ser a través del aire, consistiendo en cualquier material distribuido en el aire en forma de partículas finas o fibras que actúan en base a la gravedad y caen en relación a su densidad y peso. Su permanencia en el aire varía considerablemente, algunas partículas continúan suspendidas casi indefinidamente. Algunas de las partículas encontradas en el aire de áreas asépticas y limpias incluyen: arena,

polvo, células muertas, cabello, carbón y pelusas.

En el proceso aséptico hay varias áreas de operación que requieren de una separación y control; con cada área son necesarios diferentes grados de calidad de aire dependiendo de la naturaleza de la operación. Dos áreas son de particular importancia. La primera y más crítica, es en la cual los contenedores y tapones estériles están expuestos al ambiente. Las actividades que se realizan en esta área incluyen las manipulaciones de estos materiales antes y durante las operaciones de llenado y sellado. Esta área es crítica debido a que el producto no procesado en su contenedor inmediato es vulnerable a la contaminación. Por lo que para mantener la calidad y específicamente la esterilidad del producto, el ambiente en la proximidad inmediata deberá ser de una alta calidad.

Para minimizar el contenido de partículas, el aire que está en contacto con los contenedores y tapones estériles, y el aire en las operaciones de llenado y sellado deberá ser suministrado mediante campanas de flujo laminar con filtros HEPA teniendo una velocidad suficiente para mantener lejos la materia particulada de estas áreas. El aire se considera de una calidad aceptable cuando en 1 ft³. de aire el conteo de partículas no es mayor de 100 con un tamaño de 0.5 μ . o más grandes, y su velocidad es de 90 ft/min. El aire deberá también ser de una alta calidad microbiana, esto es que no contenga más de 1 microorganismo viable por 10 ft³ de aire .

Estas áreas deberán tener una diferencia de presión positiva relativa a áreas adyacentes menos limpias de 0.05 pulgadas de agua.

El segundo tipo de área en la cual es importante controlar el ambiente es aquella en las cuales el producto no estéril, los materiales del proceso y los contenedores son preparados. Esto incluye áreas donde los componentes son pesados y mezclados.

Este ambiente deberá ser de una alta calidad microbiana y particulada, para minimizar el nivel de partículas contaminan-

tes en el producto final y controlar el contenido microbiano.

El aire en éte segundo tipo de área es generalmente aceptable si tiene un conteo de partículas de no más de 100000 - mayores o iguales a 0.5 μ , contadas en el área durante períodos de actividad.

Para mantener la calidad del aire en éstas áreas, es importante lograr un flujo suficiente de aire y una presión positiva diferencial, relativa a áreas adyacentes menos limpias, de por lo menos 0.05 inch/H₂O (con todas las puertas cerradas). Un flujo de aire suficiente debe lograr por lo menos 20 cambios de aire/hr.

I. Propiedades de las partículas en el aire.

La mayoría de las partículas de polvo están cargadas eléctricamente y son atraídas a superficies neutras mediante fuerzas electrostáticas y viceversa. Sin embargo la mayoría de éstas no son firmemente adheridas a la superficie, encontrándose que sólo aquellas que contienen cristales de sales que son solubles en agua se enlazan firmemente; por lo que la adhesión a la superficie dependerá de la humedad relativa, - del ciclo natural de humedad que es característico de la zona geográfica y de la estación del año.⁽²¹⁾

Un material debe tener ciertas propiedades antes de poder ser considerado contaminante. Dos condiciones deben cumplirse: a) la materia particulada debe tener ciertas propiedades físicas que produzcan daño al producto, b) debe ser capaz de emigrar hacia los lugares considerados como críticos. Las partículas que cumplan con la primera condición se clasifican - como contaminantes potenciales. La diferencia entre un contaminante potencial y uno real es sólo su localización; sin embargo ya que el cambio de localización requiere tiempo, podría expresarse que la diferencia entre un contaminante potencial y uno real es el tiempo y el lugar. En consecuencia, si la calidad del producto depende del tiempo que toma un contaminante potencial en llegar a ser un contaminante real, la reducción de los contaminantes potenciales incrementará la ca-

lidad del producto.

Diversos estudios han reportado algunas propiedades de las cuales las más importantes son:

- 1.- Las partículas muy pequeñas son inestables y tienden a formar agregados.
- 2.- Las partículas más grandes se depositan en las superficies rápidamente por efecto de la gravedad.
- 3.- Su forma es irregular y con frecuencia consisten de agregados.
- 4.- La velocidad con la que caen depende de su diámetro.
- 5.- Cada material contribuye con una distribución de tamaños característica.
- 6.- Las fuentes pueden ser:
 - a) Generadas por el personal y sus uniformes.
 - b) Por la maquinaria de producción o el mismo producto.
 - c) Otras, que incluyen a las generadas por los acabados del área y las trasportadas del exterior, que pueden ser originadas por los cambios de aire y su velocidad.

Otro fenómeno por el cual las partículas pueden encontrarse en superficies de trabajo es la adhesión

II. Flujo Laminar.

El objetivo del flujo laminar sobre las áreas de trabajo es proporcionar una área con las características de una clase 100, en lugares en las que las operaciones son críticas y deben realizarse con una baja probabilidad de contaminación.

Cualquier ingreso de aire a éste ambiente podría causar un incremento en el nivel de contaminación. Si la velocidad del flujo laminar es excedida por corrientes de aire originadas por puertas y ventanas, ductos de ventilación; por hablar y/o estornudar y por el movimiento de los brazos del operador, esto traería cambios en las condiciones del área.

Existen dos tipos de campanas de flujo laminar: horizontales y verticales.

Las campanas de flujo laminar horizontal pueden prevenir el ingreso de una corriente opuesta de aire contaminado, mientras que las de flujo vertical practicamente no oponen resistencia a éste tipo de corrientes; por lo que un panel transparente de plástico o de vidrio al frente de la campana es esencial ya que ayuda a mantener la laminaridad del flujo de aire vertical. Normalmente éste panel se baja a unas 8-10 pulgadas por arriba de la superficie de trabajo, para que las manos y brazos de los operadores tengan acceso a ésta. Previene además la introducción de la cabeza y torso del operador dentro del área de llenado eliminando los efectos contaminantes del hablar, toser o estornudar.

En el flujo laminar horizontal, el aire va de los filtros HEPA (filtros de alta eficiencia) hacia la parte de enfrente del área de trabajo y culaquier obstáculo en el curso del aire interrumpirá su flujo, causando turbulencia enfrente y atrás del objeto en proporción a su tamaño y forma. El operador parado o sentado, frente al flujo laminar horizontal, será un obstáculo. Por ello no es apropiado realizar un trabajo crítico dentro de las primeras 6 pulgadas del área de trabajo. Por lo tanto cualquier contaminante viable o no viable en la superficie de objetos pueden ser llevadas por el aire a sitios críticos.

En las campanas de flujo laminar vertical aproximadamente 1 pulgada antes de la mesa de trabajo, el flujo se reorienta de manera horizontal, recogiendo la contaminación de la superficie. Los objetos colocados en el área causarán una pequeña interrupción del patrón de flujo laminar unas pulgadas antes

TABLA VI - 1

Clase II	% de aire recirculado	% de aire que entra	Velocidad (ft/min)	Zona a la que sale el aire	Requerimientos	Ductos
Tipo A	70	30	75	Área de trabajo	El extractor se encontrará dentro del área es-téril a través de filtros HEPA	Bajo presión positiva.
Tipo B ₁	30	70	100	Directamente al fondo del área trabajo	El extractor estará fuera del área estéril y pasará a través de filtros HEPA	Bajo Presión positiva.
Tipo B ₂	0	100	100	Directamente al área de trabajo	El extractor deberá estar fuera del área es-téril	Bajo presión negativa
Tipo B ₃	70	30	100	Directamente al área de trabajo	El extractor deberá estar fuera del área de trabajo y pasará el aire a través de filtros HEPA	Bajo presión negativa.

de la superficie de trabajo, por lo que las operaciones críticas pueden realizarse sin que se interrumpa la laminaridad del aire; por otro lado ofrece cierta protección al operador en el caso de que los polvos o medicamentos sean tóxicos.

Las clases de Campanas de Flujo laminar se describen en la tabla VI-1.⁽²⁴⁾

El mejor diseño puede no ser efectivo en la prevención del ingreso de contaminantes a los productos estériles, si no es utilizada una técnica aséptica apropiada.

Los procedimientos de operación son en general los mismos para trabajar en flujos verticales u horizontales; sin embargo, las adaptaciones específicas son necesarias para que los procedimientos sean compatibles con la dirección del flujo - del aire.

