



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**



**“ANÁLISIS DE RIESGOS EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE  
JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**P R E S E N T A**

**DIANA VÁZQUEZ CHÁVEZ**

Directora de tesis: M. en F. Idalia L. Flores Gómez.

Asesor de tesis: I.C.A. Luis Rafael Hernández Morales.

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.



*“Hay una fuerza motriz más poderosa que el  
vapor, la electricidad y la energía atómica:  
la voluntad”*

ALBERT EINSTEIN



## DEDICATORIA...

### **A Sofía Guadalupe,**

Mi hermosa hija, por prestarme tu valioso tiempo de crecimiento para tener un mejor futuro para ti, tú eres mi fórmula mágica para hacerme funcionar... te amo!

### **A Francisca Chávez,**

Mi mamá, la finalización de éste trabajo fue por tu impulso, sin duda eres mi principal y mejor ejemplo de ser una mujer inteligente, tenaz, fuerte y trabajadora.

### **A Juan Vázquez,**

Mi papá, porque tú y mamá han dado lo mejor de sí para darme lo mejor, por enseñarme valores y por sus invaluable consejos. A pesar de mis tropiezos, jamás olvide mi meta, ustedes fueron una de mi principal motivación, porque se los debo y porque siempre quise que estuvieran orgullosos de mí.



## AGRADECIMIENTOS...

### **A Francisca Chávez,**

Mami, las palabras se quedan cortas para expresarte mi gratitud, gracias por nunca dejar de creer en mí.

### **A Juan Vázquez,**

Papá gracias por enseñarme la tenacidad, la ambición de superarse para ser mejor, y mostrarme que con el trabajo poder obtener lo que uno quiere si se lo propone. Gracias a ti y a mamá por nunca dejarme sola. Los amo!

### **A mis hermanos,**

... Johnny gracias por enseñarme la nobleza, Pepe gracias por enseñarme la prudencia y a ver lo positivo a las situaciones de la vida, Hugo gracias por enseñarme la fortaleza, Azucena gracias por enseñarme a tener siempre una sonrisa sin importar las circunstancias de la vida. A pesar de ser muy dura con ustedes los quiero!.

### **A Odilón,**

Mi compañero de vida desde hace ya casi siete años, esto es apenas el comienzo de nuestras metas, a pesar de querer rendirnos el motivo tiene un par de ojos hermosos, dos chongüitos y es un remolino imparable que nos alienta a no desistir. Gracias por escucharme, alentarme, ser mi sostén principalmente en los momentos malos y por supuesto en los buenos, gracias por apoyarme. Gracias por compartir todo éste tiempo conmigo, te amo!

### **Al I.M.A Mauricio Castañeda (†),**

Un ángel que Dios me permitió conocer, Inge gracias por compartirme sus conocimientos, sus experiencias, gracias por su



confianza y gracias por acoger éste proyecto de tesis con tanto entusiasmo, el tiempo fue muy corto, pero un día llegaré a visitarlo nuevamente para seguir aprendiendo y escuchando de su valioso conocimiento.

### **A la I.B.Q. Patricia Barajas,**

Paty las palabras se quedan cortas, me has apoyado en mis momentos críticos, gracias por tu ayuda, por compartirme tus conocimientos, tus experiencias, también por darme la motivación que siempre levanto mis ánimos para seguir adelante.

### **Al I.C.A. Rafael Hernández,**

Rafa mil gracias por ponerte la camisa en éste proyecto, fuiste pieza clave en éste trabajo que muy ajeno a ti lo llevaste de una excelente manera, gracias por tu invaluable confianza, gracias por tus palabras de aliento que remediaron mis angustias, por tu paciencia y apoyo, no tengo palabras para agradecerlo.

### **A mis profesores,**

Idalia Flores, Lourdes Cervantes, Ramón Rodríguez, Mónica Mendoza, tal vez para ustedes fui una alumna más que tener que calificar, una asistencia más en sus listas de alumnos, pero para mí son mis mejores ejemplos de ser analítica, propositiva, eficiente, emprendedora, de tener ética y de cómo se representa un Q.F.B. egresado de FES Zaragoza, porque no somos los únicos ... pero sí somos los mejores!.

### **A mi grandiosa Facultad! ...**

FES Zaragoza, que fue mi segunda casa, donde conocí los mejores compañeros, los mejores profesores, me dio las mejores vivencias, me dio los mejores conocimientos, me dio lo que ahora soy.



## Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN .....	14
1. MARCO TEÓRICO .....	16
1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF).....	16
1.2 CALIDAD .....	18
Evolución de la Calidad. ....	18
1.3 NORMATIVIDAD Y MARCOS REGULATORIOS.....	24
1.4 CALIFICACIÓN .....	27
1.5 VALIDACIÓN. ....	30
1.6 APLICACIÓN DE LA METROLOGÍA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA .....	31
1.7 GESTIÓN DE RIESGOS .....	34
1.8 PROCESO DE LA GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD .....	43
1.9 RESPONSABILIDADES .....	49
1.10 PREPARACIONES INYECTABLES .....	49
1.11 EL DISEÑO DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA. ....	59
1.12 SISTEMAS CRÍTICOS. ....	64
1.12.1 Sistema de agua .....	64
1.12.2 Heating Ventilation Air Conditioning, HVAC.....	68
1.12.3 Cuartos limpios.....	74
1.12.4 Aire comprimido .....	77
1.12.5 Vapor limpio. ....	82
1.13 DISEÑO CONCEPTUAL.....	88
1.14 INGENIERÍA BÁSICA .....	90
1.15 INGENIERÍA DE DETALLE .....	92
1.16 CONSTRUCCIÓN .....	98
1.17 PUESTA EN MARCHA. ....	99
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	105
3. OBJETIVO.....	106
3.1 Objetivos particulares .....	106
4. HIPÓTESIS .....	107
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	108



## ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



5.1	Material .....	108
5.2	Método .....	109
6.	RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	110
6.1	Análisis de mercado .....	110
6.2	Logotipo: SOGU Pharmaceutical Lab. ....	121
6.3	Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU) .....	121
6.4	Ingeniería Conceptual .....	148
6.5	Calificación de diseño.....	178
6.6	Desarrollo del Análisis de Riesgos aplicando como herramienta el Análisis de Modo y Efecto de la Falla. ....	184
7.	CONCLUSIONES.....	219
8.	PROPUESTAS .....	221
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	222
	ANEXOS.....	226



## Índice de figuras

FIGURA 1. EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD .....	19
FIGURA 2. CICLO DE VIDA DEL PRODUCTO .....	22
FIGURA 3. SISTEMA DE CALIDAD FARMACÉUTICO .....	22
FIGURA 4. DIAGRAMA DE LAS TRES CALIDADES .....	23
FIGURA 5. RESPONSABILIDADES DE LA VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN .....	31
FIGURA 6. RIESGO (R) .....	35
FIGURA 7. RIESGO .....	35
FIGURA 8. METODOLOGÍA DE LA GESTIÓN DE RIESGOS .....	37
FIGURA 9. CICLO DE VIDA DE UN MEDICAMENTO .....	39
FIGURA 10. VISIÓN GENERAL DE UN PROCESO DE GESTIÓN DE RIESGOS .....	43
FIGURA 11. RUTAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL .....	51
FIGURA 12. INGENIERÍA PARA EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN .....	60
FIGURA 13. SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN DE AGUA PURIFICADA (PW) .....	65
FIGURA 14. DIAGRAMA DEL DISEÑO DE LA TUBERÍA DE AGUA PURIFICADA (PW) .....	66
FIGURA 15. TIPOS DE VÁLVULAS .....	68
FIGURA 16. UNIDAD DE ENFRIAMIENTO (CHILLER) .....	70
FIGURA 17. COMPONENTES DE UNA UNIDAD DE ENFRIAMIENTO (CHILLER) .....	71
FIGURA 18. UNIDAD MANEJADORA DE AIRE (UMA) .....	72
FIGURA 19. AISLACIÓN (UMA) .....	73
FIGURA 20. COMPONENTES DE UNA UMA .....	73
FIGURA 21. ESQUEMA DE UN CUARTO LIMPIO .....	75
FIGURA 22. LÍNEAS DE FLUJO EN CUARTOS LIMPIOS .....	75
FIGURA 23. COMPONENTES DEL SISTEMA DE GENERACIÓN DE AIRE COMPRIMIDO .....	78
FIGURA 24. PROCESO EN EL DISEÑO DEL SISTEMA DE VAPOR .....	84
FIGURA 25. ESPECIFICACIONES DE REQUERIMIENTOS DE USUARIO (ERU) .....	86
FIGURA 26. DESARROLLO DE LA CONSTRUCCIÓN DE LA PLANTA .....	87
FIGURA 27. MODELO V PARA EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA .....	88
FIGURA 28. JERARQUÍA DE DOCUMENTACIÓN DE LA PUESTA EN MARCHA .....	102
FIGURA 29. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTRONA .....	113
FIGURA 30. ESTRUCTURA MOLECULAR DEL CIPIONATO DE ESTRADIOL .....	115
FIGURA 31. LOGOTIPO CREADO PARA LA EMPRESA TEÓRICA .....	121
FIGURA 32. DIAGRAMA DE ISHIKAWA .....	185



## Índice de tablas:

TABLA 1. MARCO REGULATORIO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.....	24
TABLA 2. NORMATIVIDAD RELACIONADA A BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.....	25
TABLA 3. NORMATIVIDAD DE SECRETARÍA DE ENERGÍA.....	25
TABLA 4. NORMATIVIDAD DE LA SECRETARÍA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES.....	26
TABLA 5. NORMATIVIDAD DE LA SECRETARÍA DEL TRABAJO Y PREVISIÓN SOCIAL.....	26
TABLA 6. HERRAMIENTAS ESTADÍSTICAS PARA LA GESTIÓN DE RIESGOS.....	41
TABLA 7. ESCALA DE SEVERIDAD (S).....	45
TABLA 8. ESCALA DE PROBABILIDAD DE OCURRENCIA(O).....	45
TABLA 9. ESCALA DE DETECCIÓN(D).....	45
TABLA 10. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE MEDICAMENTOS INYECTABLES.....	50
TABLA 11. PROCESO GENERAL DE FABRICACIÓN DE PREPARACIONES INYECTABLES.....	54
TABLA 12. CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS INYECTABLES.....	58
TABLA 13. PROYECTOS DE INVERSIÓN.....	63
TABLA 14. *CLASIFICACIÓN DE EMPRESAS EN TAMAÑO (SECRETARÍA DE ECONOMÍA).....	64
TABLA 15. COMPARACIÓN DE LAS CLASIFICACIONES DE LA LIMPIEZA DEL AIRE.....	76
TABLA 16. CLASES DE PUREZA DE AIRE COMPRIMIDO.....	81
TABLA 17. ATRIBUTOS DEL VAPOR.....	82
TABLA 18. TIPOS DE VAPOR.....	83
TABLA 19. CATÁLOGO DE CUARTOS.....	89
TABLA 20. ASPECTOS A CONSIDERAR DENTRO DE LA INGENIERÍA DE DETALLE.....	92
TABLA 21. CONSUMO TOTAL DE AGUA POTABLE DE LA PLANTA.....	95
TABLA 22. CONSUMO DE AGUA FRÍA/CALIENTE.....	95
TABLA 23. ASPECTOS DE INGENIERÍA DE DETALLE, SISTEMA DE AIRE COMPRIMIDO.....	96
TABLA 24. ASPECTOS DE INGENIERÍA DE DETALLE, SISTEMA DE VAPOR LIMPIO.....	97
TABLA 25. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PRODUCTO 1.....	113
TABLA 26. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PRODUCTO 2.....	114
TABLA 27. EMPRESAS QUE EN AMÉRICA FABRICAN PRODUCTO 1.....	116
TABLA 28. EMPRESAS QUE EN AMÉRICA FABRICAN PRODUCTO 2.....	116
TABLA 29. TABLA DE FIRMAS DE DIRECTIVOS DE LA EMPRESA.....	121
TABLA 30. INSTALACIONES DE ACUERDO A SU CLASIFICACIÓN DE ÁREA.....	123
TABLA 31. DESCRIPCIÓN DE ÁREAS ADMINISTRATIVAS.....	126
TABLA 32. REQUERIMIENTOS GENERALES DE DISEÑO.....	126
TABLA 33. REQUERIMIENTOS DE OPERACIÓN.....	127
TABLA 34. CAPACIDAD DE FABRICACIÓN.....	128
TABLA 35. ESPECIFICACIONES FINALES DEL PRODUCTO.....	132
TABLA 36. FORMULACIÓN PRODUCTO 1 (CONCENTRACIÓN Y CALIDADES).....	132
TABLA 37. FORMULACIÓN PRODUCTO 2(CONCENTRACIÓN Y CALIDADES).....	132
TABLA 38. CONTROL DE PROCESO.....	133
TABLA 39. REQUERIMIENTOS DE LIMPIEZA/ESTERILIZACIÓN.....	134
TABLA 40. EQUIPOS DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN DE ÁREA.....	138
TABLA 41. REQUERIMIENTOS OPERACIONALES DE EQUIPO.....	144
TABLA 42. DESCRIPCIÓN / FINALIDAD DE LAS ÁREAS QUE CONFORMAN EL COMPLEJO FARMACÉUTICO.....	148



TABLA 43. DESCRIPCIÓN DE SERVICIOS GENERALES .....	151
TABLA 44. DESCRIPCIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS .....	155
TABLA 45. PRESUPUESTO DE FABRICACIÓN .....	157
TABLA 46. ROOM – BOOK (CATALOGO DE TODOS LOS CUARTOS).....	159
TABLA 47. DESCRIPCIÓN DE CONSUMOS DE SISTEMAS CRÍTICOS .....	174
TABLA 48. DESCRIPCIÓN DE CONSUMOS DE SERVICIOS GENERALES .....	174
TABLA 49. DESCRIPCIÓN DE CAPACIDAD DE EQUIPOS EN CONTACTO CON EL PRODUCTO.....	174
TABLA 50. DESCRIPCIÓN DE CAPACIDAD DE EQUIPOS DE ACONDICIONADO SECUNDARIO .....	175
TABLA 51. DESCRIPCIÓN DE CAPACIDAD DE EQUIPOS PERIFÉRICOS .....	175
TABLA 52. PLAN DE CAPACIDAD GRUESA (AÑO BASE) .....	176
TABLA 53. PLAN DE CAPACIDAD GRUESA (AÑO 5) .....	177
TABLA 54. ASPECTOS QUE DEBEN REVISARSE EN LA CD.....	178
TABLA 55. INSTRUMENTOS CRÍTICOS .....	180
TABLA 56. ANÁLISIS DE RETORNO DE INVERSIÓN (ROI).....	183
TABLA 57. ESCALAS DE SEVERIDAD/OCURRENCIA/DETECTABILIDAD.....	184
TABLA 58. ESCALAS DE NÚMERO PROBABLE DE RIESGO (NPR).....	184
TABLA 59. MATRIZ DE ANÁLISIS DE MODO Y EFECTO DE LA FALLA.....	186