III. Sistema de manejo de aire.

Los objetivos de un manejo de aire aséptico son:

- 1) Eliminar microorganismos de un espacio dado y prevenir que aquellos que vienen de los operadores no contaminen el producto.
- 2) Reducir el número de partículas flotantes.

Las 4 funciones de un manejo adecuado de aire son las siguientes:

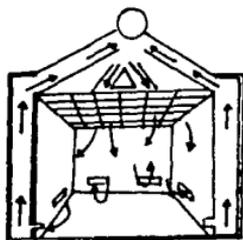
- 1) Función de barrera entre el interior y el exterior del área aséptica:
 - a) por medio de filtros absolutos
 - b) por presión positiva contra áreas adyacentes.
- 2) Función de Limpieza:
 - a) Por renovación de aire y eliminación de microorganismos y partículas generadas dentro del cuarto (cambios de aire).

- 3) Función de protección del trabajo en operación contra contaminación generada por los operadores
- 4) Función HVAC (Calentamiento, ventilación y acondicionamiento de aire) para controlar temperatura y humedad.

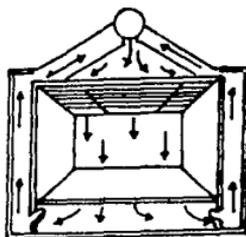
La distribución del aire dentro de una área aséptica ^(as) generalmente es de 3 tipos:

- 1) Distribución de aire convencional
- 2) Flujo laminar horizontal
- 3) Flujo laminar vertical

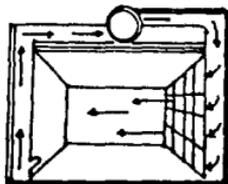
Estas distribuciones se muestran en la figura VI-1.



Distribución de aire convencional



Flujo Laminar vertical



Flujo Laminar Horizontal

Fig. VI - 1.

En principio, el flujo laminar desplaza la contaminación, mientras la circulación de aire convencional la diluye, por medio de una mezcla.

La efectividad de la distribución del flujo de aire convencional logra niveles de partículas bajos como una función de la distribución del aire.

Para procesos asépticos los cuartos con flujos de aire convencionales y con estaciones de trabajo protegidas con campanas de flujo laminar en los puntos donde el producto está expuesto al ambiente, son usualmente más apropiados que los cuartos con flujo de aire laminar.

Es importante considerar las actividades internas que tendrán un mayor impacto en la generación de partículas y las velocidades de los cambios de aire requeridas para diluir efectivamente la contaminación.

IV. Condiciones Ambientales

Las condiciones ambientales estarán regidas por los parámetros que a continuación se detallan:

a) Temperatura

En general será la de confort : 20-22°C. Sin embargo, - esta podrá variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso.

b) Humedad Relativa:

Esta será de 40-50% y podrá, también, variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

c) Clases de aire

Las clases de aire se muestran en la tabla VI-2.

La clase de aire recomendada para una área aséptica es de

100 a 10 000 sin personal y sin equipo en movimiento. ⁽²⁶⁾

TABLA VI-2

Clase	Partículas de 0.5 μm /ft ³ de aire	Partículas por litro de aire 0.5 μm litro	Partículas de 5.0 μm /ft ³ de aire
100	100	3.5	N/A
1000	1000	35	7
5000	5000	175	35
10000	10000	350	70
100000	100000	3500	700

Además, el aire de alimentación contará con dispositivos adecuados para retener impurezas mayores a 10 μm . Este aire prefiltrado se someterá después a una filtración a través de filtros cuya capacidad proporcione ambientes correspondiente a la zona de trabajo. De preferencia estos filtros estarán ⁽²⁷⁾ instalados en los difusores que alimentan las diferentes áreas.

d) Aire de repuesto

La cantidad de aire de repuesto variará de acuerdo a la na turalza de los procesos que se lleven a cabo en la área aséptica y de la comodidad del personal.

e) Iluminación

La iluminación general deberá ser tal que los operadores - puedan trabajar con comodidad.

V. Sanitización

Para el adecuado funcionamiento operativo de una área aséptica, e independientemente del mantenimiento de las condiciones establecidas anteriormente, es necesario realizar sanitizaciones periódicas que coadyuven a preservar las condiciones asépticas en las cuales se operan los diversos procesos estériles.

La adecuada sanitización de las áreas debe ser realizada de tal manera que proteja debidamente todas las superficies - del área aséptica, las superficies externas de los equipos y de todo aquel material de trabajo normal que se encuentre dentro del área. La sanitización va enfocada prioritariamente al ataque de los posibles microorganismos que puedan encontrarse depositados o adheridos a las partes anteriormente mencionadas y de ser posible reducir el nivel de partículas.

La sanitización se realizará utilizando agentes químicos de diverso origen, pero que tengan siempre un poder bactericida demostrado. Dado que muchos microorganismos pueden crear resistencias al ataque de estos agentes químicos, es recomendable el ciclado de los mismos. Este ciclo usará alternadamente agentes químicos que utilicen radicales químicos distintos para ejercer su acción, ya que esto dificulta la aparición de microorganismos resistentes.

Muchos de los agentes sanitizantes comunes se presentan en forma líquida, por lo que se pueden aplicar por vaporización o por frotamiento. Si éste es el caso, se tendrá especial cuidado con las telas con las que se apliquen, éstas no deben liberar partículas que puedan contaminar el medio ambiente.

El equipo de sanitización debe ser controlado como cualquier otro material que entre a un ambiente controlado. Debe ser limpiado, sanitizado y esterilizado. Después de su uso, el equipo debe ser removido del área controlada para su limpieza y almacenamiento antes de su reutilización. El equipo requerido dependerá de las necesidades individuales, pero puede incluir: cubetas, esponjas, aspersores, cepillos y recolectores de líquidos por vacío.

B. Cuenta de partículas presentes en el área

Esta se efectúa empleando equipo electrónico capaz de discriminar la contaminación en función del volumen de aire muestreado, es útil para determinar si se cumple con los requerimientos relativos a la clase de aire correspondiente a la zona muestreada.^{(12), (13), (14).}

C. Medición de la integridad de sellos y filtros terminales, de filtros de campanas o módulos.

Mediante la utilización de equipo generador de soles de - DOP y fotómetros adecuados.

D. Medición de la velocidad de aire

Utilizando anemómetros para verificar los volúmenes de aire que entran al cuarto y a las velocidades en el equipo de flujo laminar.

E. Verificación de la Sobrepresión existente entre el - cuarto y las demás zonas.

Mediante el empleo de manómetros de presión diferencial.

F. Verificación de los valores porcentuales de humedad relativa.

Empleando higrómetros adecuados.

G. Verificación de Temperatura

H. Establecimiento de los patrones de flujo laminar mediante Tetracloruro de titanio para validar el flujo laminar.

Estas operaciones de evaluación deberán efectuarse a intervalos que garanticen el correcto funcionamiento de los sistemas del área aséptica, debiéndose conservar un registro de cada uno de ellos.

El equipo de sanitización debe ser almacenado en lugares en donde no esté sujeto a la contaminación ambiental. Y deberá ser exclusivo para la sanitización del área.

Después de la limpieza, el agua puede ser recogida por esponjas, las cuales pueden redistribuir la contaminación más - que removerlas, por lo que puede utilizarse un sistema de recolección por vacío.

Es necesario llevar una bitácora que documente tanto el ciclado de los agentes sanitizantes como la periodicidad con que se realiza este procedimiento. Este registro será útil en la detección de las fuentes de contaminación, así como para identificar a los microorganismos que se pueden encontrar con mayor frecuencia.

VI. Evaluación rutinaria

Esta puede efectuarse de preferencia empleando dos o más de los siguientes métodos:

- a) Exposición periódica de cajas petri, conteniendo medios de cultivo para bacterias y hongos. Esta prueba es - muy útil en la interpretación de las pruebas de esterilidad.
- b) Muestreo del aire mediante equipo mecánico que permita determinar la contaminación en función del volumen de aire muestreado.
- c) Muestreo de paredes, techos y pisos mediante hisopos estériles humedecidos que posteriormente se someten a incubación.

Estas técnicas son útiles en la evaluación de Esterilidad y Sanitización.

VII. PARTE EXPERIMENTAL

A. Cuenta de partículas.

Esta se realizó empleando un aparato HIAC-Royco, utilizando los canales para la cuenta de partículas de $0.5 \mu\text{m}/\text{ft}^3$ y de $5.0 \mu\text{m}/\text{ft}^3/\text{min}$, tanto en áreas limpias como en áreas asepticas.

1.- Areas Limpias

Se monitoreó el nivel de partículas antes y después de la limpieza de difusores, así como entre cada limpieza. Los resultados se muestran en la tabla VI-3.

Los resultados demuestran que el ambiente durante los procesos puede contribuir en la contaminación de los materiales; por lo que una buena medida de control es el de evaluar la eficiencia de los filtros y establecer períodos de limpieza de los difusores, ya que como observamos, el nivel de partículas disminuye después de la limpieza de éstos.

2.- Areas Asepticas

Aquí se monitorearon los niveles de partículas antes y después de una sanitización para ver su efecto (Tabla VI-4). Dentro del área se monitorearon normalmente un mayor número de lugares considerados como sitios críticos.

En la mayoría de los casos la sanitización disminuye el número de partículas, pero en algunas zonas esto no se cumple debido a que las actividades que se desarrollan en ellas es mayor.

TABLA VI-3

Area	Clase Ambiental	Antes de Limpieza		Después de Limpieza		Intervalo + Limp.	
		Partes de 0.5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$	Partes de 5.0 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$	Partes de 0.5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$	Partes de 5.0 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$	Partes de 0.5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$	Partes de 5.0 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$
Preparación de equipo	10 000	218 520	121	217 495	61	218520-7667	121- 29
Cuarto de Manufactura	10 000	17 466	70	14 398	65	36 408-14398	70 - 44
Area de Lavado	10 000	112 364	179	9 010	25	112364-5885	179-10
Batida de Autoclave y Hornos	10 000	82 539	30	8 470	30	153168-8470	49-27

TABLA VI-4

Area	Clase de Aire	Antes de Sanitización		Después de Sanitización		Intervalo : Sanitización	
		Partes. de 0.5 m/ft	Partes. de 5.0 m/ft	Partes. de 0.5 m/ft	Partes. de 5.0 m/ft	Partes. de 0.5 m/ft	Partes. de 5.0 m/ft
C. de Vestido	10 000	9 717	90	7 920	45	11 619- 971	524 - 3
	3 000	4 739	79	3 150	58	8 137- 819	109 - 11
Grenallas :	1 3 000	110	1	124	2	2 540- 83	88 - 0
	2 3 000	46	0	173	0	1 254- 46	6 - 0
	3 3 000	133	4	54	0	772 - 54	30 - 0
Campaña Grenallas	1 100	0	0	0	0	78 - 2	1 - 0
	2 100	0	0	0	0	11 - 0	0
	3 100	0	0	0	0	8 - 0	0
Suspensiones	1 3 000	208	4	130	1	1 065 - 89	23 - 1
	2 3 000	284	1	413	3	685 - 237	10 - 1
Campaña	100	0	0	0	0	15 - 0	1 - 0
Soluciones	1 3 000	76	1	145	0	238 - 76	6 - 0
	2 3 000	145	1	247	1	1 485 - 145	29 - 9
Banco de fil tres	100	0	0,	0	0	10 - 0	0

El aumento de partículas por efecto del personal se muestra en la Tabla VI-5.

B. Cambios de aire ⁽²³⁾

Se realizaron medidas de los cambios de aire asociando la velocidad del aire con el área transversal de los ductos.

La velocidad fue medida utilizando un anemómetro. El área asociada puede ser la de un ducto o la de una campana.

Un ejemplo para el cálculo del número de cambios de aire se muestra a continuación:

a) En campana

$$\text{Velocidad promedio en la campana} : 0.486 \text{ m/seg} \cdot \frac{3.281 \text{ ft}}{1 \text{ m}} \cdot \frac{60 \text{ s}}{\text{min}} = 95.67 \text{ ft/min}$$

$$\begin{aligned} \text{Área de la campana} : 0.78 + 1.566 + 2.088 &= 4.434 \text{ m}^2 \cdot \frac{10.765 \text{ ft}^2}{1 \text{ m}^2} \\ &= 7.286 \text{ ft}^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Gast (Q)} &= VA \\ &= 95.67 \text{ ft/min} \cdot 7.286 \text{ ft}^2 \\ &= 748.713 \text{ ft}^3/\text{min} \quad \text{si no existe recirculación} \end{aligned}$$

Si la recirculación es del 80%:

$$748.713 \cdot \frac{20\%}{100\%} = 149.743 \text{ ft}^3/\text{min}$$

$$\text{Área del cuarto} : 7.30 \text{ m} \cdot 5.70 \text{ m} = 41.61 \text{ m}^2 = 447.932 \text{ ft}^2$$

$$\text{Número de cambios de aire} = \frac{Q \cdot 60}{\text{área del cuarto}}$$

TABLA VI-5

Area	Punto	Clase	Intervalo con personal		Intervalo sin personal	
			Part. 0.54m.	Part. 5.04m.	Part. 0.54m.	Part. 5.04m.
Soluciones	DLfusor	3 000	238 - 76	5 - 0	3 0 90	70
	Liofiliz ador	3 000	1485 - 145	29 - 1	2 072	13
	A. Aseép- lica	3 000	396 - 311	6 - 1	4 033	32

TABLA VI -6

Zona	Punto	Velocidad ft./min	Deav, std.	Area ft	Gasto (Q) ft /min	Area del Cuarto ft	NCA/hr
Graneros	Campana	95.67	0.101	7.286	149.743	447.932	20.05
	DLfusor	99.187	0.104	3.256	322.994	447.932	43.26
Soluciones	Campana	101.05	0.084	21.702	438.602	329.409	79.88
	DLfusor	91.73	0.036	3.256	298.695	329.409	54.40
Suspensio nes.	Campana	83.993	0.045	15.734	264.309	162.416	97.64
	DLfusor	100.39	0.031	3.256	326.889	162.416	118.57
Ampolletas Filtros	Banco	86.63	0.68	181.175	156.952	592.667	15.889

$$N.C.A = \frac{149.743 \text{ ft}^3/\text{min} \cdot 60}{447.932 \text{ ft}^2} = 20.05 \text{ ft/hr}$$

b) En difusores:

$$\text{Velocidad promedio: } 0.504 \text{ m/s} \cdot \frac{3.281 \text{ ft}}{1 \text{ m}} \cdot \frac{60 \text{ seg}}{1 \text{ min}}$$

$$: 99.187 \text{ ft/min}$$

$$\text{Area / difusor: } 0.55 \text{ m} \cdot 0.55 \text{ m} = 0.3025 \text{ m}^2$$

$$= 3.256 \text{ ft}^2$$

$$\text{Gasto (Q) = V A}$$

$$= 99.187 \text{ ft/min} \cdot 3.256 \text{ ft}^2 = 322.994 \text{ ft}^3/\text{min}$$

$$\text{Area del cuarto: } 447.932 \text{ ft}^2$$

$$N.C.A = \frac{322.994 \cdot 60}{447.932} = 43.26 \text{ ft/hr}$$

Se calculó el número de cambios de aire en diferentes zonas asépticas (Tabla VI-6) y como se observa lo que determina el número de cambios de aire es la velocidad de alimentación de aire y el área de la zona aséptica; éste último factor es de suma importancia, por lo que debe ser considerado en el diseño del área.

Aún cuando existen valores de cambios de aire mayores a 30 pudieran implicar una mejor limpieza del ambiente, esto puede crear zonas de turbulencia dentro del área, dispersando los contaminantes y esto resulta más crítico en las zonas de flujo laminar.

C. Verificación de Temperatura y Humedad

Las condiciones físicas ambientales como humedad y temperatura son parámetros importantes de los cuales dependerá la estabilidad del producto, la vida media de las partículas en el

aire, la comodidad del personal durante el proceso y la eficiencia de los uniformes como filtro de los desechos metabólicos.

Se recomienda un límite de temperatura de $22^{\pm}2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa máxima de 50% y mínima de 30%, dependiendo de los procesos. A continuación se enlistan algunos resultados de las evaluaciones de humedad.

Fecha	Area estéril	% Humedad relativa
5/I/89	Viales	33.5
	Ampolletas	32.4
15/II/89	Viales	37.5
	Ampolletas	45.0
15/III/89	Viales	38.3
	Ampolletas	33.0
13/IV/89	Viales	36.6
	Ampolletas	52.8
3/V/89	Viales	49.5
	Ampolletas	47.5

D. Verificación del Flujo Laminar.

Un método cualitativo para verificar la laminaridad es mediante el uso de tetracloruro de titanio. A través de esto se observa el comportamiento del flujo y el estado de los filtros.

Esto ayuda a establecer el comportamiento del personal durante el llenado para evitar el rompimiento de la laminaridad. También es importante, porque detecta zonas de turbulencia donde se encuentra un mayor riesgo de contaminación.

(Ver figuras VI-2 y VI-3).