### Índice de gráficos:

GRÁFICO 1. PROYECCIÓN DE INCREMENTO DE POBLACIÓN FEMENINA.....	111
GRÁFICO 2. USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS.....	112
GRÁFICO 3. TENDENCIA DE AUMENTO DE POBLACIÓN FEMENINA ENTRE LOS 20 A 65 AÑOS ....	119
GRÁFICO 4. INCREMENTO DE VENTAS AUNADO AL INCREMENTO DE POBLACIÓN.....	120
GRÁFICO 5. PRECIOS DE VENTA AL PÚBLICO DE PRODUCTOS EN EL MERCADO.....	180
GRÁFICO 6. TENDENCIA DE RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE RIESGOS.....	217



## Índice de abreviaturas

<b>API</b>	<i>Active Pharmaceutical Ingredient (por sus siglas en ingles)</i>
<b>AMEF</b>	Análisis de Modo y Efecto de la Falla
<b>BPD</b>	Buenas Practicas de Documentación
<b>BPF</b>	Buenas Prácticas de Fabricación
<b>BPI</b>	Buenas Prácticas de Ingeniería
<b>CAPA</b>	<i>Corrective Action Preventive Action (por sus siglas en ingles)</i>
<b>CD</b>	Calificación de Diseño
<b>CD</b>	Calificación de Desempeño
<b>CI</b>	Calificación de Instalación
<b>CIP</b>	<i>Clean in Place (por sus siglas en ingles)</i>
<b>CO</b>	Calificación de Operación
<b>CNC</b>	Clasificada No Controlada
<b>ERU</b>	Especificaciones de Requerimientos de Usuario
<b>FAT</b>	<i>Factory Acceptance Test (por sus siglas en ingles)</i>
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>HEPA</b>	<i>High Efficiency Particulate Air (por sus siglas en ingles)</i>
<b>HVAC</b>	<i>Heating Ventilation Air Conditioning (por sus siglas en ingles)</i>
<b>ICs</b>	Intercambiadores de Calor
<b>ICH</b>	<i>International Conference on Harmonisation (por sus siglas en ingles)</i>
<b>ISO</b>	<i>International Organization of Standarization (por sus siglas en ingles)</i>
<b>ISPE</b>	<i>International Society of Pharmaceutical Engineers (por sus siglas en ingles)</i>
<b>N/A</b>	No Aplica
<b>NPR</b>	Número de Probabilidad de Riesgo
<b>ppm</b>	partes por millón
<b>PW</b>	<i>Potable Water (por sus siglas en ingles)</i>
<b>ROI</b>	<i>Return of Investment (por sus siglas en ingles)</i>
<b>SAT</b>	<i>Site Acceptance Test (por sus siglas en ingles)</i>
<b>SIP</b>	<i>Sterilization in Place (por sus siglas en ingles)</i>



<b>SGR</b>	Sistema de gestión de Riesgos ( <i>por sus siglas en ingles</i> )
<b>UFC</b>	Unidades Formadoras de Colonia
<b>ULPA</b>	<i>Ultra Low Penetration Air (por sus siglas en ingles)</i>
<b>UMA</b>	Unidad Manejadora de Aire
<b>USP</b>	<i>United States Pharmacopeia (por sus siglas en ingles)</i>
<b>WFI</b>	<i>Water for Injection (por sus siglas en ingles)</i>

## Glosario

1. **Análisis de Riesgos:** En el contexto de la ICH Q9, estimación del riesgo asociado con los peligros identificados.
2. **Aceptación del Riesgo:** Decisión de aceptar el riesgo (ISO Guía 73).
3. **Calidad:** Grado de cumplimiento de los requisitos que presenta el conjunto de propiedades de un producto, sistema o proceso.
4. **Capacidad de Detección:** Capacidad de descubrir o determinar la existencia, presencia o circunstancias de un peligro.
5. **Ciclo de Vida de un Producto:** Todas las fases de la vida de un producto, desde el desarrollo inicial pasando por su comercialización hasta el cese del producto.
6. **Comunicación del Riesgo:** Intercambio de información relativa al riesgo y a la gestión del riesgo entre quienes toman las decisiones y otras partes.
7. **Control del Riesgo:** Acciones para la implantación de las decisiones de la gestión del riesgo (ISO Guía 73)
8. **Daño:** Perjuicio para la salud, incluido el perjuicio que pueda derivarse de la pérdida de calidad de un producto o de su disponibilidad.
9. **Evaluación del Riesgo:** Comparación del riesgo estimado con los criterios del riesgo dados utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la importancia del riesgo.
10. **Gestión del Riesgo:** Aplicación sistemática de políticas, procedimientos y prácticas de gestión de calidad para la valoración, control, comunicación y revisión de riesgos.
11. **Gestión de Riesgos para la Calidad:** Proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un producto (medicamentos) a lo largo de su ciclo de vida.
12. **Gravedad:** Medida de las posibles consecuencias de un daño.
13. **Identificación del Riesgo:** Utilización sistemática de la información para identificar fuentes potenciales de daño (peligros) referentes al riesgo en cuestión o a la descripción del problema.



14. **Parte Interesada:** Individuo, grupo u organización afectada, que puede estar afectada o que crea que pueda estar afectada por un riesgo. Las personas que toman las decisiones también pueden ser partes.  
Para esta directriz, las partes más importantes son el paciente, el profesional de la salud, la autoridad reguladora y la industria.
15. **Peligro:** Fuente potencial de daño (ISO/IEC Guía 51).
16. **Persona(s) que Toma(n) las Decisiones:** Persona(s) con la competencia y autoridad necesarias para tomar las decisiones convenientes y oportunas en la gestión de los riesgos para la calidad.
17. **Reducción del Riesgo:** Acciones realizadas para reducir tanto la probabilidad de que un daño suceda como la gravedad de ese daño.
18. **Revisión del Riesgo:** Revisión o control de los resultados del proceso de gestión del riesgo, teniendo en cuenta, si procede, el conocimiento nuevo y la experiencia sobre este riesgo.
19. **Riesgo:** Combinación de la probabilidad de que un daño suceda y la gravedad de dicho daño (ISO/IEC Guía 51).
20. **Sistema de Calidad:** Es la suma de todos los aspectos de un sistema que implanta la política de calidad y garantiza que se cumplen los objetivos de calidad.
21. **Tendencia:** Término estadístico que se refiere a la dirección que toma el cambio de una(s) variable(s).
22. **Valoración del Riesgo:** Proceso sistemático de organización de la información que apoya la toma de una decisión durante un proceso de gestión de riesgos para la calidad. Consiste en la identificación de los peligros y en el análisis y evaluación de los riesgos asociados con la exposición a dichos peligros.



## INTRODUCCIÓN

La Industria Farmacéutica está creciendo rápidamente: el mercado se está expandiendo y consolidando con constantes fusiones de compañías farmacéuticas para la producción de medicamentos genéricos; para ilustrar esto en el año 2008 con el nuevo decreto que México emitió, en donde se elimina el requisito de planta para poder comercializar medicamentos en el país, las compañías extranjeras que quieran incursionar en el mercado mexicano de medicamentos, tienen la posibilidad de consultar a empresas que les maquilan sus productos, mediante auditorías, y poder comercializarlos. Así pues, para permanecer en competitividad, las compañías tienen que ser especializadas, rápidas y flexibles; ya que el mercado es dinámico, demandante y creciente en términos de salarios, número de empleados, así como en el desarrollo de nuevos productos.

De esta manera, la Industria Farmacéutica en México es un amplio campo de trabajo para el Q.F.B. egresado de cualquier institución nacional, ya que el país está en una etapa en donde la introducción de medicamentos genéricos, es por ahora lo más accesible para el consumidor. Instituciones como la U.N.A.M., en especial la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, forma a los Químicos Farmacéuticos Biólogos mejor preparados, pues son analíticos, con un sentido crítico, propositivo, con vocación de servicio y sensibles a la resolución de la problemática nacional en el área de su competencia, ésta institución a su vez forma profesionistas con alta calidad, capacidad y compromiso de servicio para con el país en las ciencias Químico- Biológicas y de la salud a través de una formación científica, tecnológica, social y cultural.

Dentro de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, tanto el alumno como el egresado tienen como objetivo, dentro del área de farmacia industrial, desempeñarse en áreas como: control de calidad, documentación, validación, investigación y desarrollo y regulación. Generalmente, es muy atractivo desempeñarse dentro de un laboratorio farmacéutico, con el fin de implementar todo el conocimiento adquirido a lo largo de la carrera.

El Químico Farmacéutico Biólogo se visualiza dentro de áreas de trabajo, antes descritas, en donde la demanda es amplia, ya que está en constante crecimiento, y siempre busca implementar la mejor tecnología para crear medicamentos de calidad.



En este contexto, el desarrollo y la fabricación de formas farmacéuticas conllevan una serie de pasos para que dichos productos tengan un nivel de calidad. Pero hay áreas que no se han explorado, siendo una de estas el diseño y construcción de una planta farmacéutica. Acaso algunos se preguntarán ¿Quién diseña un laboratorio de control de calidad?, ¿Cómo se diseña una planta farmacéutica? o ¿En qué área puedo incursionar? pueden ser preguntas muy simples, pero que muchos nunca se formulan. Para muchos colegas se desconoce la profesión para el desarrollo y construcción de una planta farmacéutica. No es solo un área de oportunidad para los ingenieros o arquitectos, también para los químicos, implementando tecnologías para la mejora continua de procesos que impactarán en la calidad del producto, y así, poder desarrollarse más y mejores medicamentos.

Pues como es bien sabido, la calidad de un medicamento está basada en su eficacia, seguridad e inocuidad, descrito en una sola palabra: *Calidad*, y precisamente estos son los objetivos primordiales de la Industria Farmacéutica, que son producir medicamentos con estas características y al menor costo posible, pero sin dejar a un lado el análisis del riesgo que conlleva implementar nuevas tecnologías tanto para el diseño y construcción de una planta, como para el desarrollo de medicamentos.

De esta manera como lo menciona la NOM-059-SSA1-2013:

“*Análisis de riesgo*, al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.”

Es por tanto, que con la realización de este material, además de enfocarlo en aplicar la metodología actual de análisis de riesgos en el diseño y la viabilidad para la construcción de una planta farmacéutica, también se pretende ampliar la visión de las áreas de oportunidades en las que el Químico Farmacéutico Biólogo pueda desempeñarse.



## 1. Marco teórico

### 1.1 BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN (BPF).

La tendencia actual de la industria farmacéutica va encaminada a incrementar las inversiones en instalaciones, tecnología, investigación y desarrollo de productos nuevos y genéricos, garantizando la calidad del producto basada en un sistema; dicho sistema son las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), que como detalla la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, las “*Buenas Prácticas de Fabricación*”, son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso”.

De este modo, para obtener un producto de calidad es importante la correcta implementación de las Buenas Prácticas de Fabricación. Así pues, la Comisión Europea en el *Eudralex Vol. 4. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines*, en la *Parte I - Basic Requirements for Medicinal Products - Capítulo I. Pharmaceutical Quality System*, hace mención que las Buenas Prácticas de Fabricación, traducido al inglés, *Good Manufacturing Practices (GMP)*, es la parte del Sistema de Calidad que asegura que los productos son constantemente producidos y controlados bajo los estándares de calidad apropiados para su uso.

Además, el *Code of Federal Regulation (CFR) Título 21, parte 211*, menciona que las Buenas Prácticas de Fabricación (Good Manufacturing Practices, GMP's) son los requerimientos encontrados para ser usados en las instalaciones, manufactura, procesos, embalaje y/o almacenamiento del medicamento para asegurar que dicho producto posee los requerimientos de seguridad, identidad, potencia, pureza y cumple con la calidad. Las Buenas Prácticas de Fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen de forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. La regulación que rige las BPF tiene por objeto principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control de los productos.



Hoy en día las Buenas Prácticas de Fabricación, exigen:

- ⊕ Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio para fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad requerida para cumplir con las especificaciones.
- ⊕ Se debe comprobar las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.
- ⊕ Disponer de los medios necesarios como:
  - ⊕ Personal adecuadamente calificado y capacitado.
  - ⊕ Infraestructura y espacio apropiados.
  - ⊕ Equipos y servicios adecuados.
  - ⊕ Materiales, envases y etiquetas correctos.
  - ⊕ Procedimientos e instrucciones aprobados.
  - ⊕ Almacenamiento y transporte apropiados.
  - ⊕ Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción.
- ⊕ Los procedimientos deben redactarse en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específico a los medios de producción disponibles.
- ⊕ Los operadores deben de estar debidamente capacitados para llevar a cabo correctamente los procedimientos.
- ⊕ Se deben mantener registros (en forma manual o electrónica) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente.
- ⊕ Los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos, claros y accesibles.
- ⊕ El almacenamiento y distribución de los productos deben ser adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad.
- ⊕ Hay que establecer un sistema que haga posible el retiro de cualquier producto, ya sea en la etapa de suministro o de venta.
- ⊕ Se debe estudiar cualquier queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos para prevenir que los defectos se repitan.



## 1.2 CALIDAD

La industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. <sup>20</sup> Es por ello que la calidad para la industria se ha convertido en un importante tema a tratar. El concepto de calidad tal como lo conocemos hoy en día surge hacia la mitad del siglo XX, aunque es en realidad que las primeras civilizaciones denotaban cierta preocupación por realizar bien su trabajo, por realizar bien sus tareas y por atender algunas normas. En la literatura especializada las definiciones se centran en función de las características del producto que impacta sobre la salud del paciente.

De este modo, la NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, y la NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013 Buenas prácticas de fabricación para fármacos, definen:

- ⊕ *Calidad* como al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

Asimismo, la ICH Q.9, define:

- ⊕ *Calidad*: el grado en que un conjunto de propiedades inherentes de un producto, sistema o proceso cumple con los requisitos.

En tal sentido, la calidad de un medicamento o dispositivo es uno de los criterios para la aprobación de su comercialización, y se examina como parte del proceso del registro. Dado que la garantía de la calidad cubre todas las actividades encaminadas asegurar que los consumidores y pacientes reciban un producto que cumpla las especificaciones y estándares establecidos de calidad, inocuidad y eficacia, abarca tanto la calidad de los productos en sí como todas aquellas actividades y servicios que pueden afectar la calidad.

### Evolución de la Calidad

La calidad ha tomado una importancia creciente al evolucionar dentro de la industria. El concepto sufre una evolución importante a lo largo de la historia de la



humanidad, pasando de la simple idea y/o necesidad por hacer las cosas bien hasta convertirse en uno de los pilares de la estrategia global de una empresa.

Fue entonces hasta los años 70's que el concepto de calidad había sido enfocado solo a la parte operativa de las industrias. Era un concepto aislado de toda la organización, pero en la actualidad la calidad ya no se visualiza así, sino como un sistema que se interrelaciona en todos los procesos de la organización con el objetivo de hacer cumplir los requisitos de calidad que la empresa pretende para satisfacer los requerimientos necesarios, a través de la mejora continua, de una manera ordenada y sistemática.

Con el paso del tiempo el tema de la calidad ha evolucionado (*Ver figura 1*), la visión de las empresas farmacéuticas y las exigencias que el paciente requiere han influido de manera tan directa, para que la calidad de los medicamentos sea uno de los



Figura 1. Evolución de la Calidad. <sup>44</sup>



conceptos básicos que hoy en día puede posicionar en un nivel alto al medicamento y, por ende, a la misma empresa.

- **Gestión de la Calidad Total.** Es llamada también Gestión de la Calidad Total o el TQM (*Total Quality Management*). Es una práctica gerencial para el mejoramiento continuo de los resultados en cada área de actividad de la empresa y en cada uno de los niveles funcionales, utilizando todos los recursos disponibles y al menor costo. El proceso de mejoramiento se orienta hacia la satisfacción completa del consumidor (paciente), considerándose al recurso humano como el más importante de la organización.

La implantación de la Gestión de la Calidad Total depende de un pleno compromiso e involucramiento de la gerencia de la organización, lo cual se traduce principalmente en:

- ⊕ Darle siempre al paciente lo que requiere, hacer todo bien desde la primera vez y al menor costo posible.
- ⊕ Establecimiento de una visión y una misión clara de la organización.
- ⊕ Desarrollo de estrategias, políticas y tácticas.
- ⊕ Desarrollo y ejecución de los planes de trabajo, según los retos de la empresa.
- ⊕ Involucramiento de todo el personal.
- ⊕ Creación y fomento del trabajo en equipo.
- ⊕ Capacitación, entrenamiento y mejoramiento continuo, profesional y personal, de todo el recurso humano.
- ⊕ Evaluación del desempeño de operaciones y establecimiento de reconocimiento por éxitos obtenidos.
- ⊕ Creación de una organización para impulsar la cultura de un ambiente de mejoras continuas, de innovación, respondiendo a tiempo a los retos.
- ⊕ Establecimiento de líneas de información y comunicación a todo nivel.

En tal sentido, el objetivo perseguido por la Gestión de Calidad Total es lograr un proceso de mejora continua de la calidad por un mejor conocimiento y control de todo el sistema (diseño del producto o servicio, proveedores, materiales, distribución, información, etc.) de forma que el producto recibido por el paciente este constantemente en correctas condiciones para su uso (cero defectos en calidad), además de mejorar todos los procesos internos de forma tal de producir producto sin defectos a la primera, implicando la eliminación de desperdicios para reducir los costos,



mejorar todos los procesos y procedimientos internos, la atención a clientes y proveedores, los tiempos de entrega y los servicios post-venta.

La Gestión de Calidad involucra a todos los sectores, es tan importante producir el producto con la calidad necesaria para el paciente, y producirlos sin fallas y al menor coste, como entregarlos en tiempo y forma, atender correctamente a los clientes, facturar sin errores, y no producir contaminación. Así como es importante la calidad de los insumos y para ello se persigue reducir el número de proveedores (llegar a uno por línea de insumos) a los efectos de asegurar la calidad (evitando los costos de verificación de cantidad y calidad), la entrega justo a tiempo y la cantidad solicitada; así también es importante la calidad de la mano de obra (una mano de obra sin suficientes conocimientos o no apta para la tarea implicará costos por falta de productividad, alta rotación, y costos de capacitación). Ésta calidad de la mano de obra al igual que la calidad de los insumos o materiales incide tanto en la calidad de los productos, como en los costos y niveles de productividad.

## Sistema de Calidad Farmacéutico

En la actualidad, los Sistemas de Gestión de Calidad dentro de la industria farmacéutica, ya con la incorporación de los nuevos enfoques, están diseñados para ser capaces de prevenir y resolver problemas y mejorar el mismo Sistema de Gestión de Calidad.

Los sistemas de calidad farmacéuticos tienen como objetivo:

- ⊕ Mantener el *control* sobre los cambios en el ciclo de vida del producto (*Ver figura 2*), para evitar producto fuera de especificaciones.
- ⊕ La consistencia de los procesos en todo el ciclo de vida del producto (*Ver figura 2*).
- ⊕ Satisfacer las expectativas de los pacientes, médicos, autoridad regulatoria (COFEPRIS), clientes externos e internos.
- ⊕ Dar inicio a una *mejora continua* de los productos.



Figura 2. Ciclo de vida del producto.<sup>12</sup>

Para lograr estos objetivos el sistema de calidad farmacéutico (Ver figura 3) ha tomado 2 herramientas de apoyo que son:

- La *Gestión del Conocimiento*.
- La *Administración de Riesgos*.



Figura 3. Sistema de Calidad Farmacéutico.<sup>12</sup>

Trabajar en la calidad consiste en diseñar, producir y servir un bien o servicio que sea útil, lo más económico posible y siempre satisfactorio para el usuario. Con el fin de ilustrar esta síntesis, se ha diseñado el diagrama de las tres calidades (Ver figura



4). El producto o servicio tiene mayor grado de calidad a medida que las tres calidades – demandada, diseñada y realizada – son más concordantes. Cuando no coinciden, las consecuencias son:

1. Si la calidad demandada no se diseña o no se realiza, se genera una insatisfacción del usuario.
2. Si la calidad diseñada no se realiza o no es la demandada, el coste es mayor y la calidad es innecesaria o insuficiente.
3. Si la calidad realizada no es la diseñada ni la demandada, aumenta el esfuerzo y la calidad es innecesaria o puede no llegar al nivel solicitado.
4. Es indudable que calidad y productividad son dos caras de una misma moneda. Todo lo que contribuye a realzar la calidad incide positivamente en la productividad de la empresa. En el momento en que se mejora la calidad, disminuye el costo de la garantía al cliente, al igual que los gastos de revisión y mantenimiento. Si se empieza por hacer bien las cosas, los costes de los estudios tecnológicos y de la disposición de equipos y herramientas también disminuyen, a la vez que la empresa acrecienta la confianza y la lealtad en sus productos.

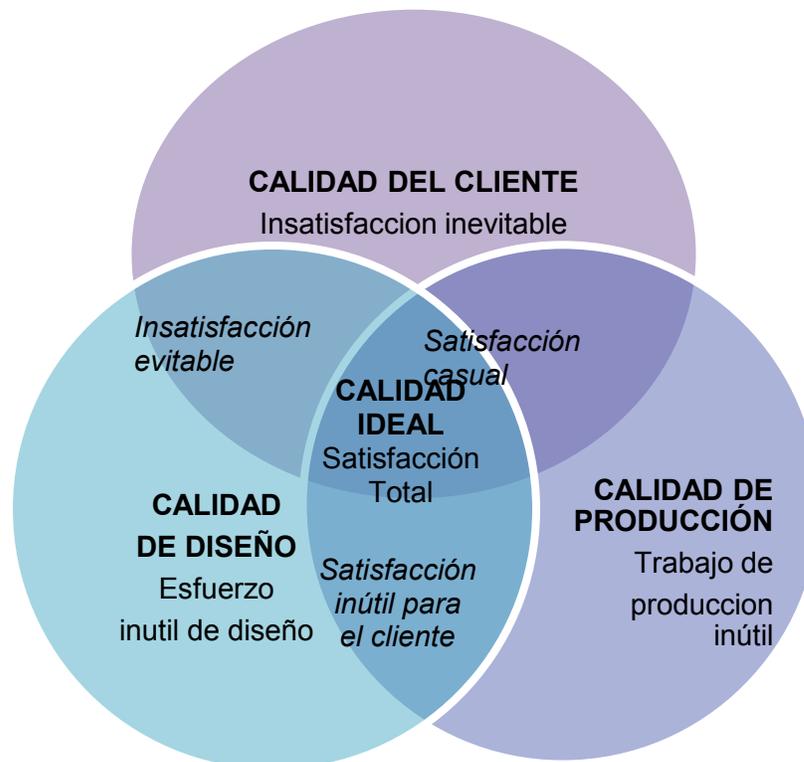


Figura 4. Diagrama de las tres calidades. <sup>12</sup>



### 1.3 NORMATIVIDAD Y MARCOS REGULATORIOS.

La Industria Farmacéutica es una de las más reguladas; en la etapa de diseño se deberá prever que normas le aplican, tanto técnicas, sanitarias como de otras áreas de la regulación. Asimismo, en la comercialización de medicamentos se deberá tener en cuenta toda la normatividad vigente (*Ver tabla 1*).

**Tabla 1. Marco regulatorio de Buenas Prácticas de Fabricación.** *Autoría propia.*

<b>Marco regulatorio para Buenas Prácticas de Fabricación</b>	México (COFEPRIS)	- NOM-059-SSA1-2013. -NOM-164-SSA1-2013. - <i>Reglamento de Insumos para la Salud (RIS)</i> - <i>Ley General de Insumos para la Salud (LGS)</i>
	Estados Unidos	- <i>Code of Federal Regulations (CFR) - Parte 21, 210 y 211.</i>
	Europa	- European Medicines Agency (EMA) - <i>Official Journal of the European Union. Commission Directive 2003/94/EC.</i>

Si dentro de los planes del alcance de las nuevas instalaciones está el de atender mercados internacionales, será importante conocer y tomar en cuenta los aspectos regulatorios con los que deberá cumplir, ya que si no se incorporan en el diseño y los planes de construcción, se podrán convertir en barreras que obstaculicen negocios futuros. La normatividad vigente que rige actualmente la regulación de establecimientos farmacéuticos en México, son las normas oficiales mexicanas, Ley general de Salud y Reglamento de Insumos para la Salud, estas son aplicadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Secretaria de Salud, estas instituciones son las encargadas de implementar la normatividad dentro de establecimientos donde se fabrique o comercialice productos para la salud, para así poder otorgar licencias de funcionalidad de establecimiento. Pero no obstante, se debe cumplir también con normatividad ambiental, de seguridad y energía. (*Ver tablas 2, 3, 4,5*).

Para estas instituciones la salud es un factor sumamente importante para los mexicanos, por lo tanto les corresponde verificar que se cumpla esta normatividad la



cual se deberá mostrar durante las etapas de fabricación de medicamentos, asimismo se garantizará la calidad de estos.

Como lo indica la NOM-059-SSA1-2013:

*“Estas normas establecen los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos comercializados en el país y/o con fines de investigación.”*

**Tabla 2. Normatividad relacionada a Buenas Prácticas de Fabricación.** Autoría propia.

<b>Normatividad Buenas Prácticas de Fabricación</b>	<i>Mexicana</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NOM – 059 – SSA1 – 2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.</li> <li>- Reglamento de Insumos para la Salud (RIS).</li> <li>- <i>Ley General de Insumos para la Salud (LGS).</i></li> </ul>
	<i>Internacional</i>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Code of Federal Regulation (CFR) 21, Parte 210 y 211,11.</li> <li>- European Medicines Agency (EMA, Eudralex, Vol.4)</li> </ul>

**Tabla 3. Normatividad de Secretaría de Energía, a considerarse durante el diseño y construcción de una planta**

<b>Normatividad Energía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- NOM-002-SEDE-2010, Requisitos de seguridad y eficiencia energética para transformadores de distribución.</li> <li>- NOM-030-ENER-2012, Eficacia de luminarias e lámparas de diodos emisores de luz (LED) integradas para iluminación general. Límites y métodos de prueba.</li> <li>- NOM-028-ENER-2010, Eficiencia energética de lámparas para uso general. Límites y métodos de prueba.</li> <li>- NOM-023-ENER-2010, Eficiencia energética en acondicionadores de aire tipo dividido, descarga libre y sin conductos de aire. Límites, método de prueba y etiquetado.</li> <li>- NOM-021-ENER/SCFI-2008, Eficiencia energética y requisitos de seguridad al usuario en acondicionadores de aire tipo cuarto. Límites, métodos de prueba y etiquetado.</li> <li>- NOM-008-ENER-2001, Eficiencia energética en edificaciones, envolventes de edificios no residenciales.</li> <li>- NOM-007-ENER-2004, Eficiencia energética en sistemas de alumbrado en edificios no residenciales.</li> </ul>
-----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



**Tabla 4. Normatividad de la Secretaría del Medio Ambiente y Recursos Naturales, a considerarse durante el diseño y construcción de una planta**

<b>Normatividad Ambiental</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- NOM – 002 – SEMARNAT – 1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de agua residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.</li><li>- NOM – 052 – SEMARNAT – 2005. Que establece la lista de sustancias sujetas a reporte para el registro de emisiones y transferencia de contaminantes.</li><li>- NOM – 085 – SEMARNAT – 2011. Contaminación atmosférica- Niveles máximos permisibles de emisión de los equipos de combustión de calentamiento indirecto y su medición.</li><li>- NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.</li><li>- NOM-081-SEMARNAT-1994, Que establece los límites máximos permisibles de emisión de ruido de las fuentes fijas y su método de medición.</li></ul>
-------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabla 5. Normatividad de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social, a considerarse durante el diseño y construcción de una planta farmacéutica.**

<b>Normatividad Seguridad</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- NOM – 002 – STPS – 2010. Condiciones de seguridad-Prevención, protección y combate de incendios en los centros de trabajo.</li><li>- NOM – 004 – STPS – 1999. Sistemas de protección y dispositivos de seguridad de la maquinaria y equipo que se utilice en los centros de trabajo.</li><li>- NOM – 005 – STPS – 1998. Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.</li><li>- NOM-020-STPS-2011, Recipientes sujetos a presión, recipientes criogénicos y generadores de vapor o calderas - Funcionamiento - Condiciones de Seguridad.</li><li>- NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.</li></ul>
-------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## 1.4 CALIFICACIÓN

Los sistemas de “Impacto directo” están sujetos a las prácticas de calificación, y el propósito de su calificación es proveer la garantía de que han sido adecuadamente diseñados, instalados, y probados de acuerdo a los criterios de aceptación pre – establecidos, basados en la evaluación, las características de la instalación y de operación, y los parámetros con impacto potencial en la calidad del producto.

Mientras que la calificación exitosa sirve de base para un proceso de validación exitoso, los elementos de las Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI) y Puesta en marcha en cualquier proyecto deberán proveer el soporte fundamental para una calificación exitosa de sistemas de impacto directo.

### Calificación de diseño

*Definición.* A la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

36

La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipos debe ser la Calificación de Diseño (CD).

### Calificación de instalación.

*Definición.* A la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas. <sup>36</sup>

La calificación de instalación debe ser demostrada en las nuevas o modificadas instalaciones de la planta, sistemas o equipos. Es un paso esencial que precede a la Validación de Proceso, es normalmente llevada a cabo por el grupo de Ingeniería. La instalación de un equipo, tubería, servicios e instrumentación es realizado y revisado de acuerdo a los planos de ingeniería y diagramas de instrumentos, las especificaciones funcionales de la planta se desarrollan durante la fase de planeación del proyecto, que ésta debe involucrar la identificación de todos los elementos del sistema, conductos y medidores de servicios y la preparación de un registro documentado de que todo equipo instalado cumple con los requisitos previstos.



Debe incluir, pero no está limitado solo a lo siguiente:

- a) Instalación de equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados de acuerdo al *lay - out* de ingeniería y sus especificaciones.
- b) Recopilación y cotejo de las instrucciones de trabajo y los requisitos de mantenimiento.
- c) Requerimientos de calibración.
- d) Verificación de materiales de construcción.

### Calificación de operación.

*Definición.* A la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas. <sup>36</sup>

La calificación de operación es una práctica orientada a la función de ingeniería, generalmente referida a la Puesta en marcha. Los estudios sobre las variables (parámetros) críticas de la operación del equipo o sistemas deberán definir las características críticas para la operación del sistema o sub – sistema. Es importante en esta etapa asegurar que todos los datos de prueba de funcionamiento coincidan con los criterios de aceptación predeterminados para la calificación llevada a cabo.