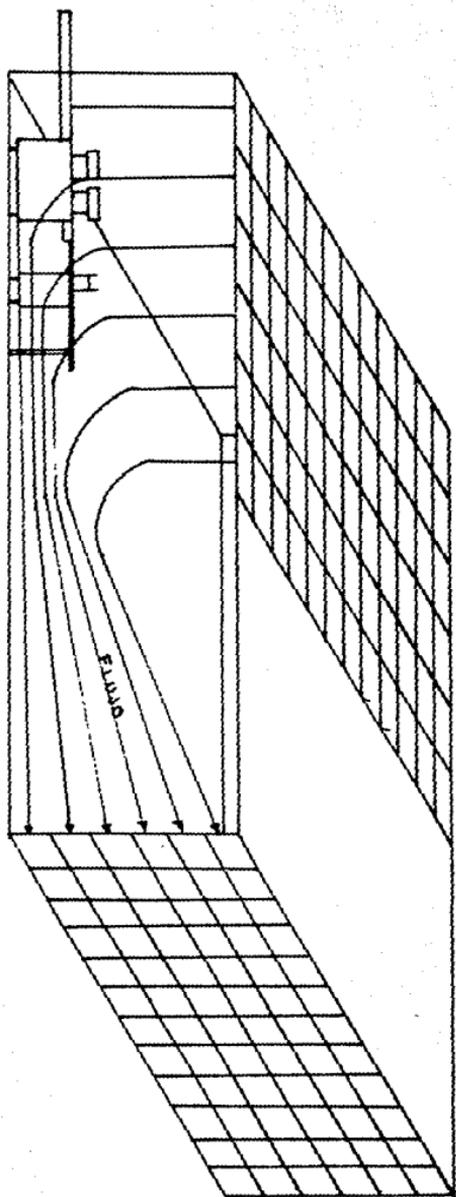


Fig. VI - 2 Patrón de flujo en un cuarto con un banco de filtros HEPA.

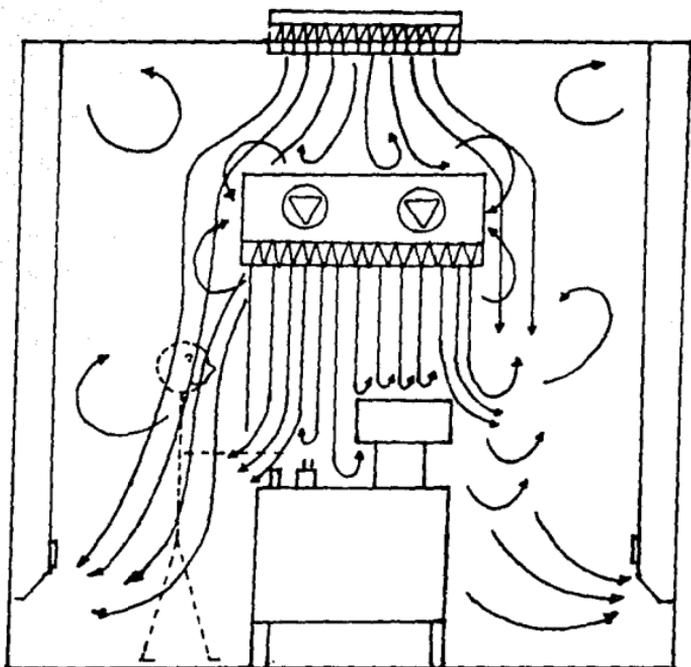


Fig. VI-3 Patrón de flujo bajo una campana de flujo laminar

VIII. Buenas Prácticas de Manufactura.

1.- Se monitorearán periódicamente; humedad relativa, temperatura, presión diferencial, integridad de los filtros, cuenta de partículas y velocidad de las campanas, así como limpieza y funcionamiento de extractores y difusores.

2.- Se llevarán registros de los monitoreos ambientales que describan: programa de monitoreo, los sistemas que serán monitoreados, la frecuencia de realización de éstos y los parámetros a monitorear.

Deberán además, indicar los resultados de la prueba y la conformidad con los límites establecidos.

3.- Con fines de fijación de límites de partículas en áreas asepticas se monitorearán los cuartos con personal, con maquinaria y sin ella.

4.- Todo el equipo, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire, sistemas de tratamiento de agua, etc., deberán sujetarse a un mantenimiento programado y a validaciones

5.- Hasta donde sea posible las conexiones de los equipos y servicios deberán diseñarse y ser instalados de manera que la operación de mantenimiento y reparación pueda efectuarse desde fuera del área limpia.

6.- Debe proveerse de un sistema de alarma que indique fallas en el suministro de aire y de un indicador de diferencia de presión, que deberá fijarse entre las áreas en donde esta diferencia de presión es importante.

7.- Se comprobará que las condiciones de flujo de aire no den lugar al riesgo de una contaminación, por ejemplo, asegu-

rándose que el flujo de aire no distribuya partículas desde una persona generadora de ellas, como una operación o una máquina, hacia una zona de alto riesgo.

8.- El suministro de aire filtrado debe mantener una presión positiva en relación a las áreas circundantes, bajo todas las condiciones de operación y debe inundar efectivamente el área (distribuirse).

9.- Se realizarán pruebas de eficiencia a filtros HEPA, tanto al ser instalados como durante su operación.

10.- La entrada del equipo de sanitización, al igual que cualquier otro equipo, se controlará; por lo que debe ser limpiado, esterilizado o sanitizado.

11.- El material empleado en la sanitización no deberá desprender partículas.

12.- Se llevará a cabo un ciclo de sanitizantes, eligiéndolos no sólo por su poder bactericida, sino también por la mínima cantidad de residuos que estos dejen.

IX. CONCLUSIONES

El hecho de que las zonas no se encuentren restringidas al flujo de personal autorizado, aumenta la cantidad de partículas en el ambiente.

Debido a que la inyección de aire es a través de difusores estos deben estar en buenas condiciones de uso y limpieza, para que no contaminen durante los procesos.

La sanitización además de disminuir la carga bacteriana, puede ayudar en la disminución de partículas en el ambiente - siempre y cuando se cuente con una adecuada técnica y equipo de sanitización. Por ello se elegirá el agente sanitizante - más adecuado y el cual deje la menor cantidad de residuos.

El personal siempre tiende a aumentar el nivel de partículas en el ambiente, por lo que debe estar presente en estas zonas, únicamente el personal que se requiera en el proceso, evitando los movimientos en exceso.

Debe existir una proporción entre el área del ducto de alimentación de aire y el área del cuarto para obtener un efectivo recambio de aire y con ello una buena función de limpieza.

Uno de los aspectos más importantes para controlar el proceso de producción de parenterales es la determinación de las condiciones ambientales que existen durante el llenado, pues la predicción de los contaminantes en el producto estará basada en el conocimiento de varios de los factores a los cuales el producto está expuesto.

C A P I T U L O V I I .

CONTRIBUCION DE MATERIAL PARTICULAR
POR EL PERSONAL:

El diseño del área aséptica y su equipo correspondiente juegan un papel muy importante en su operación total. Sin embargo, tomando en cuenta la sofisticación del área y del equipo, una operación exitosa depende del personal; por lo que el empleado debe ser informado de las regulaciones con las que debe cumplir la compañía.⁽²⁾

Debido a que los parenterales atraviesan la piel, membranas, mucosas y los mecanismos naturales de defensa del cuerpo; estos productos deben ser libres de sustancias pirogénicas y partículas, además de ser estériles.

La contaminación afecta adversamente al producto terminado, pero de una manera más importante al paciente que lo recibe. El personal es la fuente de contaminación más grande en cualquier área de trabajo. Los empleados que trabajan en estas áreas críticas liberan tanto contaminantes viables --- como no viables. La siguiente lista indica algunos de estos contaminantes:⁽³⁾

- 1) Descamación de la piel.
- 2) Fragmentos de cabello humano.
- 3) Gotas de humedad provenientes de la respiración.
- 4) Cosméticos, incluyendo sprays para el cabello y desodorantes.
- 5) Pelusas provenientes de telas.
- 6) Fibras de lana y otras fibras naturales.

La superficie de la piel libera tanto microorganismos como partículas. Los organismos que libera son clasificados como residentes, ya que ellos residen literalmente sobre la superficie de la piel.

Dado que los operadores del área limpia manejan equipo, transfieren microorganismos hacia éstos y a partir de ellos. Estos organismos son llamados transitorios, los cuales son extremadamente peligrosos pues pueden estar directamente en contacto con el producto y sus componentes. Para mantener la integridad del producto éstos organismos deben ser eliminados o destruidos.

Las células de la piel están constantemente liberándose. En el curso de un día, una persona libera aproximadamente de 6 a 14 gr. de material muerto. Aún sin movimiento una persona continúa liberando partículas de la superficie de la piel. Todos los adultos tienen en promedio 40 ft^2 de su área superficial corporal, sin embargo, el número de partículas liberadas no es la misma, ya que depende de cada individuo.