La calificación de operación debe seguir la calificación de instalación. El protocolo de CO debe incluir, pero no está solo limitado a lo siguiente:

- a. Pruebas que tienen que ser desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos.
- b. Incluyen pruebas para incluir una condición o conjunto de condiciones que abarcan límites operativos inferiores y superiores, referidas como condiciones del “peor caso”. <sup>19</sup>

La finalización de una exitosa calificación de operación debe permitir la finalización de los procedimientos de calibración, funcionamiento, limpieza, capacitación de operadores y los requisitos de mantenimiento preventivo. Debe permitir la liberación formal de las instalaciones, sistemas y equipo. La calificación de instalación y operación aseguran mediante las adecuadas pruebas de rendimiento, la documentación relacionada y los registros que el equipo y sistemas o sub – sistemas



auxiliares han sido puestos en marcha correctamente y que todas las operaciones futuras serán fiables dentro de los límites operativos especificados.<sup>19</sup>

El detalle y objetivo de la calificación es en muchos aspectos relacionado a la complejidad del equipo involucrado y la naturaleza crítica del equipo con respecto a la calidad del producto final. Sin embargo, los principios básicos deben ser respetados si se trata de la instalación y operación de un equipo pequeño o una autoclave.

### Calificación de desempeño.

*Definición.* A la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.<sup>36</sup>

La calificación de desempeño debe seguir con éxito la finalización de la calificación de instalación y calificación de operación. El protocolo de calificación de desempeño debe incluir, pero no está limitado a lo siguiente:

- ⊕ Pruebas, usando materiales de fabricación, sustitutos calificados o producto simulado, que han sido desarrollados a partir del conocimiento de los procesos y de las instalaciones, sistemas o equipo.<sup>19</sup>
- ⊕ Las pruebas para incluir una condición o conjunto de condiciones que abarcan los límites de operación superiores e inferiores.<sup>19</sup>

Aunque la calificación de desempeño es descrita como una actividad separada, puede ser en algunos casos adecuado para llevarla a cabo en conjunto con la calificación de operación.

### ¿Cuándo Calificar y validar?

La validación y la calificación son componentes esenciales del mismo concepto. El término calificación es normalmente usado para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos, sistemas, métodos (*Ver figura. 5*). En éste sentido, la calificación es parte de la validación. Es vital comprender que las actividades de validación son un proceso que requiere de varias etapas, entre ellas la calificación.



La calificación es en concreto la evaluación de las características de los elementos del proceso y cualquier aspecto que incluya cambios significativos al equipo o proceso, el cual puede afectar la calidad del producto directa o indirectamente, deben ser calificados y validados. La calificación debe haber sido finalizada antes de la ejecución del proceso de validación. El proceso de calificación debe ser un proceso lógico, sistemático y debe comenzar desde la fase de diseño de las instalaciones, equipos y servicios.

Es un requerimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que cada compañía farmacéutica defina que trabajo de calificación y validación es requerido para proveer un control de los aspectos críticos en una operación particular.

El sentido común y la comprensión de los procesos que se llevan a cabo son el recorrido de un largo camino para determinar cuáles son los aspectos críticos de una operación. Los elementos clave del programa de validación y calificación de una compañía deberán estar claramente definidos y documentados en el Plan Maestro de Validación (PMV).

## 1.5 VALIDACIÓN.

En cuestiones de normatividad a nivel Nacional, la NOM – 059 – SSA1 – 2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. En el apartado 9 se establece:

*“Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple con las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos. El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación”.*

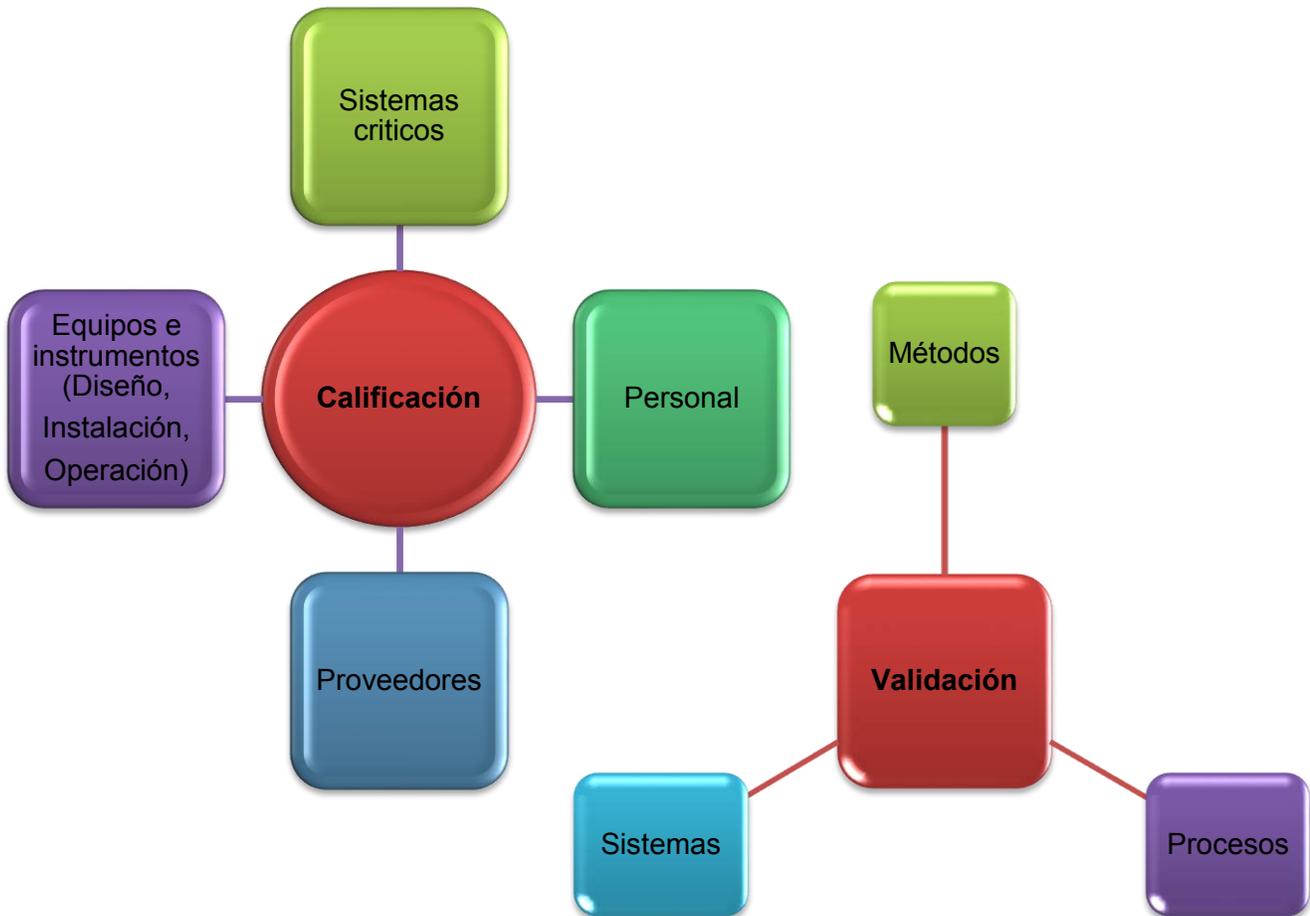


Figura 5. Responsabilidades de la Validación y Calificación. Autoría propia.

Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar. <sup>36</sup>

### 1.6 APLICACIÓN DE LA METROLOGÍA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

En muchas actividades realizadas en las diferentes áreas de la industria farmacéutica se requiere un estricto control en las mediciones, ya que en todas las etapas de fabricación ocurre un proceso de medición que en algunos casos impacta directamente en la calidad de los medicamentos y en otros, son parte fundamental para el cumplimiento de requisitos establecidos por el marco regulatorio.



## Calibración

Es un conjunto de operaciones que establecen bajo condiciones específicas, la relación entre los valores de una magnitud indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada y los valores correspondientes de la magnitud, realizados por los patrones.<sup>27</sup>

## Trazabilidad metrológica

Propiedad del resultado de una medición o el valor de un patrón, donde éste puede ser relacionado a referencias establecidas, usualmente patrones nacionales o internacionales, a través de una cadena no interrumpida de comparaciones todas ellas teniendo incertidumbres establecidas.<sup>32</sup>

La norma NOM – 059 – SSA1 – 2013 Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, especifica el uso de las buenas prácticas de las mediciones y la metrología.

- ⊕ Calibración de los instrumentos y equipos, los cuales son utilizados para realizar diversas mediciones que requieren resultados confiables.

La NOM – 059 – SSA1 – 2013 en lo referente a la calibración, en los numerales 7.2, 7.2.4 y 7.3.7 establece que:

- ⊕ 7.2 El responsable de la Unidad de Fabricación debe:
  - ⊕ 7.2.4 Comprobar que ha sido efectuado el mantenimiento de áreas, equipos y servicios relacionados a la fabricación incluyendo la calibración de instrumentos.
  - ⊕ 7.3.7 Asegurar que se efectúen: la validación de métodos analíticos no farmacopéicos, los estudios de aplicabilidad de métodos farmacopéicos, la calificación de equipos y calibración de instrumentos analíticos.

No todos los instrumentos y equipos requieren una calibración, esto dependerá de su uso, en algunos casos estos son únicamente utilizados como un indicador o para



dar seguimiento, sin embargo, es muy importante verificar que estén funcionando adecuadamente, principalmente aquellos equipos sometidos a un uso más constante o a condiciones ambientales extremas.

Anteriormente, los certificados de calibración eran emitidos únicamente por el Laboratorio Nacional, mientras que los laboratorios de calibración acreditados por entidades nacionales, como la EMA (Entidad Mexicana de Acreditación), emitían informes de calibración. Sin embargo, a partir del 15 de mayo de 2013 la Dirección General de Normas, informó mediante un oficio, que:

*“Los laboratorios de calibración podrán utilizar el término certificado en los informes que emitan”.*

Los certificados de calibración son documentos en los cuales el usuario puede obtener muchos beneficios, tales como:

- a) *Correcciones*: usar la información del error o desviación del instrumento, para corregir las lecturas de medición del instrumento en relación al patrón.
- b) *Incertidumbre*: al resultado de una medición se le debe asociar su respectiva incertidumbre, ésta, entre otras contribuciones, deberá incluir la incertidumbre correspondiente a la calibración del instrumento. La incertidumbre, es una característica metrológica que nos permitirá saber si el instrumento es funcional para el uso que requerimos.
- c) *Evidencia de calibración*: el certificado de calibración es una evidencia de que el instrumento ha sido calibrado y en muchas ocasiones éste es un requisito de los instrumentos de medición.
- d) *Evidencia de la trazabilidad*: un certificado de calibración también constituye una evidencia de la trazabilidad de los resultados de la medición, trazabilidad que se trasladaría a las mediciones del usuario si se le asocia la respectiva incertidumbre.

Cuando un servicio de calibración sea solicitado, es muy importante asegurar la trazabilidad de calibración.



## 1.7 GESTIÓN DE RIESGOS

A partir del surgimiento de las guías de la ICH Q8, Q9 y Q10, la administración de riesgos se ha introducido como parte del sistema de gestión de la calidad en la industria farmacéutica. Recientemente las producciones farmacéuticas han ido utilizando esta herramienta junto con el cumplimiento de las BPF, con el objetivo de disminuir la cantidad de lotes rechazados y lograr consistencia en los procesos productivos. En México, ya es un requisito de la Norma Oficial Mexicana NOM – 059 – SSA1 – 2013. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos en el numeral 6.10 enuncian la Gestión de Riesgos de la siguiente manera:

**6.10.1.** Dentro del sistema de gestión de calidad debe considerarse la aplicación formal y sistemática de la gestión de riesgos con la finalidad de identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, y apoyar a la organización en la toma de decisiones.<sup>36</sup>

**6.10.2.** La evaluación de los riesgos debe basarse en el conocimiento científico y debe incluir la identificación, el análisis, la evaluación y el control del riesgo.<sup>36</sup>

Para cada empresa cada proyecto es único, y por tanto un cierto grado de incertidumbre está implícito. La incertidumbre es la característica de los proyectos, denominado riesgo. Los riesgos son y siempre serán una parte esencial del trabajo orientado a proyectos.

Entonces, el Riesgo es definido como la combinación de la probabilidad, la ocurrencia del daño y la severidad de dicho daño. (ICH Q9). Cada producto y cada proceso tienen un riesgo asociado. Cada empresa debe tener una metodología para identificar y evaluar los riesgos a los que se enfrenta y debe tener un proceso para generar planes de intervención para reducir los riesgos a un nivel aceptable. De este modo, el riesgo se basa generalmente en el valor esperado de la probabilidad de que ocurra el evento multiplicado por las consecuencias del evento que se ha producido.

Cuando el riesgo y la vulnerabilidad interactúan entre sí, se crea el riesgo y cuando algo sucede, esto es descrito como un “incidente” o “accidente” y dentro de la industria farmacéutica es conocido como “desviación”, que es un resultado fuera de especificación. La relación entre los peligros y riesgos se resume en la fórmula de la figura 6:



Figura 6. Riesgo (R) es una expresión matemática con dos parámetros: Severidad (S) y Frecuencia (F).<sup>35</sup>

En la Industria Farmacéutica los riesgos se clasifican en los siguientes grupos:

- ⊕ Riesgos derivados de las instalaciones, por ej.; Sistema de HVAC.
- ⊕ Riesgos provenientes del personal, contaminación cruzada.
- ⊕ Riesgos de sistemas documentales, como un nuevo cumplimiento normativo.
- ⊕ Riesgos de procesos, contaminación cruzada afectando el proceso.
- ⊕ Riesgos de producto, basados en el incumplimiento de especificaciones.

Una vez que el peligro ha sido identificado, éste necesita ser evaluado; esto implica estimar que tan significativo es el riesgo. La valoración debe centrarse en eliminar el peligro, reducir el potencial del daño (control del riesgo) y / o monitorearlo.

El riesgo puede ser definido como la combinación de la probabilidad de un evento y la severidad de un peligro (*Ver figura 7*). Y si no se conocen los peligros, no se conocerá la probabilidad e importancia de dicho peligro, entonces no habrá manera de aplicar la metodología de la gestión de riesgo para la calidad.

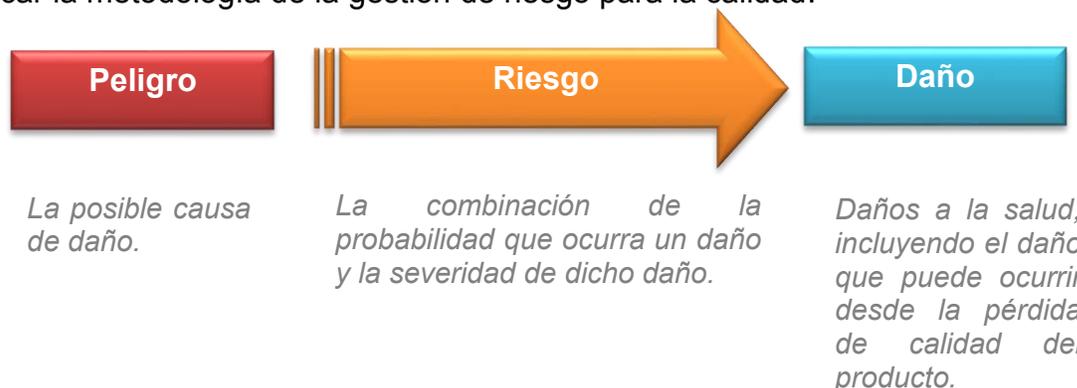


Figura 7. Riesgo.<sup>42</sup>

Esto explica porque la gestión del conocimiento se pone al lado de la gestión de riesgos de calidad como la base de esta metodología. La experiencia a menudo



muestra que no tener información acerca de los productos y procesos es estar “perdido”, ya sea porque no está debidamente registrada la información o no hay un sistema de gestión documental y el resultado es que en muchos casos hay información pero no está disponible cuando es necesitada por el personal que está capacitado para la toma de decisiones.