El nivel de contaminación en el área limpia está determinada por las características de los empleados asignados al área. El conteo total de bacterias y partículas está influenciado específicamente por factores tales como: Número de bacterias presentes en la piel y dentro del cuerpo, tipos de bacterias y su localización en el cuerpo y la velocidad de dispersión de partículas.

La clasificación particular de organismos dispersados en el ambiente depende de los factores: 1) tipo de microorganismos presentes en el individuo y 2) la actividad del individuo (no solamente el grado de actividad sino también la parte del cuerpo que interviene en la actividad).

Las velocidades de dispersión de partículas son expresadas como el número de partículas liberadas por minuto; esto no debe

interpretarse como que las partículas se liberan a una velocidad constante.

Resultados de algunos estudios demostraron que los hom-
bres tienen velocidades de dispersión entre 2.5 y 5 veces ma-
yores que las mujeres.

I. Características del Personal.

La selección del personal del área aséptica puede ser uno de los pasos más importantes en un programa de control de con-
taminación. Debido a que la operación en éstas áreas es críti-
ca, solamente aquellos individuos que cumplan con los requerí-
mientos especiales podrán ser seleccionados para trabajar en éstas áreas. La elección está basada en 4 factores.⁽²⁾

- 1) Requerimientos físicos.
- 2) Habilidad.
- 3) Trabajo a desarrollar.
- 4) Características fisiológicas.

Todos los empleados del área aséptica deberán ser limpios y ordenados. Sus hábitos de higiene personal deberán asegurar un nivel aceptable de limpieza para las operaciones.

La condición general de salud para el personal deberá ser satisfactoria. Todos los empleados deberán ser examinados fi-
sicamente para determinar factores tales como el grado de re-
sequedad y liberación de partículas de la piel, presencia de asma u otras alergias, y la existencia de eczema o condicio-
nes similares. El examen médico puede incluir también una de-
terminación microbiológica para cuantificar los tipos de fló-
ra, las cuales el empleado disemina. Los empleados deberán -- también someterse a un examen optométrico para determinar -- también su agudeza visual.

El personal con enfermedades de la piel y/o de las vías respiratorias superiores deberán ser excluidas de las áreas críticas.

El personal que tenga caspa o cualquier otra condición - que cause la descamación del cuero cabelludo será excluido - del área de trabajo.

si el personal está enfermo o padece resfriado deberá reportarlo a su supervisor inmediatamente, y ser asignado a -- otra actividad menos crítica o ser enviados a su hogar.

Las habilidades que un empleado debe poseer son:

- 1) Un mínimo de dos años de Educación Media Superior.
- 2) Por arriba de la inteligencia promedio.
- 3) Buena destreza manual.
- 4) Buenos hábitos de trabajo.
- 5) Responsable.

Los empleados no deberán ser seleccionados en base a su antigüedad, ya que algunas veces les resulta difícil acoplar se a una nueva área donde las restricciones son mayores.

El empleado deberá estar dispuesto a trabajar en áreas - cerradas y a utilizar el tipo de uniforme requerido para cada área. Debe tener una alta estabilidad emocional, ser activo y sociable, ser poco impulsivo y dominante.

Las personas que son nerviosas producen movimientos excesivos y siseminan más partículas, por lo que no deben trabajar en áreas críticas.

Otras características adicionales son: tener un alto nivel = de motivación, orgullo por su trabajo bien hecho, buena actitud hacia su trabajo, interés por mantener la limpieza, concientes, dedicados, ordenados, seguros de sí mismos, puntuales, etc.

II. Higiene Personal

La carga bacteriana para cada persona está directamente relacionada a los hábitos de higiene personal.⁽²⁰⁾

La dispersión de partículas y bacterias está afectada por el bañarse, ya que inicialmente incrementa el número de partículas liberadas por la superficie de la piel, aún cuando reduce el número total de bacterias. Este incremento alcanza su máximo entre los 30 y 45 minutos después del baño. El proceso de lavado remueve la capa de sebo, causando descamación. Dos horas después del baño éste efecto es revertido y los contaminantes regresan a su nivel original.

El efecto del sol sobre la piel es evidente durante los meses de verano. Este proceso seca los aceites naturales presentes en la piel y en consecuencia producen excesiva descamación.

Los empleados asignados al área limpia deben practicar una buena higiene personal todo el tiempo. Todo el personal debe rutinariamente bañarse y lavar su cabello. Preferentemente no deberán bañarse inmediatamente antes de iniciar su trabajo. Las uñas deberán ser cuidadosamente limpiadas y recortadas.

Todos los días deberán usar ropa limpia para entrar al área, y los zapatos deberán mantenerse limpios.

III. Uniformes.

El uniforme es algunas veces considerado como una barrera para controlar los problemas causados por la contaminación humana. La selección del tipo de uniforme adecuado depende del

tipo de contaminación que se desea controlar. Comúnmente en la industria farmacéutica dos tipos de materiales son utilizados principalmente: Filamentos sintéticos continuos de Dacrón y Tyvec. El dacrón es una fibra textil de poliéster y el Tyvec es polietileno de alta densidad al 100 %. El Tyvec es considerado más efectivo para prevenir la contaminación por partículas liberadas de la superficie de la piel y así reducir los niveles de contaminación ambiental asociados con el movimiento del personal. Sin embargo, se selecciona el uniforme más adecuado basándose en los requerimientos de la operación.

Cuando los problemas de partículas son causados por el uniforme, es más adecuado el uso de Dacrón.⁽²²⁾

El uniforme seleccionado deberá cumplir con dos criterios:

- 1) Ser confortable para el personal.
- 2) Estar funcionalmente diseñado para retener las partículas, bacterias de la piel y de la ropa del personal, previniendo así su contacto con el producto y sus componentes.

El uniforme consiste en un overol completo ajustado hasta los tobillos, las muñecas y cerrado al frente con una cremallera o dispositivo similar, pero no botones. Se usará también una escafandra que cubra toda la cabeza y cuya parte inferior penetrará debajo del overol; así como cubrecalzado que se ajustará adecuadamente a la altura del tobillo por encima del pantalón. Adicionalmente el personal utilizará guantes de cirujano, cubrebocas desechables estériles y un visor de seguridad. Los uniformes tienen que ser lavados y esterilizados apropiadamente antes de su uso.

Para mantener su efectividad se recomienda tener las siguientes precauciones durante el lavado de los uniformes.:

- 1.- Lavarse con agua caliente que no sobrepase los 71°C.

2.- El ciclo de enjuague final será con agua fría.

3.- Nunca dejar los uniformes apilados si se encuentran húmedos y calientes.

IV. Prácticas y Procedimientos del Personal dentro de Area Esteril.

El nivel de contaminación estará relacionado con el número de personas, su actividad y el tráfico dentro del área.

Incrementando el número de personas que trabajan en el área también se incrementa el nivel de contaminación, ya que existe una relación directa entre éstos dos factores (Fig. VII).⁽³¹⁾

Debido a que los empleados incrementan sus movimientos al realizar su trabajo, el número de partículas dispersadas también se incrementa. Las partículas que se encuentran depositadas en el piso pueden ser resuspendidas por movimientos rápidos e innecesarios y ser depositadas en una área más crítica. Por lo anterior, los empleados deben ser instruidos para limitar sus movimientos al realizar su trabajo (Fig. 2).

El flujo del personal dentro del cuarto limpio se dispondrá de tal forma que se tenga que hacer el mínimo de desplazamientos, evitando el cruce con el flujo de materiales y con el flujo de los demás operarios que trabajan en la zona. Permanecerán únicamente el tiempo requerido para desarrollar su trabajo.⁽²⁾

A. RELACIONADAS AL VESTIDO

1.- El personal deberá estar familiarizado con el procedimiento de vestido establecido.

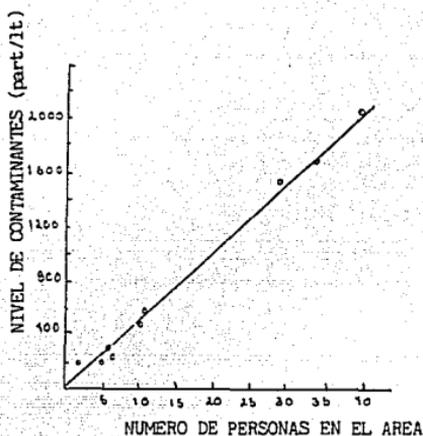


Fig. VII - 1 Nivel de contaminación vs. número de personal en el área. La gráfica muestra que existe una relación directamente proporcional.