Y el hecho es que si no se puede obtener información sobre el producto o proceso, es muy poco probable seguir un enfoque a la gestión de riesgos. En otras palabras, ambos (gestión de riesgos de calidad y la gestión del conocimiento) están ligados, y por lo tanto, la cantidad y las características de los conocimientos de que se disponen, será uno de los principales factores que dictaran como enfocar la metodología de Gestión de Riesgos de Calidad.

De este modo, como se describe en la Figura 8, la Gestión de Riesgos de Calidad es el resultado de un cierto número de operaciones o pasos, las cuales pueden ser resumidos en diferentes perspectivas, que solo difieren ligeramente uno de la otra. La primera parte de la Gestión de Riesgos de Calidad es el Análisis de Riesgo de Calidad, que es la estimación de los riesgos asociados a los peligros identificados, mientras que la segunda concierne propiamente a la gestión del riesgo. Cualquier proceso de Gestión de Riesgos de Calidad tiene que comenzar definiendo su meta (¿Qué es lo que se pretende?) mediante la recopilación de información; los pasos posteriores son obtenidos mediante el primero.

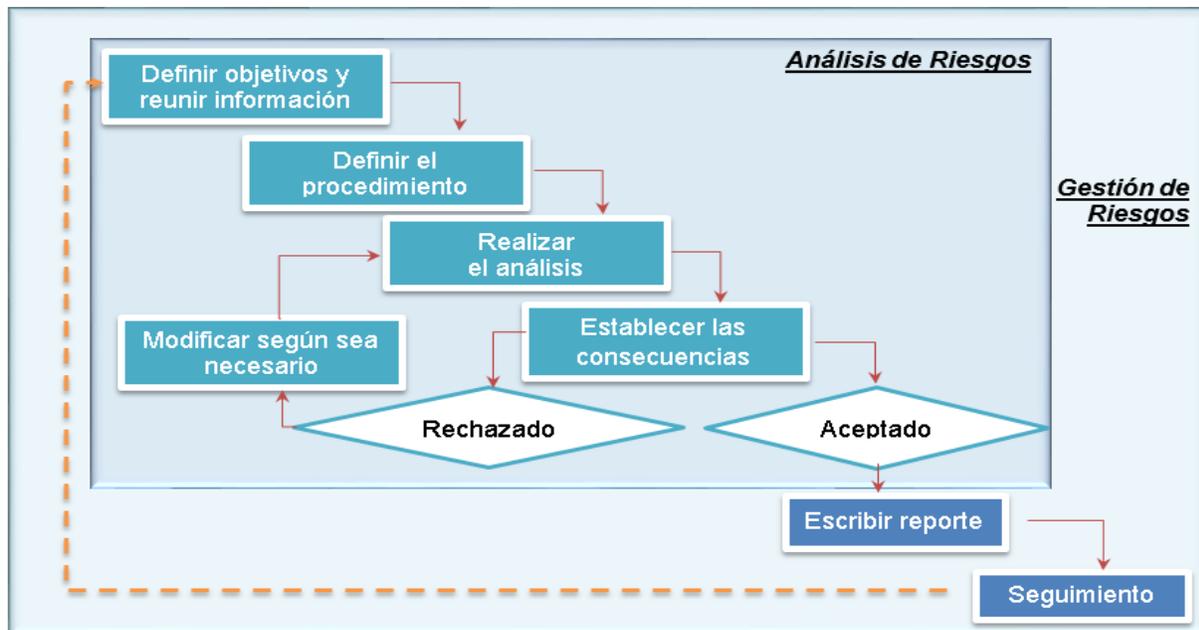


Figura 8. Metodología de la Gestión de Riesgos. Autoría propia.

El entorno actual de la Industria Farmacéutica y el Sector Salud está influenciado por el reto de un equilibrio adecuado entre el aumento de los requisitos en conformidad con BPF/BPD, guías regulatorias y normas oficiales, frente al uso de la evaluación de riesgos. La Gestión de Riesgos de Calidad considera procesos y productos, y en algunos casos personal para una mejora continua en cada uno de estos aspectos, y que puede ser utilizado para ayudar a satisfacer las expectativas regulatorias y satisfacer las demandas de los costos, o de buscar eficiencia en los procesos.

Así pues, la fabricación y uso de un medicamento, incluidos todos sus componentes necesariamente implican cierto grado de riesgo. El riesgo para la calidad es sólo un componente del riesgo total. Existen documentos de calidad y complementos para las Buenas Prácticas de Fabricación, requerimientos y guías para la Industria Farmacéutica y la regulación ambiental, cuyo objetivo es el de ofrecer una estrategia sistemática para la prevención de riesgos de calidad que pueden permitir decisiones más efectivas y consistentes basadas en el riesgo.

A pesar de que la Industria Farmacéutica se encuentra en una constante evolución de los requerimientos regulatorios el uso de la gestión de riesgos para la calidad en México apenas comienza a emerger, así de esta manera se facilita la toma de



decisiones fundamentadas en el criterio científico con la finalidad de mantener un control adecuado acorde con los estándares de calidad del producto. <sup>42</sup>

A partir del surgimiento de las guías de la *International Conference on Harmonisation (ICH)*, *Pharmaceutical Development Q8*, *Quality Risk Management Q9* y *Pharmaceutical Quality System Q10*, la gestión del riesgo se ha introducido como parte del sistema de la gestión de la calidad en la industria farmacéutica. Las producciones farmacéuticas han ido utilizando esta herramienta junto con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), con el objetivo de aumentar la calidad de los productos, es decir, disminuir el riesgo de que los procesos estén fuera de control y así lograr consistencia en los mismos.

Desde hace un poco más de un par de años la Gestión de Riesgos de Calidad se ha convertido en un requisito regulatorio obligatorio para las organizaciones del Sector Salud y el Sector Farmacéutico. Así pues, el objetivo de la Gestión de Riesgos es constantemente evaluar, controlar y revisar los procesos de fabricación en términos de prioridades, y posteriormente desarrollar las medidas adecuadas para controlar dichos riesgos. El uso de este tipo de herramientas representa dejar los supuestos para basar las evaluaciones de dicho riesgo en evaluaciones más científicas.

Para cualquier empresa farmacéutica, la Gestión de Riesgos de Calidad debe ayudar a incrementar el nivel de protección hacia el paciente, mediante la reducción del riesgo al cual el paciente es expuesto al tiempo que recibe su medicamento.

La Gestión de Riesgos no es solo una actividad aislada, y si bien es útil como una herramienta para encontrar causas que originen problemas y dar varias posibles soluciones a estos problemas, surgidos diariamente, en procesos, manejo de equipos, etc. La Gestión de Riesgos es parte integral del Diseño mediante la Calidad (*Quality by Design*, -*QbD* -) y del Ciclo de vida de un medicamento, ver figura 9, que comprende desde el diseño del medicamento, la fabricación, distribución hasta llegar al paciente



Las entidades reguladoras esperan que el Sistema de Gestión de Riesgos (SGR; *Quality Risk Management -QRM-*) que es esencial para construir la columna vertebral del Sistema de Gestión de Calidad (SGC; *Quality Management System – QMS -*) se base en el uso de herramientas de riesgo basándose en la ICH Q9. La aplicación y complejidad de las herramientas de gestión de riesgos necesitan ser apropiadas al tipo de riesgo, nivel de riesgo y los elementos del Sistema de Gestión de Calidad bajo investigación, y el enfoque general debería estar definido en un Plan de Gestión de Riesgos.

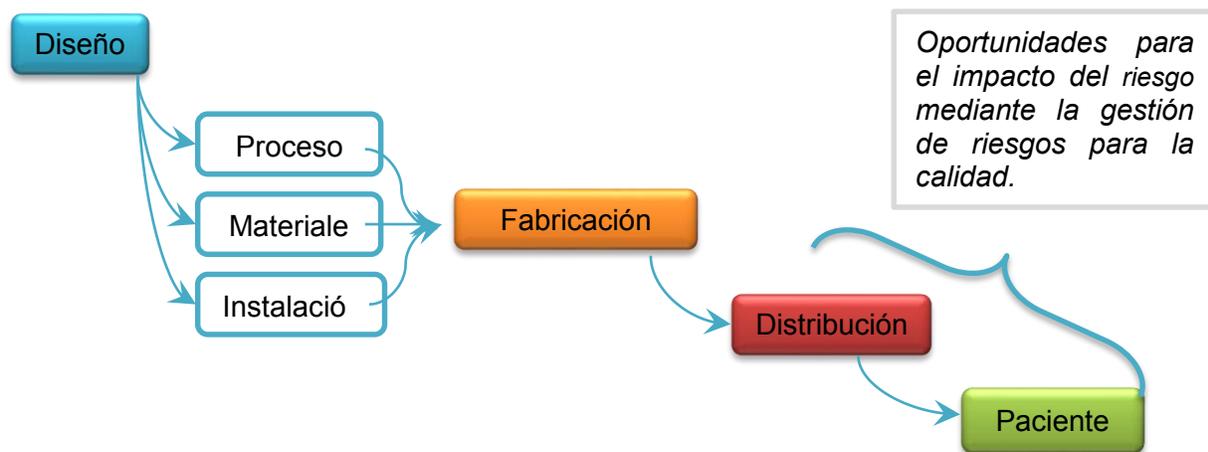


Figura 9. Ciclo de vida de un medicamento. Autoría propia

De este modo, la Gestión de Riesgos de Calidad aplica los principios fundamentales a los elementos de Sistemas de Calidad (ICH Q10) dentro del ciclo de vida del producto/ sistemas, pero no se limita a:

- ⊕ Procesos, pruebas, sistemas, equipo e instalaciones relacionadas a la fabricación de medicamentos.
- ⊕ Nuevos productos, desarrollo de procesos y transferencia de tecnología.
- ⊕ Control de cambios.
- ⊕ Selección y calificación de proveedores.
- ⊕ Gestión de proveedores.
- ⊕ Acciones preventivas y correctivas.
- ⊕ Desviaciones.
- ⊕ Inspecciones.
- ⊕ Capacitación.
- ⊕ Nuevos requerimientos regulatorios.



- ⊕ Tendencias de los indicadores de calidad, calidad periódica y revisiones de producto.
- ⊕ Nuevas estrategias de trabajo que pueden tener un impacto crítico sobre el sistema de calidad.
- ⊕ Monitoreo de estabildades.
- ⊕ Enfoque a Validación.

Por consiguiente, los principios básicos en los que se basa la Gestión de Riesgos son:

1. El nivel de documentación del proceso de la gestión de riesgos para hacer una adecuada evaluación de riesgos debe ser proporcional al nivel del riesgo. <sup>16</sup>
2. La evaluación del riesgo para la calidad está basado en conocimiento científico, experiencia con el proceso y estar ligado hacia la protección del paciente. <sup>16</sup>

En este contexto la Industria Farmacéutica y los reguladores pueden evaluar y gestionar los riesgos utilizando las herramientas para la gestión del riesgo que soportan un enfoque científico para la toma de decisiones, a la vez que proveen métodos documentados, reproducibles y flexibles. En la tabla 6 se muestra una lista de las herramientas utilizadas en la Gestión de Riesgos, la lista no incluye todos los métodos de evaluación de riesgo disponibles, representa algunos de los enfoques más frecuentemente utilizado



Tabla 6. Herramientas estadísticas para la Gestión de Riesgos. Autoría propia

Herramienta	Descripción / Atributos	Aplicaciones
<b>Herramientas básicas</b>		
<b>Diagramas de análisis:</b>		
⊕ Diagramas de flujo.	⊕ Técnicas simples que son usadas comúnmente para recolectar/organizar datos, facilita la toma de decisiones.	✓ Recopilación de observaciones, tendencias, u otra información empírica para soportar desviaciones, no conformidades, defectos u otras circunstancias.
⊕ Hojas de verificación.		
⊕ Mapeo de procesos.		
⊕ Diagramas causa/efecto.		
<b>Clasificación de Riesgos.</b>	⊕ Método para comparar y categorizar riesgos. ⊕ Normalmente implica la evaluación cualitativa y cuantitativa para cada riesgo, factores de aprobación y puntuaciones de riesgo.	✓ Priorizar áreas de operación/ sitios a auditar/valoraciones. ✓ Útil para situaciones cuando los riesgos y consecuencias son diversas y difíciles de comparar usando una sola herramienta.
<b>Herramientas avanzadas</b>		
<b>Análisis por Árbol de Fallos (AAF).</b>	⊕ Método usado para identificar todas las causas fundamentales de un fallo supuesto o problema. ⊕ Usado para evaluar uno a la vez sistemas/subsistemas, pero se puede combinar múltiples causas de la falla mediante la identificación de cadenas causales. ⊕ Se basa en gran medida en la comprensión del proceso completo para identificar los factores causales.	✓ Investiga y evalúa las desviaciones del producto.
<b>Análisis de Peligros de Operatividad (APO).</b>	⊕ Esta herramienta asume que los eventos de riesgo son causados por desviaciones originadas	✓ Proceso de fabricación. Instalaciones y equipo.



Herramienta	Descripción / Atributos	Aplicaciones
	del diseño. Utiliza una técnica ordenada para ayudar a identificar desviaciones desde el uso normal o las intenciones de diseño.	✓ Comúnmente usado para evaluar riesgos para la seguridad del proceso.
<b>Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✦ Identifica e implementa controles de proceso que previenen condiciones de riesgo desde la causa primordial.</li><li>✦ Enfoque ascendente que considera como prevenir los peligros desde la fuente en donde se originan éstos.</li><li>✦ Esta herramienta asegura que los parámetros críticos del proceso estarán dentro de los parámetros establecidos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Evalúa la eficacia de los Parámetros Críticos del Proceso (<i>Critical Process Parameters – CCPs</i>).</li><li>✓ Complementa los procesos de validación.</li></ul>
<b>Análisis de Modo y Efecto de la Falla (AMEF)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>✦ Evalúa los modos potenciales de fallo, y su probable efecto sobre los resultados y/o el rendimiento del producto.</li><li>✦ Una vez que los modos de fallo son identificados, las acciones para eliminar, reducir o controlar los fallos potenciales.</li><li>✦ Herramienta que evalúa en un conjunto producto, procesos y/o instalaciones.</li><li>✦ Considera una “puntuación de riesgo” relativa en cada modo de fallo.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Evalúa equipo e instalaciones; analiza desde un proceso de fabricación hasta identificar los pasos y parámetros más críticos</li></ul>



## 1.8 PROCESO DE LA GESTIÓN DE RIESGOS DE CALIDAD

Una idea general que muestra cómo se debe manejar el análisis de riesgo es la figura 10, en donde se resume el proceso del análisis de riesgo. El énfasis que se dé a cada parte que compone el siguiente diagrama depende del caso que se está analizando, el análisis de riesgo es un proceso robusto que permite tener cierta consideración según sea el nivel de riesgo que se esté analizando. <sup>13</sup>

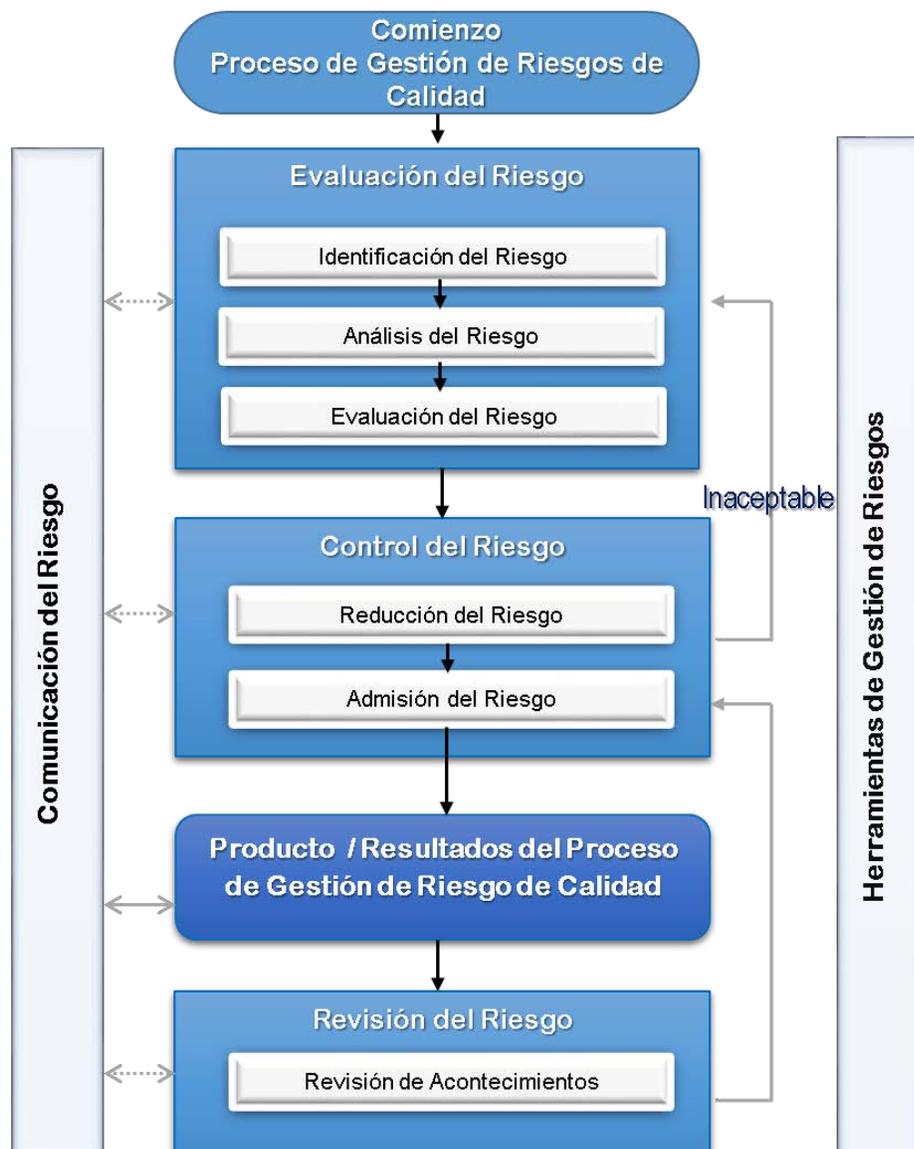


Figura 10. Visión general de un proceso de Gestión de Riesgos. <sup>35</sup>



### i. Evaluación del Riesgo.



- Colectar y organizar información.
- Formular preguntas sobre el riesgo.
- Elegir la herramienta.
- Identificar riesgo, factores y peligros.
- Definir los componentes del riesgo y sus escalas.
- Crear una matriz de riesgo.
- Determinar el primer paso para la mitigación del riesgo.
- Aplicar la herramienta elegida.

#### a) Colectar y organizar información

- ⊕ Recopilar información importante, revisar referencias apropiadas e identificar los supuestos.
- ⊕ Las herramientas pueden ser organizadas para organizar la información.
- ⊕ Definir los límites del ejercicio de la Gestión de Riesgos para la Calidad.

#### b) Formular la pregunta del Riesgo

¿Qué puede salir mal?; Se debe definir el objetivo a partir de la Gestión de Riesgos para la Calidad, así como también incluyendo los factores de riesgo, el alcance y los límites o restricciones relacionadas.

#### c) Elegir la herramienta

- ⊕ Los métodos básicos para la Gestión de Riesgos (diagramas de flujo, hojas de verificación).
- ⊕ Análisis de Modo y Efecto de la Falla.(AMEF) y Análisis de Modo de Fallas, Efectos y su Criticidad (AMFEC).
- ⊕ Análisis de Árbol de Fallas (AAF).
- ⊕ Análisis de Peligros de Operatividad (APO).
- ⊕ Análisis Preliminar de Peligros (APP).
- ⊕ Clasificación y filtración de los riesgos.
- ⊕ Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC).
- ⊕ Herramientas estadísticas de apoyo.

#### d) Identificar los factores de riesgo y los riesgos relacionados



¿Qué son los factores de riesgo (la seguridad del paciente, el cumplimiento de especificaciones) que surge de todos los peligros potenciales identificados?

e) Definir las escalas y componentes del riesgo

¿Qué significado tiene “Severidad”, “Probabilidad” y “Detección”, ver tablas 7, 8, 9, en términos de Riesgo?

En términos del ejercicio de la Gestión de Riesgos para la Calidad:

⊕ Severidad (S): criticidad del producto.

Tabla 7. Escala de Severidad (S).<sup>38</sup>

<b>S – nivel de severidad si el evento ocurre</b>	
<b>Critico</b>	⊕ Serio incumplimiento con las BPF. ⊕ Posibles lesiones al paciente.
<b>Moderado</b>	⊕ Incumplimiento significativo con las BPF. ⊕ Posible impacto sobre el paciente.
<b>Menor</b>	⊕ Incumplimiento menor con las BPF. ⊕ Sin impacto para el paciente.

⊕ Probabilidad (P): complejidad del sitio (cuantos productos se fabrican en la planta).

Tabla 8. Escala de Probabilidad de ocurrencia.<sup>38</sup>

<b>Probabilidad de Ocurrencia</b>	
<b>Alta</b>	Probablemente ocurra.
<b>Media</b>	Puede ocurrir.
<b>Baja</b>	Improbable que ocurra.
<b>Remota</b>	Muy improbablemente puede ocurrir.

⊕ Detección: historial de auditorías.

Tabla 9. Escala de Detección.<sup>38</sup>

<b>Escala de Severidad</b>	
<b>Factor</b>	<b>Definición</b>
<b>10</b>	Productos estériles.
<b>6</b>	Productos administrados de forma oral.
<b>3</b>	Productos tópicos.
<b>1</b>	Componentes usados durante el proceso de fabricación.



**f) Crear la matriz de riesgo**

- ⊕ La evaluación del riesgo compara riesgo identificado y analizado en función de criterios.
- ⊕ Considera la probabilidad, severidad y detectabilidad.
- ⊕ La evaluación puede ser cualitativa (alto, medio o bajo) o bien, cuantitativa a cada parámetro se determina un valor (probabilidad x severidad x detectabilidad). De manera cuantitativa proporciona una clasificación relativa, se priorizan riesgos.

**g) Determinar cuándo se ejercerá acción**

A nivel o valor por encima del cual una acción se llevarán a cabo y por debajo del cual no va a ejercer acción.

**h) Aplicar la herramienta**

- ⊕ Analizar los detalles del riesgo y cuantificarlos usando las escalas para Severidad, Probabilidad y Detección para proporcionar una puntuación de riesgo.
- ⊕ Determinar qué acciones son requeridas basadas en el comienzo de la puesta en marcha de la metodología de gestión de riesgos.



## ii. Control y revisión del Riesgo.



- i) Definir la mitigación del riesgo.
- j) Documentar y aprobar.

### *i) Definir la mitigación del riesgo*

Tomar en cuenta medidas / acciones que puedan:

- ⊕ Disminuir la severidad.
  - ⊕ Detener la falla antes de que surjan consecuencias significantes como rechazos o retiro de producto del mercado.
- ⊕ Disminuir la probabilidad
  - ⊕ Inspeccionar el defecto por cada lote.
- ⊕ Incrementar la detección.
  - ⊕ Pasar del manual a la inspección del equipo.
- ⊕ Volver a aplicar la herramienta que se eligió para la adopción de medidas para mitigar el riesgo.
- ⊕ Determinar si las acciones para mitigar el riesgo han introducido nuevos riesgos.

### *j) Documentar y aprobar*

Documentar y aprobar en un Reporte de Evaluación del Riesgo para la Calidad.



#### h) Revisión del riesgo

Abordar la necesidad de revisar la evaluación de riesgos en un punto en el futuro para tomar en cuenta nueva información y experiencia:

- ⊕ Determinar la frecuencia adecuada.
- ⊕ Propósito (¿qué aspectos serán revisados?).

#### i) Comunicación del riesgo

- ⊕ Comunicar el riesgo con los grupos clave y partes interesadas.
- ⊕ Comprender los riesgos y transmitirlo a las partes interesadas.
- ⊕ Las decisiones para la gestión de riesgos pueden tomarse en cualquier punto del proceso, algunas de estas decisiones pueden ser: volver al paso previo y buscar más información, ajustar los modelos de riesgo, terminar el proceso de prevención de riesgos basándose en la información obtenida que soporta esta decisión.

Por ejemplo, *¿Qué probabilidad hay de encontrarse un cabello en una cápsula de gelatina dura en un lote de un millón de cápsulas?*

En este contexto, a manera ilustrativa las estimaciones podrían ser:

- 1 en 1,000: Surtido llevado a cabo conforme al procedimiento.
- 1 en 10,000: Personal capacitado para el manejo de materia prima.
- 1 en 100, 000: Operadores capacitados que lleven a cabo el procedimiento de operación de encapsuladora.
- 1 en 1,000 000: Todo el personal que labora dentro de la planta utiliza cofia, lentes de seguridad y cubre-bocas.

Primeramente hay que valorar el riesgo, ¿Qué? Identificarlo, ¿Cómo? Analizarlo. ¿Cuánto afecta? Evaluándolo y de acuerdo a esta evaluación, que puede ser cualitativa o cuantitativa (probabilidad), las posibles rutas para su adecuado manejo.

Posteriormente, el control del riesgo ¿se reducirá? o ¿se aceptará?, es decir, de acuerdo a la evaluación previa se puede reducir el riesgo, pero esta reducción no afectará demás puntos críticos, o sea que el riesgo sea mayor, o se aceptará pero con herramientas probabilísticas se hará el estudio de impacto de este riesgo. El anterior análisis llevará a un resultado, el que conducirá a un proceso de prevención de riesgos que periódicamente sean evaluados los incidentes o eventos en este proceso de la prevención de riesgos. Es importante mencionar que a lo largo de este proceso debe



haber una comunicación a todos los involucrados, y que también en cada una de las etapas se podrá retornar a una anterior.

De este modo, el análisis de riesgos estará basado en las preguntas: ¿Qué puede salir mal?, ¿Cuál es la probabilidad de que salga mal?, ¿Cuáles serán las consecuencias?, y así se podrá realizar un manejo correcto del riesgo.

## 1.9 RESPONSABILIDADES

Las actividades de la Gestión de Riesgos para la Calidad generalmente son, pero no siempre, llevadas a cabo por equipos de trabajo interdisciplinarios. Cuando estos equipos son formados, deben incluir expertos de las áreas apropiadas (Aseguramiento de Calidad, Validación, Ingeniería, Control de Calidad, Producción).

El personal encargado de tomar decisiones debe:

- ⊕ Tomar la responsabilidad para coordinar la gestión de riesgos para la calidad a través de las diversas funciones y departamentos de la empresa.
- ⊕ Asegurar que el proceso de gestión de riesgo para la calidad está definido, implementado y revisado; y que los recursos adecuados están disponibles.

## 1.10 PREPARACIONES INYECTABLES

Las preparaciones inyectables han sido siempre una clase importante de productos farmacéuticos en el diagnóstico de enfermedades, terapia, y nutrición. Ciertos principios activos (*API's*), particularmente péptidos, proteínas y muchos agentes quimioterapéuticos, pueden ser administrados solamente mediante inyección (con o sin jeringa), pues son inactivados en el tracto gastrointestinal cuando son administrados por vía oral.

### Definición.

*Preparaciones inyectables* :son soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que



se destinan para introducirse al organismo parenteralmente, por diferentes vías: subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural e intra-articular. Pueden contener conservadores, sustancias reguladoras o preservativos antimicrobianos.<sup>9</sup>

La fabricación de productos estériles está sujeta a requerimientos especiales, en orden para minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, y de contaminación de partículas y pirógenos. Esto en gran medida depende de las herramientas y capacitación del personal involucrado. El Aseguramiento de Calidad es particularmente importante, en este tipo de fabricación, debe ser estrictamente seguido por métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados.<sup>13</sup>

### Características generales

Las formas farmacéuticas estériles son formas de dosificación únicas, debido a las siguientes siete características principales:

1. Seguridad.
2. Esterilidad, libre de contaminación microbiológica.
3. Libre de contaminación de endotoxinas y pirógenos.
4. Libre de contaminación de partículas visibles.
5. Estabilidad, química, física y microbiológica.
6. Compatibilidad, con la formulación, el empaque y los aditivos.
7. Isotónico con los fluidos biológicos.

Sin duda, la ventaja fundamental que éste tipo de terapia posee es la acción terapéutica de manera inmediata, pero como en la tabla 10 se describe posee cierto número de desventajas, que son sopesadas con el número de ventajas que posee.

Tabla 10. Ventajas y desventajas de medicamentos inyectables.<sup>29</sup>

Ventajas	Desventajas
Acción terapéutica inmediata	El factor dolor (real o psicológico) y limpieza del área donde será aplicada
Cuando el fármaco es inactivado en el tracto gastrointestinal al administrarlos por vía oral	Acción difícilmente reversible



Ventajas	Desventajas
Se evitan las irregularidades de la absorción intestinal	Fabricación compleja
Acción local	Difícil manipulación
Cuando el fármaco tiene sabor desagradable	Menor estabilidad que la de una forma farmacéutica sólida
Para personas inconscientes	Debe ser administrado por una persona con entrenamiento profesional o el paciente debe aprender a auto inyectarse.