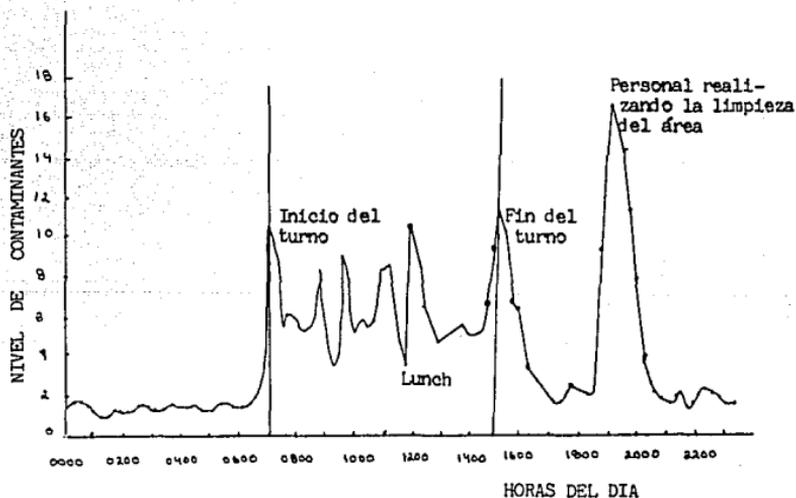


Fig. VII-2 Niveles de contaminación típica en el área aséptica durante un día de trabajo normal (Inst. Environmental Scs., Mount Prospect Ills.)

- 2.- Las manos y las uñas deberán ser cuidadosamente lavadas con jabón desinfectante.
- 3.- Se usará aire seco para secar las manos. Queda prohibido el uso de papel o toallas.
- 4.- Se le dará un uso adecuado al Air lock.
- 5.- Se utilizará el uniforme apropiado.
- 6.- Si cualquier parte del uniforme se daña o ensucia durante las operaciones, el empleado regresará al área de --- vestido y lo remplazará.
- 7.- No se permite el uso de cosméticos ni de joyas.
- 8.- Objetos personales tales como cepillos, relojes, llaves, cigarrillos, etc. no deberán llevarse al área.
- 9.- En las operaciones de llenado de polvos, los uniformes - utilizados deberán estar separados de otros para prevenir la contaminación cruzada.

B. PROCEDIMIENTOS GENERALES.

- 1.- Antes de entrar a cualquier ambiente limpio, el personal entenderá las responsabilidades de su posición y conocerá las técnicas asépticas.
- 2.- El tráfico dentro del área estará restringido a personal autorizado.
- 3.- Los movimientos dentro del área serán lentos.
- 4.- Se evitará tocarse la cara y cualquier otra parte del -- uniforme.
- 5.- Deberá evitarse gritar, hablar innecesariamente, reírse, cantar, silbar, etc.
- 6.- Queda prohibido jugar.
- 7.- No se permite comer, mascar goma o tabaco.
- 8.- No se usarán lápices ni gomas.
Podrán utilizarse plumas atómicas y marcadores.
- 9.- No deberá usarse papel cerca de las áreas de flujo laminar y no se introducirá, al menos que sea necesario.

- 10.- No se permite la entrada a personal enfermo.
- 11.- Toda comunicación verbal con gente fuera del área se llevará mediante el uso de intercomunicadores o teléfonos.
- 12.- Papel, plumas, llaves, etc. no se pasarán de una área - no limpia a una limpia o viceversa.
- 13.- El Air lock no será ocupado por personal o equipo del - área aséptica y áreas no limpias simultáneamente.
- 14.- Componentes que hayan caído en el piso no serán recogidos y utilizados.
- 15.- El personal reportará cualquier irregularidad o cambio adverso en las condiciones ambientales.
- 16.- Cuando surja cualquier duda por parte del personal, --- éste deberá consultar a su supervisor.

C. SEGURIDAD.

- 1.- En caso de fallas eléctricas, el personal deberá estar preparado para proteger al producto y salir del área - aséptica.
- 2.- Deberá contarse con generadores y luces de emergencia.
- 3.- Se contará con salidas de emergencia.
- 4.- Existirán extinguidores y todo el personal conocerá su uso.
- 5.- Se hará una revisión periódica del estado general de -- los extinguidores.
- 6.- Se integrarán equipos de emergencia.

V. Programa de Entrenamiento

Uno de los factores más importantes que influyen en la - calidad del producto es el entrenamiento del personal.

Uno de los mayores problemas en el entrenamiento es comunicar información técnica a personas con poco o ningún conocimiento técnico. Hay varios métodos con lo que esto puede ser evitado.

Todos los programas de entrenamiento, sin tomar en cuenta su contenido, deben tener tres objetivos comunes:

- 1) El entrenamiento se relacionará con el seguimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para cada operación.
- 2) El programa deberá individualizarse para incrementar su efectividad.
- 3) Las Buenas Prácticas de Manufactura se revisarán constantemente para mantenerlas actualizadas.

Basado en éstos objetivos existen 4 pasos fundamentales para desarrollar un programa de entrenamiento.⁽⁴⁾

- 1.- Seleccionar la forma adecuada de impartir el entrenamiento.
- 2.- Desarrollar el temario.
- 3.- Elección del expositor.
- 4.- Elegir métodos y técnicas apropiadas.

Existen varios métodos que pueden ser utilizados para -- instruir al personal y los cuales son:

- 1.- Entrenamiento formal en salones.
- 2.- Entrenamiento práctico.
- 3.- Manuales de entrenamiento.
- 4.- Programas audiovisuales.
- 5.- Entrenamiento por consultorías externas.

- 6.- Presentaciones y Seminarios.
- 7.- Cursos de manejo de máquinas.
- 8.- Grupos de discusión.
- 9.- Programas de televisión de Circuito Cerrado.

En la mayoría de los caso se utiliza una combinación de - los métodos para obtener el programa de entrenamiento. Estos - métodos serán elegidos en base a las necesidades de la compañía.

El material se presentará de manera sencilla y con lengua- je que los empleados puedan entender.

El empleado entenderá la importancia de su trabajo y el por que debe realizarlo de cierta manera, entendiendo las conse--- cuencias por no seguir éstos procedimientos.

VENTAJAS DE UN PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO .

- 1.- Mejora la calidad del producto (disminuye el riesgo de con- taminación).
- 2.- Incrementa la productividad.
- 3.- Incrementa la eficiencia.
- 4.- Mejora las habilidades y técnicas del personal.
- 5.- Reduce los rechazos.
- 6.- Reduce los costos de operación.
- 7.- Disminuye los tiempos muertos.
- 8.- Disminuye las mermas.
- 9.- Mejora los horarios de trabajo.
- 10.-Motiva al personal.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

Se evaluaron diferentes uniformes, para determinar cual de ellos generaba la menor cantidad de partículas y era mejor para su uso dentro del área estéril. Se evaluaron con dos - diferentes posiciones: con movimiento (c/m) y sin movimiento (s/m), bajo una campana de flujo laminar.

Los resultados fueron los siguientes:

Tipo de Uniforme		Parts. de 0.5 μ m/min/ft	Parts. de 5.0 μ m/min/ft
Bota nylon	s/m	6	0
	c/m	1803	121
Bota araclin	s/m	3	0
	c/m	500	29
Mameluco ara clin	s/m	74	0
	c/m	1215	51
Escafandra de algodón	s/m	46	3
	c/m	2896	193

En estas determinaciones se utilizó el contador de partículas HIAC-Royco.

Análisis de partículas a un uniforme importado:

Material Analizado		Parts. de 0.5 μ m/ min/ft	Parts. de 5.0 μ m/min/ft
Escafandra	s/m	45	0
	m/m	40	4
	c/m	269	32

Material analizado		Parts. de 0.5 $\mu\text{m}/\text{min}/\text{ft}$	Parts. de 5.0 $\mu\text{m}/\text{min}/\text{ft}$
Mameluco	s/m	48	2
	m/m	89	6
	m/r	314	25
Botas	s/m	1	1
	m/m	115	21
	m/r	311	15
s/m- sin movimiento m/m- movimiento moderado m/r- movimiento rápido			

Como podemos observar en los resultados el uniforme importado es el que proporciona los mejores resultados, y el que libera una mayor cantidad de partículas es el de algodón, por lo que el uso de éste último. no es recomendable dentro del área.

También se demuestra que al aumentar la intensidad de los movimientos, la cantidad de partículas liberadas del uniforme se incrementa notablemente, por lo que es conveniente instruir al personal de las prácticas adecuadas dentro del área para controlar y minimizar los movimientos bruscos.

Por último, la elección del uniforme dependerá como ya lo hemos mencionado anteriormente, de la disponibilidad de la compañía para adquirir el más adecuado.