### Vías de administración

Los fármacos pueden ser inyectados dentro de la mayoría de cualquier órgano o área del cuerpo, la Figura 11 ilustra las áreas de inyección con el respectivo calibre de aguja, incluyendo las articulaciones (intra-articular), área de líquido articular (vía intrasinovial), columna espinal (intraespinal), fluido espina, (intratecal), arterias (intra-arterial), y en una emergencia, incluso en el corazón (intra-cardiaca). Sin embargo, la mayoría de las inyecciones se administran dentro de venas (intravenosa, IV), dentro de musculo (intramuscular, IM), en la piel (intradermal, ID; intercutánea), o debajo la piel (subcutánea, SC; hipodérmica)

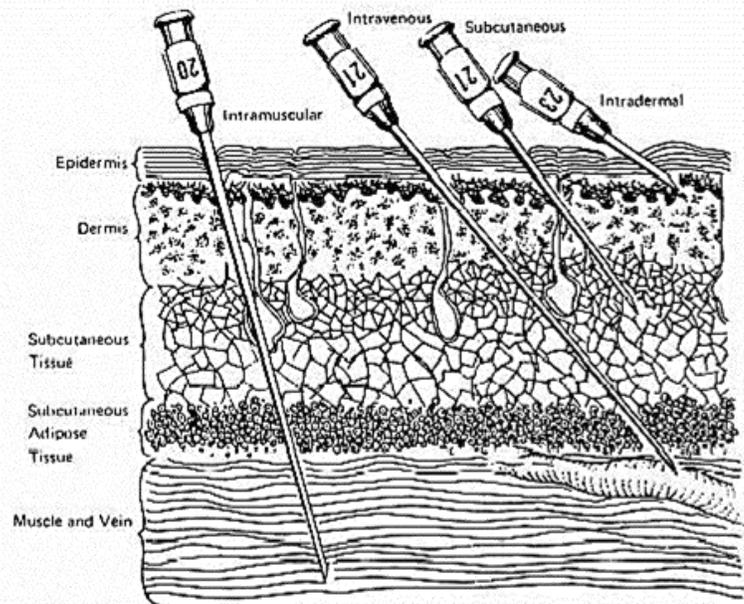


Figura 11. Rutas de administración parenteral. Los números en las agujas indican el calibre de las mismas (el diámetro exterior del eje).<sup>42</sup>

### Clasificación de inyectables

De acuerdo con la USP (*United States Pharmacopeia*), los materiales inyectables son clasificados dentro de cinco categorías generales. Estos pueden contener buffers, conservadores, y otras sustancias agregadas.



1. Inyección: preparaciones líquidas que son sustancias de principio activo o soluciones de los mismos (P. ej. La inyección de insulina , *USP*).
2. Para inyección: sólidos secos que, tras la adición de vehículos adecuados, el rendimiento de las soluciones es conforme a los requerimientos para inyecciones (P. ej. Cefuroxima para inyección, *USP*).
3. Emulsión inyectable: preparaciones líquidas de sustancias de principio activo disueltas o dispersas en un adecuado medio de emulsión (P. ej. Propofol, *USP*).
4. Suspensión inyectable: preparación líquida de sólidos suspendidos en un adecuado medio líquido (P. ej. Suspensión de acetato de metilprednisolona, *USP*).
5. Suspensión inyectable: sólidos secos que, tras la adición vehículos adecuados, el rendimiento de las soluciones es conforme a los requerimientos para suspensión inyectable (P. ej. Imipemen + Cilastatina suspensión inyectable, *USP*).

La naturaleza del producto determinará la vía de administración particular que pueda emplearse. Por esta razón:

- ⊕ Las suspensiones no se administran directamente en el torrente sanguíneo por el peligro de que las partículas insolubles bloqueen los capilares.
- ⊕ Las soluciones que se van a administrar por vía subcutánea requieren estricta atención al ajuste de la tonicidad, pues de lo contrario la irritación de las abundantes terminaciones nerviosas de esta área anatómica originaría un dolor pronunciado.
- ⊕ Las inyecciones destinadas a la administración intrarraquídea, epidural e intra-articular requieren los estándares de pureza más altos por la sensibilidad de los tejidos a las sustancias irritantes y tóxicas.

Dentro de las desventajas de esta forma de dosificación, son los requerimientos de asepsia para su administración, el riesgo de irritación local, el factor del dolor real o psicológico.

### Desarrollo de una preparación inyectable.

La formulación final de un producto estéril depende de:<sup>41</sup>

1. Ruta de administración.
2. Farmacocinética del medicamento.



3. Estabilidad del fármaco.
4. Compatibilidad fármaco – excipiente.
5. Tipo deseado de empaque

### **Proceso general de fabricación.**

Una vez que la formulación de un producto inyectable está determinada, incluyendo la selección de solventes apropiados o vehículos y aditivos, la producción farmacéutica debe seguir rigurosos procedimientos asépticos para fabricarlos. La preparación de un producto inyectable (parenteral) puede abarcar cuatro áreas generales descritas en la tabla 11.



Tabla 11. Proceso general de fabricación de preparaciones inyectables. <sup>42</sup>

<p><b>1. Adquisición y almacenamiento de todos los componentes en un área de almacén, hasta que sea liberado al proceso de fabricación.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La adquisición de materias primas comprende la selección y realización de pruebas de acuerdo a las especificaciones con los API's y los sistemas cierre – contenedor, para el material de empaque primario y secundario. La prueba de Pureza microbiológica, forma de carga biológica y niveles de endotoxina, son requisitos estándar para materias primas.</li></ul>	<p><b>2. Procesamiento de la forma de dosificación en instalaciones apropiadas para ello.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• El procesamiento comprende la limpieza de contenedores y equipos de limpieza con especificaciones validadas. Filtrar la solución, desinfección y esterilización del material de empaque primario, equipo; llenado del producto dentro de contenedores estériles, taponado (ya sea totalmente o parcialmente para productos liofilizados), liofilización, esterilización terminal (si es posible), y sellado final del contenedor primario.</li></ul>	<p><b>3. Envasado y etiquetado</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• El empaquetado normalmente, consiste en el etiquetado y encartonado de los contenedores primarios. El control de calidad comienza con los suministros que llegan, asegurándose que las especificaciones están dentro de los parámetros de conformidad. El cuidadoso control del etiquetado es de vital importancia, ya que los errores en el etiquetado pueden causar daños severos al paciente. Cada etapa del proceso implica pruebas y para confirmaciones para garantizar las especificaciones requeridas se están cumpliendo.</li></ul>	<p><b>4. El control de calidad del producto a lo largo del proceso de fabricación.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• El departamento de control de calidad es responsable de revisar el historial de los lotes y la realización de las pruebas necesarias para la liberación del lote. El control de calidad comienza con los suministros que llegan, asegurándose que las especificaciones están dentro de los parámetros de conformidad. El cuidadoso control del etiquetado es de vital importancia, ya que los errores en el etiquetado pueden causar daños severos al paciente. Cada etapa del proceso implica pruebas y para confirmaciones para garantizar las especificaciones requeridas se están cumpliendo.</li></ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## Procedimientos de Fabricación.

Existen dos rutas alternativas para la fabricación de preparaciones inyectables: esterilización terminal y proceso aséptico.

### ⊕ Esterilización terminal

- ⊕ Los productos fabricados mediante esterilización terminal alcanzan su garantía de esterilidad mediante la aplicación de la esterilización después del ensamble de los componentes del producto. El control de la carga microbiana en estos procesos es una preocupación primordial para minimizar el desafío de la carga microbiana para el proceso de esterilización y así asegurar el control apropiado de endotoxinas, las cuales no serán destruidas o removidas mediante el proceso de esterilización.<sup>14</sup>
- ⊕ La preparación de productos que lleven esterilización terminal debe realizarse en áreas clasificadas como ISO - Clase 7 como mínimo.<sup>34</sup>

### ⊕ Proceso aséptico

- ⊕ Los productos fabricados mediante un proceso aséptico alcanzan su garantía de esterilidad mediante el ensamble de sus componentes, previamente esterilizados, dentro de un ambiente controlado para excluir la contaminación.
- ⊕ Durante un proceso aséptico, el medicamento, envase y el sello son primero sometidos a métodos de esterilización de manera individual, porque durante la esterilización terminal el producto puede sufrir degradación, es crítico que los envases sean llenados y sellados bajo un ambiente con estrictos requerimientos. Un proceso aséptico involucra más variables a controlar, que dentro de un proceso por esterilización terminal.
- ⊕ Antes de llevar a cabo un proceso aséptico, los componentes de manera individual son sometidos a varios procesos de esterilización. Por ejemplo, los envases de vidrio son sometidos a esterilización por calor seco; los cierres de goma son esterilizados mediante vapor caliente; y el contenido líquido es esterilizado mediante filtración. Cada uno de estos procesos de fabricación requiere de la validación y control, y cada proceso puede introducir un error que finamente podría conducir a que éste error se distribuya en la totalidad del lote fabricado.
- ⊕ Cualquier manejo manual o mecánico del medicamento esterilizado, componentes, envase, o sellado antes o durante el proceso aséptico, posee



el riesgo de contaminación y por lo tanto son necesarios requerimientos estrictos de control. En la esterilización terminal el producto se somete a una esterilización terminal en un contenedor sellado, y por tanto limita la posibilidad de error.

- ⊕ Los componentes después del lavado deben permanecer en un ambiente ISO – Clase 8. el manejo de materias primas de partida, a menos que sean sometidos a esterilización o filtración, deben ser manejados en un área de ISO – Clase 5 con una exclusiva ISO – Clase 6.
- ⊕ La preparación de soluciones que han de ser esterilizadas mediante filtración deben ser manejadas en área con ISO – Clase 7; si no son filtradas, la preparación de materiales y productos deben ser preparadas en área ISO – Clase 5 con una exclusiva ISO - Clase 6.
- ⊕ La preparación y llenado de emulsiones, suspensiones, cremas y ungüentos estériles deben ser fabricados en un ambiente ISO – Clase 5, con una exclusiva ISO - Clase 6.

Las elecciones entre las dos rutas de procesamiento tendrán una influencia significativa sobre: <sup>14</sup>

- ⊕ Los planos de distribución de las instalaciones.
- ⊕ La clasificación de las áreas.
- ⊕ El diseño del HVAC (*Heating, Ventilation and Air Conditioning*).
- ⊕ El monitoreo ambiental subsecuente.

### Características de las áreas de trabajo

Las instalaciones de fabricación (pisos, techos, paredes y todo el equipo involucrado e instalaciones) deben ser diseñadas, construidas, y operadas apropiadamente para la producción de productos estériles con un nivel de calidad excelente requerido para la seguridad y eficacia. Los materiales de construcción deben ser “lisos, de fácil limpieza, e impermeables a la humedad y otros daños”.<sup>14</sup>

Todas las instalaciones, equipo, y los accesorios deben satisfacer la necesidad de tener superficies lisas y de fácil lavado. Se debe prestar atención al más mínimo detalle de diseño, como entradas de aire y su retorno, puertas, ventanas, instalaciones de iluminación, y sistemas de comunicación (altavoces,



teléfonos, intercomunicadores) para cumplir con la necesidad de “superficies lisas, de fácil limpieza, e impermeables a la humedad y otros daños”.<sup>21</sup>

Todos estos tipos de elementos esenciales de construcción necesitan tener grifería y sistemas de sellado apropiados los cuales no contribuyan a la contaminación microbiana y por partículas. Los sistemas de aire, iluminación y comunicación necesitan ser diseñados de tal forma para que sean accesibles tanto de las áreas limpias como a las que no lo son. Las puertas deben ser diseñadas para ser cerradas y abiertas fácilmente sin causar la mínima perturbación a los patrones de flujo de aire normales en los cuartos limpios; los cuartos deben estar contruidos de manera que el aire fluya hacia las áreas menos limpias, estos se logra a través del flujo de aire y las respectivas presiones diferenciales de cada área.

Las Buenas Prácticas de Fabricación actuales tienen varios puntos que tratan acerca de los requisitos para la construcción de instalaciones, pero particularmente dos son aplicables a instalaciones de producción de productos estériles, en el CFR (*Code of Federal Regulations*) parte 21, en las siguientes secciones especifica:

- **Sección 211.42.** Debe haber áreas separadas o definidas de operación para evitar la contaminación, y para el proceso aséptico debe haber suministro de aire a través de filtros HEPA bajo presión positiva, así como también debe haber los adecuados sistemas de monitoreo ambientales, mantenimiento del equipo usado para controlar las condiciones asépticas.
- **Sección 211.46.** Equipos para el adecuado control sobre la presión del aire, microorganismos, polvo, humedad, y proporcionar la temperatura cuando sea el caso; y que los sistemas de filtración de aire incluyendo filtros, pre-filtros de aire para partículas, se utilizará cuando sea apropiado en el suministro de aire en las áreas de producción.

### Áreas funcionales en una planta de fabricación de productos estériles.

Para lograr el objetivo de fabricar un producto estéril de calidad excepcionalmente alta, muchas áreas de producción están involucradas:

- ⊕ Almacén.
- ⊕ Formulación
- ⊕ Materiales (ampollas, cauchos, equipo).
- ⊕ Preparación.



- ⊕ Filtración.
- ⊕ Llenado aséptico.
- ⊕ Taponado.
- ⊕ Liofilización (si es necesaria).
- ⊕ Empaque.
- ⊕ Etiquetado.
- ⊕ Cuarentena.

Cada una de estas áreas tiene un criterio de diseño estándar para el límite máximo aceptable de partículas en el aire mayor que o igual a  $0.5 \mu\text{m}$  ya sea por pie cubico o por metro cubico (clasificación ISO – *International Standards Organization*).

El flujo de equipos, materiales, y personal debe ser de las áreas desde las áreas de menor clasificación hacia las de mayor clasificación la tabla 12 proporciona la clasificación de acuerdo a la ISO 14644 – 1 Áreas limpias y ambientes controlados – Parte 1 Clasificación de la limpieza del aire.

Tabla 12. Clasificación de las áreas de fabricación de medicamentos inyectables.<sup>11</sup>

Clasificación de área limpia ( $0.5 \mu\text{m}$ partículas /ft <sup>3</sup> )	Designación ISO <sup>b</sup>	Número máximo de partículas $\geq 0.5 \mu\text{m} / \text{m}^3$	Niveles <sup>c</sup> de acción (UFC/m <sup>3</sup> )	Niveles <sup>c,d</sup> de acción acorde a la formación placas (diam.90 mm; UFC/4hs)
100	5	3,520	1 <sup>c</sup>	1 <sup>c</sup>
1,000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,000	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

a. Todas las clasificaciones son basadas sobre los datos medidos en la proximidad de materiales expuestos / artículos durante períodos de actividad.

b. Las designaciones de la guía ISO 14644-1 provee los valores de concentración de partículas para cuartos limpios en múltiples industrias. La concentración de partículas en un área ISO – Clase 5 es igual a una Clase 100 y aproximadamente a una Grado A.

c. Los valores representan niveles recomendados de calidad del aire. Puede que resulte apropiado establecer niveles alternativos de acción microbiológica debido a la naturaleza de la operación o método de análisis.

d. El uso adicional de placas de sedimentación puede ser opcional.



- e. Los ejemplos para los niveles Clase 100 (ISO 5) normalmente no deberían generar contaminantes microbiológicos.

La clave en el diseño de las áreas para fabricación de productos estériles es asegurar que el movimiento de los equipos, materiales, y personal sea unidireccional, eliminando cualquier cruce de equipo limpio y sucio.