VII. CONCLUSION

La actitud del personal influye en la calidad del producto; siendo crítica también la actitud del supervisor ya que tiene un mayor contacto con el personal y por ello debe convencer al empleado de la necesidad de las Buenas Prácticas de Manufactura. El supervisor debe ser buen ejemplo para el personal.

Una operación exitosa depende de la actitud positiva a todos los niveles, desde el Director General hasta el personal de intendencia.

Un programa de entrenamiento apropiadamente diseñado en las disciplinas concernientes a la correcta fabricación, incluyendo referencias a la higiene y a los elementos básicos de la microbiología es absolutamente esencial, ya que forma la actitud futura de el trabajador.

Un entrenamiento de las operaciones dentro del área aseptica provee al empleado con una mejor perspectiva de su trabajo y de la importancia de éste en las operaciones a realizar.

CONCLUSIONES GENERALES

Aún cuando todo el proceso de fabricación de productos parenterales es importante, existen algunas etapas que resultaron ser las más críticas como son: 1) el lavado de los contenedores; 2) la calidad de los servicios; y 3) el seguimiento de las buenas prácticas de manufactura,

1) El lavado de los contenedores es crítico ya que si no se elimina la materia particular en ésta etapa, continuará la contaminación a lo largo de todo el proceso.

Para lograr un lavado eficiente no es indispensable contar con la máquina más sofisticada y costosa, más bien es necesario que la máquina con la que se cuenta esté en buenas condiciones, es decir, que se le de un mantenimiento constante; además de mantener el método de lavado más adecuado.

2) La calidad de los servicios influye en la eficiencia del lavado y en las diferentes etapas del proceso, por lo que las líneas deben contar con filtros que garanticen la calidad del servicio.

3) La conducta del personal durante todo el proceso es importante porque de ello dependerá la calidad del producto.

Esto se logra mediante programas de entrenamiento que no solo capaciten al personal, sino también lo motiven.

Además de los puntos anteriores, a lo largo de todo el proceso siempre existirán factores específicos del producto los cuales en determinado momento requieren de mayor atención.

De manera general los beneficios que reporta este tipo de programa son:

- Se pueden encontrar puntos que contribuyen de manera importante en el nivel de partículas contaminantes y que sin embargo no son considerados en un principio como puntos críticos.

- Mejora la calidad del producto porque controla el nivel de contaminantes en el proceso.

- Incrementa la productividad.

- Reduce los rechazos y las mermas.

- Califica la calidad de los materiales (filtros, contenedores, uniformes, maquinaria, sanitizantes, etc.) ayudando a la elección del mejor proveedor.

- Disminuye costos de operación, ya que reduce las pérdidas económicas por rechazos, mermas y cambio continuo de proveedores.

Aún cuando en un principio la inversión pudiera considerarse elevada para establecer un programa de este tipo, a la larga resulta un gran beneficio económico para la compañía.

Surgiría por último la duda de si es posible realizarlo en cualquier Industria Farmacéutica; a esto nosotros respondemos que sí, ya que las técnicas, los materiales y aparatos empleados no son costosos ni difíciles de adquirir. Esto no significa que este programa sea el mejor ya que puede mejorarse o bien adaptarse a las necesidades y condiciones de cada empresa.

A P E N D I C E .

I. Vocabulario

- Calor latente de vaporización: Es el calor necesario para transformar en vapor saturado seco, 1 kg de agua que ha llegado a su temperatura de ebullición; equivale a 540 cal.

- Vapor saturado seco: Vapor de agua en equilibrio con la temperatura y presión que le corresponde, sin ninguna porción de agua condensada en el sistema.

- Vapor saturado húmedo o sobresaturado: cuando el vapor contiene agua condensada, casi siempre en forma de pequeñas gotas (niebla).

- Vapor sobrecalentado: Cuando la temperatura del vapor es superior a la que le corresponde por la presión que soporta. Se comporta aproximadamente como un gas.

- Area aséptica: Zona limitada por paredes, techo, piso y accesos en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de materia particulada (microbiológica o no) presente, así como de las condiciones de temperatura, humedad relativa y sobrepresión.

- Area crítica: Es aquella donde está expuesto el producto, los contenedores y el material de empaque primario tiene un alto riesgo de contaminarse.

- Filtros HEPA: Filtros absolutos para filtración de aire cuya eficiencia de retención comprende el 99.9 % de partículas iguales o mayores a 0.3µm.

- Flujo laminar: Aire filtrado con una velocidad uniforme (90 ft/min) y un patrón de flujo paralelo.

- Flujo turbulento: Aire filtrado que exhibe una velocidad no uniforme y patrones de flujo al azar.

- Area en operación: Es una área de operación normal que incluye el equipo de producción y al personal.

- Calibración: Comparación de una medida estándar o instrumento de exactitud no conocida con otro estándar o instrumento de exactitud conocida, para detectar, correlacionar o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud del estándar o instrumento desconocido.

- Partícula: Objeto sólido o líquido generalmente entre 0.001 y 1000 μ en tamaño.

- Micrón (μ): Es la millonésima parte de un metro (10^{-6}), o aproximadamente 4×10^{-5} de una pulgada.

Asepsia: Conjunto de medidas destinadas a impedir toda contaminación bacteriana.

- Bactericida: Sustancia capaz de eliminar a las bacterias.

- Bacteriostático: Sustancia que previene la multiplicación y crecimiento de bacterias.

- Germicida: Sustancia capaz de matar las formas vegetativas de gérmenes.

II. TECNICAS

A. Muestreo e identificación de partículas en contenedores primarios abiertos.

Material empleado:

- Campana de flujo laminar
- 8 matraces erlenmeyer de 1 lt
- Bomba de vacío
- Embudo de filtración
- Mangueras silastic
- Membrana de filtración de contraste de 0.45 μ m
- Caja petri de 15mm
- Pinzas
- Matraz kitasato de 1 lt
- Charola
- 2 jeringas de 10 ml
- 4 lt de agua destilada
- Recipiente de acer inoxidable de 5lt
- Membranas de filtración de 0.22 μ m
- Portafiltros
- Bomba peristáltica
- Guantes

Procedimiento:

- 1) Filtrar los 4 lts de agua destilada (previamente a la toma de la muestra)
 - 2) Muestrear el número necesario de ampollitas o viales
- La toma de la muestra se hará con pinzas y colocando cada uno de los contenedores en una charola perfectamente limpia. -
Mientras se termina de coleccionar el total de la muestra, la -

charola se coloca bajo una campana de flujo laminar. Al término de la toma de las muestras se tapa la charola y se lleva a la mesa de trabajo, bajo flujo laminar.

3) Se prepara el equipo de filtración de la siguiente manera:

- a) Se conecta la bomba de vacío a el matraz kitazato
- b) Se lava el embudo de filtración con suficiente agua libre de partículas
- c) Con unas pinzas se saca la membrana del material de empaque y se lava por ambos lados con agua que ha sido previamente filtrada
- d) Se coloca la membrana en el embudo con la cara oscura hacia arriba.
- e) Con una jeringa se toma agua libre de partículas y se lava cada uno de los contenedores, la cantidad del agua dependerá de la capacidad del contenedor.
- f) Se vacía el contenido del contenedor en el embudo y se aplica vacío. Esta operación se repite para c/u de los contenedores

4) Una vez habiendo filtrado el contenido de todos los contenedores, se lavan las paredes del embudo sin dejar de aplicar vacío.

5) Apagar la bomba de vacío y remover la membrana con p pinzas y pasarla a una caja petri.

6) Hacer un blanco con aproximadamente 250 ml de agua -

7) Examinar en el microscopio la integridad de las membranas, observar las partículas presentes y si es necesario cuan

tificarias.

8) Hacer una comparación con muestras de producto termi-
nado y/o con estándares de materiales conocidos.

INTERPRETACION

Si la detrmínación en blanco muestra más de 5 partícu--
las con una dimensión de 25 μm o más grandes, la operación-
no ha sido satisfactoria.

** Antes de realizar el procedimiento anterior se debe -
cuantificar la cantidad de partículas presentes en el am-
biente del área de trabajo; además se tiene que revisar la -
eficiencia de la campana de flujo laminar en donde se traba-
je.

B. Preparación de agua libre de partículas.

Material empleado:

- 3 recipientes de acero inoxidable
- Bomba Randolph
- Mangueras Silaxtic
- Filtro de disco
- Membrana hidrofílica 0.22 μm .
- Membrana hidrofílica 0.45 μm .
- Pinzas
- Guantes

Procedimiento:

- 1) El material a utilizar debe estar perfectamente limpio.
- 2) Acumular suficiente agua destilada o de preferencia bidestilada en un recipiente de acero inoxidable perfectamente limpio.
- 3) Colocar una membrana de 0.22 μm y una de 0.45 μm -- en el filtro de disco, utilizando ésta última membrana como prefiltro.
- 4) Cerrar el filtro y conectarlo hacia la bomba Randolph por medio de las mangueras Silaxtic.
- 5) Comenzar a filtrar el agua desechando el primer litro de agua.
- 6) Enjuagar el recipiente con el agua que va siendo filtrada desechándola.
- 7) Acumular el agua filtrada en éste recipiente.

8) Una vez que se ha terminado de filtrar toda el agua-comenzar nuevamente la filtración enjugando otro recipiente con el agua que va siendo filtrada.

9) Terminar la filtración y pasar nuevamente ésta agua-a través del filtro.

10) Esta operación se repite hasta completar 4 veces la filtración.

11) Dependiendo del volumen a filtrar se deberá realizar prueba de burbuja.

NOTA: Todas éstas operaciones deben realizarse con guantes y bajo campana de flujo laminar.

C. Identificación de partículas en soluciones de pequeño volumen.

Material empleado:

- Pinzas
- Membranas de contraste 0.45 μm
- Matraz Kitasato
- Bomba de vacío
- Equipo de filtración (portafiltros)
- Jeringa

- * Toda el agua empleada es agua libre de partículas.
- ** Las operaciones se realizan bajo flujo laminar.

Procedimiento:

1) Lavar el material perfectamente, enjuagarlo con etanol y posteriormente con agua libre de partículas.

2) Con las pinzas se saca la membrana y se enjuaga con agua por ambos lados.

3) Se coloca la membrana en el portafiltros.

4) Se abren las ampollitas o frascos viales procurando desprender el menor número de partículas.

5) Vaciar el contenido del producto en la membrana y se aplica vacío.

6) Inyectar agua al contenedor abierto enjuagando sus paredes.

7) Vaciar el agua de éste enjuague sobre la misma membrana no dejando de aplicar vacío.

8) Esta operación se repite para todos los contenedores si se trata del mismo tipo de partículas identificadas por inspección visual.

9) Enjuagar las paredes internas del equipo de filtración con agua.

10) Transferir la membrana a una caja petri.

11) Hacer un planco con aproximadamente 250 ml de agua.

Observar al microscopio con objetivo 10 x.

D. Identificación de partículas en suspensiones.

Material empleado:

- Papel Watman No. 2
- Büchner
- Matraz kitasato
- 2 capilares
- Membranas blancas 0.45 μ m, 47 mm.
- Bomba de vacío.

- * Toda el agua empleada es agua libre de partículas.
- ** Las operaciones se realizan bajo flujo laminar.

Procedimiento:

- 1) Deshechar la mayor parte del sobrenadante procurando que no arrastre nada del paquete.
- 2) Filtrar el paquete de la suspensión a través de un -
büchner.
- 3) Enjuagar con suficiente agua las paredes internas del
contenedor procurando arrastrar todo el paquete que pudiera
haberse quedado adherido.
- 4) Repetir ésta operación para cada uno de los contene-
dores hasta que la capa formada por el paquete sobre el fil-
tro no sea mayor de 3 mm.
- 5) Transferir los puntos retenidos en la membrana a tra-
vés de un capilar con punta, a una membrana blanca.

6) Lavar los puntos con agua para quitar todo el paquete que pudiera haberse quedado adherido a ellos, y transferirlos a otra membrana.

7) Filtrar el líquido del filtrado (vehículo) con un -- equipo de filtración a través de una membrana blanca, como -- se indica en la técnica de Identificación de partículas en s soluciones.

8) Lavar los puntos retenidos aquí (en caso que estén = presentes) y transferirlos junto a los otros puntos ya lavados.

9) Observar las partículas al microscopio e identi-- carlas.

B I B L I O G R A F I A

1. United States Pharmacopeia XXI, 1985
2. Lachman L., Sterile Products, Lea and Febiger, Philadelphia 1980.
3. Steven J. Borchert et Al., Particulate Matter in Parenteral Products, A review, J. Par. Sci. and Tec. Vol. 40 No. 5 1986, pag. 212-237.
4. Dean A., Fuentes de Contaminación de Partículas en empaque Estéril, Pharm. Tech. Vol. 9 No. 8, Aug. 1985.
5. H. Schroeder y J.M. Cárdenas, Materia Particular en Productos Parenterales, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1988.
6. Dr. Giulio Galimberti, Actualización Sobre las Partículas Extrañas en los Inyectables de Pequeño Volumen, Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 19 No. 3, Agosto - Septiembre 1988, pag. 33-36.
7. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios. Monografía Técnica No. 1, CIPAM.
8. Helman José, Farmacotecnia Teórica y Práctica, Cfa. Editorial Continental S.A., Buenos Aires, Argentina 1978, Vol. 3 y 8.
9. Dantelson, Determinación de Sustancias Lixiviadas de --- Tapones de Hule en Soluciones Parenterales, J. of Parenteral Sci. and Tech. Vol. 38 No. 3, May 1984, pag. 90-93.
10. Lachman L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea and Febiger, Philadelphia, pag. 592-595.

11. J.L. Coates, F. Nites and et. al., Sterile Water for injection System at the Upjohn Company, J. of Parenteral - Sci. and Tech. Vol. 37 No. 4, July-August 1983.
12. T.B. Martin, Cleaning up for Process Continuity, Pharmaceutical Engineering, Vol. 7 No. 1, Jan-Feb 1987, pag. 28-30.
13. Manual del Ingeniero de Taller. Tomo V, Gustavo Gill --- Editores S.A. 1978, pag. 222.
14. Takeshi Nishimura et. al. A Novel System for Washing --- Parenteral Rubber Closures Individually, J. of Parenteral Drug Assoc. Vol. 33 No. 2, Marz-Ab 1979, pag. 96-103.
15. Koblis, R.J. Key Considerations in Selecting Machinery - for an Aseptic Packaging Line. Pharm. Mfg. Vol. 2 No. 5 - May 1985. pag. 34 (6p).
16. Avallone L. Henry, Regulatory Aspects of Sterile Powders for Injections, Pharmaceutical Engineering, March-April 1988, Vol. 8 No. 2, pag. 50-55.
17. Villafranca Jorge, Monroy Eva. Optimización de la Lim-- piabilidad. Otro Camino para Combatir la Contaminación, Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 5 No. 49. 1988.
18. Trapper Edward. Eliminación de Residuos en las Cámaras - de Liofilización, Pharmaceutical Engineering., Vol. 7 No. 3 May-Jun 1988.
19. Prout Gerald, Validation and Routine Operation of a Ste- rile Dry Powder, Filling Facility, J. of Parenteral Sci. and Tech. Vol. 36 No. 5, pag. 199-204, 1982.

20. Philips R. Austin, D.A.E. et. al., Desing of Cleans -- Rooms, Bussines New Publishing Company, Detroit, Mish. 1970.
21. Williams Richard et. al., Dust, Chemtech, Vol. 15 No. 7 July 1985, pag. 434-439.
22. Friben W.R., Importancia de Algunos Factores en el Llenado Aséptico de Parenterales, Pharm. Mfg., Vol 12 -- No. 11, Nov. 1985, pag. 13-17.
23. Avis K.E. Consideración en el Uso de Campanas de Flujo Laminar, American J. Pharm., Vol. 41 No. 1. Jan. 1984, pag. 81-87.
24. Avis K.E., Apropiate Laminar Flow Cabinets for Pharma-- ceutical Applications, Pharm. Tech., Vol. 11 No. 11, -- Nov. 1987, pag. 28.
25. Day S., Enviromental Control for Pharmaceuticals, Mfg.-- Chentech, Vol. 57 No. 9, Sep. 1986, pag. 40.
26. Testing Cleans Rooms, Institut of Enviromental Sci. --- Nov. 1984.
27. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios. Monografía Técnica No. 1, CIPAM.
28. Airborne Particulate Cleanlines Classes for Clean Rooms and Clean Zones Proposed, Federal Std.- 209 C., fourteen th Draft of July 15, 1986.
29. J.A. Diamond et. al., Understanding Clean Rooms, Parenteral Society, Tutorial No. 3.

30. Luna Cecelia J., Introducing People in to Clean Room - Pharm. Eng. Vol. 6 No. 1, January 1986, pag. 15-19.
31. Dr. Giuseppe Battaghho, Problemas de Partículas en Soluciones Inyectables de Gran Volumen y de Pequeño Volumen, Rev Mex. de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 19 No. 3, agosto - Septiembre 1988, pag. 33-36.
32. A. Züger, Education and Training for Clean Room Personal Swiss Pharm., 6 (1984), pag. 35-40.
33. Peter G. Madden, Low Cost Analysis for an Effective Contamination Control Program, Microcontamination, October 1986, pag. 21-25.