La limpieza del aire (nivel de las partículas en el aire) depende de:

- ⊕ Las actividades realizadas internamente (control de la generación de partículas por los operadores y procesos dentro del lugar de trabajo).
- ⊕ Las partículas provenientes del exterior, y la capacidad para mantenerlas fuera de las áreas de trabajo.
- ⊕ Los patrones de flujo de aire en el espacio de flujo unidireccional.
- ⊕ La cantidad de suministro de flujo de aire (ISO Clase 7 y 8).
- ⊕ Limpieza (calidad) del aire que ha sido introducido a las áreas de trabajo. <sup>34</sup>

### 1.11 EL DISEÑO DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA.

La Industria Farmacéutica Mexicana surgió en los años 40's. cuando las empresas farmacéuticas transnacionales generaron la expansión del mercado hacia todos los continentes, debido primordialmente a la Segunda Guerra Mundial en Europa. Al término de la conflagración, se establecieron en todo el mundo ya que el mercado internacional les favoreció ampliamente. Fue por ello que, al menos en México las boticas fueron gradualmente desplazadas por farmacias en donde se vendían las medicinas con marcas patentadas por esas grandes compañías. <sup>35</sup>

De todo esto se desprende que el diseño, construcción, puesta en marcha y calificación de una planta farmacéutica representa un desafío significativo a los fabricantes, ingenieros y proveedores.

Las instalaciones y los equipos deberán estar situados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en función de las operaciones que se lleven a cabo. Su disposición y diseño deben tener el objetivo de minimizar el riesgo de errores y permitir la limpieza y mantenimiento eficaz, con el fin de evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo y suciedad como cualquier efecto adverso en la calidad de los productos.

Hay varios elementos que deben ser analizados detalladamente con el fin de que el diseño sea el adecuado y cumpla con las expectativas del usuario, antes de iniciar la inversión de recursos financieros y la construcción física de las instalaciones. ¿Desde el punto de vista tecnológico, es fundamental, que el grupo de diseño se centre en los productos y procesos que serán fabricados en las nuevas instalaciones, con sus características, tecnología, variables de influencia, tamaños de lote, etapas críticas y factores que pueden afectar alguna de las operaciones unitarias presentes a lo largo del proceso de cada forma farmacéutica de tipo de producto, además de conocer las filosofías de funcionamiento, la puesta en marcha y el enfoque de la calificación y validación, así como basar las operaciones críticas en la gestión de riesgos. La figura 12 enumera la secuencia que debería seguirse desde la concepción de los requerimientos para una nueva planta hasta la puesta en marcha de ésta para entregarse al usuario final.



Figura 12. Ingeniería para el diseño y construcción de una planta farmacéutica. Autoría propia.



La industria químico – farmacéutica presenta dos actividades primordiales:

- ⊕ La producción de materias primas y/o sustancias activas utilizadas como intermediarios durante la preparación de medicamentos, llamada farmoquímicos.
- ⊕ La producción de medicamentos de consumo final formulados con farmoquímicos, principios activos y uno o varios productos inertes llamados excipientes. Las formulas son propiedad de las empresa que elabora el medicamento y lo introduce al mercado en diversas formas farmacéuticas.

La tendencia actual de la industria farmacéutica y afines, va encaminada a incrementar las inversiones en instalaciones de investigación y desarrollo de productos innovadores y genéricos. Para diseñar de una manera apropiada, una instalación, es esencial contar con un equipo de diseño, generalmente constituido por un Químico, Arquitecto, Ing. Mecánico e Ing. Eléctrico, que tenga el conocimiento específico acerca de:

- ⊕ La función para la instalación que va a ser diseñada.
- ⊕ Las actividades y operaciones que se llevarán a cabo en el interior de la instalación.
- ⊕ La interrelación entre las diferentes actividades que se llevan a cabo en el exterior de la instalación.

Los equipos de producción y acondicionamiento que serán incluidos en el diseño, deben ser considerados como elementos clave, ya que deben ser compatibles con el proceso en donde participarán entre ellos mismos, permitiendo una operación eficiente, segura y de alta productividad, pues ya que las dimensiones de los equipos ayudará a tener menor cantidad de errores posteriores en cuanto al cálculo de superficies.

Las materias primas y los productos intermedios, gráneles y producto terminado de cada empresa, tienen diferentes características, a partir de las cuales, se podrán analizar y entender sus necesidades de espacio y condiciones específicas de proceso.

A partir de esta información, se puede iniciar el planteamiento de la distribución de áreas, su secuencia, dimensiones, comunicación, clasificación, tipo de acabados requeridos, para continuar con las etapas posteriores que son la definición, el diseño de los sistemas críticos y servicios necesarios para la operación.



## Recurso de Inversión.

Todo proyecto de inversión a realizar en una empresa, tanto de creación de una nueva empresa como de ampliación de actividad de cualquier tipo, requiere la elaboración de un análisis cuidadoso que determine si tal proyecto es o no viable. Se define inversión como la aplicación (dedicación) de fondos a un fin con la esperanza de obtener una recompensa o rendimiento en el futuro. Así pues un recurso de inversión se obtiene mediante subsidios federales, que son apoyos otorgados por el Gobierno Federal a través de sus diversas dependencias a personas y empresas, con la finalidad de incentivar y fortalecer sus diversas áreas, como por ejemplo:

- ⊕ Producción.
- ⊕ Investigación.
- ⊕ Desarrollo de nuevos productos.
- ⊕ Compra de insumos.
- ⊕ Compra de maquinaria.
- ⊕ Compra de materiales, etc.

Estos subsidios los otorgan las siguientes dependencias:

- ⊕ Secretaría de Economía (SE).
- ⊕ Programa para Impulsar la Competitividad de Sectores Industriales (PROIND).
- ⊕ Instituto Nacional de la Economía Social (INAES).
- ⊕ Instituto Nacional del Emprendedor (INADEM).
- ⊕ Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

## Requisitos

La participación de las empresas dependerá de los rubros en los cuales desee participar, *ver tabla 13*, en la tabla 14 se describen los tamaños de empresa según, clasificación de acuerdo a la Secretaría de Economía.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Tabla 13. Proyectos de inversión. Autoría propia

Dependencia	PROIND	INADEM				CONACYT
<b>Convocatoria</b>	2015	Convocatoria 1.3: Infraestructura productiva.	Convocatoria 2.8: Fomento a las iniciativas de la innovación.	Convocatoria 2.8: Fomento a las iniciativas de la innovación.	Convocatoria 3.3: Impulso a emprendedores y empresas a través del programa de emprendimiento de Alto Impacto	RENECYT (Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas).
<b>Rubro de apoyo</b>	Productividad (Maquinaria y equipo).	Equipamiento. Aplicación de Gestión (software). Capacitación.	b) Generar o mejorar productos, procesos, estrategias de mercadotecnia p estrategias de comercialización.	c) Capacitación para el fomento de la cultura innovadora.	Adquisición de: Maquinaria para generar productos y automatizar o hacer eficientes procesos.	*De acuerdo a la clasificación de la empresa en tamaño.
<b>Monto máximo de apoyo.</b>	2.5 MDP	5.0 MDP	2.0 MDP.	500 mil pesos	2.0 MDP.	**De acuerdo a la clasificación de la empresa en tamaño.



Tabla 14. \*Clasificación de empresas en tamaño (Secretaría de Economía). Autoría propia

Estratificación				
Tamaño	Sector	Rango de trabajadores	Rango de venta anuales (mdp)	Tope máx. combinado
Micro	Todas	Hasta 10	Hasta 4	4.6
Pequeña	Comercio	De 11 a 30	Desde 4.01 a 100	93
	Industria Servicio	De 11 a 50	Desde 4.01 a 100	95
Mediana	Comercio	De 31 a 100	De 100 a 250	235
	Servicios	De 51 a 100		
	Industria	De 51 a 250	De 100.01 a 250	250

\*\*Monto máximo de apoyo= (Núm. de trabajadores) (10%) + (monto de ventas anuales) (90%)

## 1.12 SISTEMAS CRÍTICOS.

Los sistemas críticos son parte esencial para la fabricación de los productos, que de forma directa impactan al proceso y por lo tanto a medicamentos. Estos comprenden sistema de agua WFI (*Water For Injection* – Agua para fabricación de inyectables -), sistema HVAC (*Heating Ventilation Air Conditioning*), Sistema de aire comprimido limpio y Sistema de vapor limpio (libre de pirógenos).

### 1.12.1 Sistema de agua

El agua constituye uno de los principales insumos comúnmente usados en la fabricación de productos farmacéuticos, ya que ésta es usada en prácticamente todas las operaciones de la industria farmacéutica (*Ver figura 13*). De tal manera, que el objeto de cualquier sistema de purificación de agua para uso farmacéutico es remover los diferentes compuestos y/o contaminantes presentes en la misma al más bajo costo.

El primer paso es analizar y verificar que la fuente de obtención de agua, que cumpla con las regulaciones vigentes (especialmente si esta proviene de la Red Municipal) por tanto, el diseño de cada sistema con lleva a seleccionar las mejores tecnologías de purificación que nos garanticen la remoción de los contaminantes presentes en dicha agua. De este modo, la remoción de partículas, compuestos inorgánicos y compuestos orgánicos es importante, pero el mayor reto para la obtención, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico es no solo la remoción de bacterias y pirógenos, sino mantener éstos bajo control.

La purificación del agua para aplicaciones farmacéuticas es un objetivo extenso y tiene sus complejidades; pues abarca la calificación de los sistemas diseñados, atención a los requerimientos regulatorios y la documentación necesaria de la misma. Entre las consideraciones de sistemas diseñados están los puntos decisivos para elegir entre las unidades de purificación y sus operaciones propias. Esto incluye materiales de construcción, sanitización de sistemas y limpieza de efluentes. Los requerimientos de ingeniería del volumen de agua y balances de flujo incluyen definición de bombas y tamaños de tubería. También hay varias consideraciones microbiológicas, regulatorias, documentales y unidades operacionales.

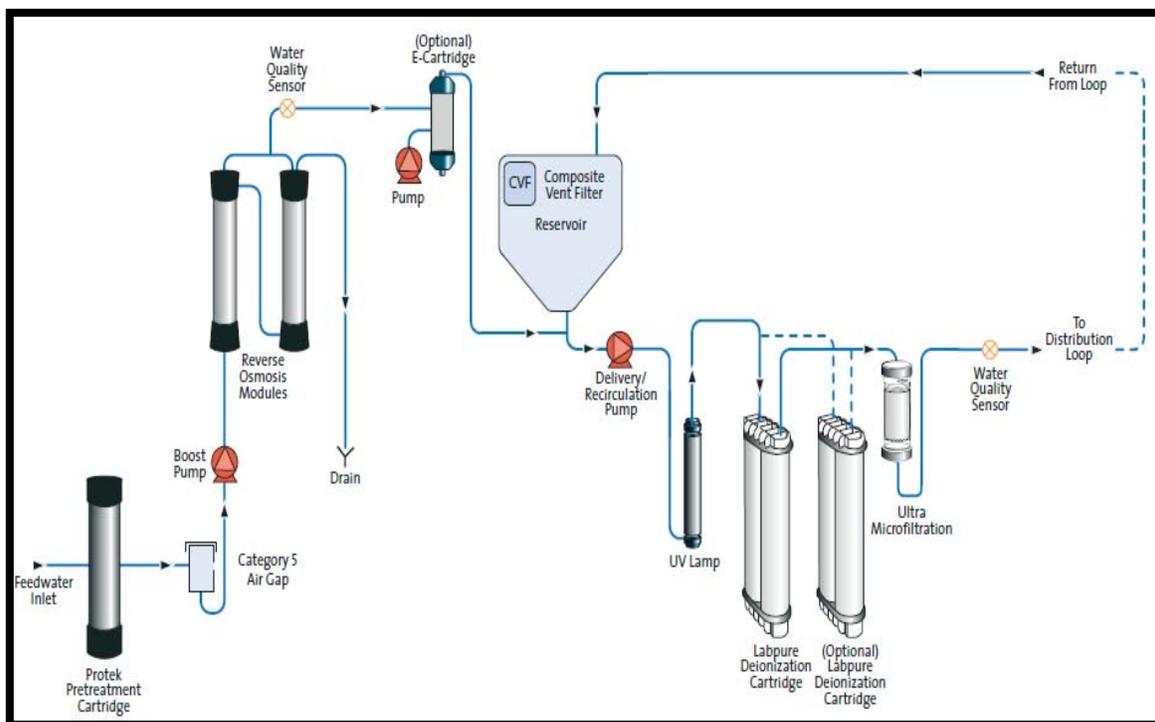


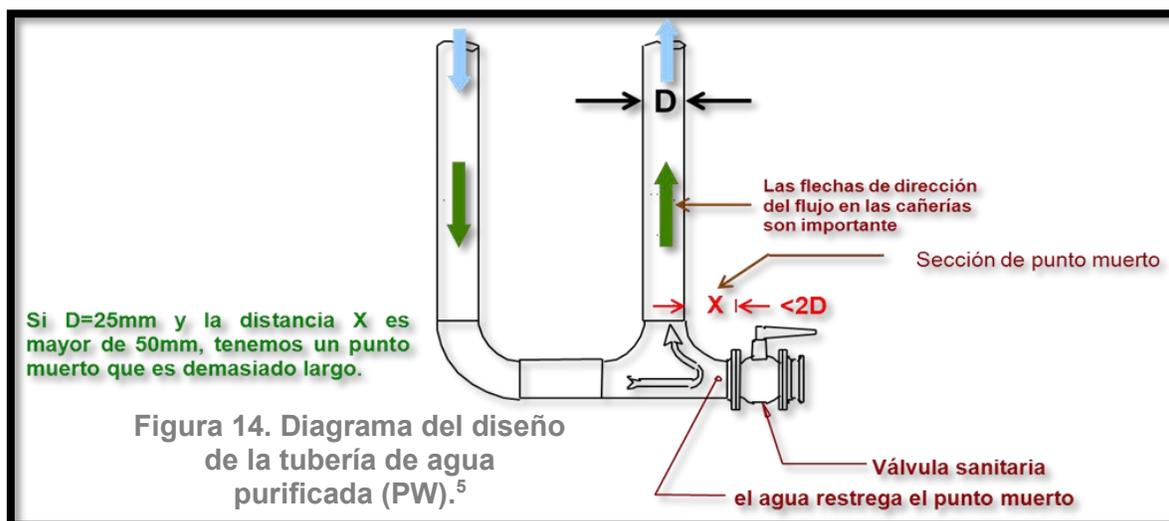
Figura 13. Sistema de distribución de agua purificada (PW).<sup>18</sup>

## Diseño del sistema de agua.

Durante la fase temprana del desarrollo de ingeniería básica es de vital importancia el diseño del sistema de agua (*Ver figura 14*), que como cualquier materia prima el agua debe estar conforme a las normas de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Es esencial:

1. Asegurar que las tuberías tienen el declive adecuado de manera que el agua no se acumule y las líneas puedan ser drenadas completamente. Los registros de instalación deberían incluir una verificación de la pendiente de las tuberías. Las áreas estancadas permiten contaminación microbiana como un resultado de la colonización de superficies con la formación de biopelículas. Los puntos muertos son áreas estancadas donde no hay flujo de agua, aparentemente no hay regulaciones que den una especificación para puntos muertos. Por lo tanto decidir cuándo un punto muerto es inaceptable no es fácil, ya que involucra los diámetros respectivos de las tuberías y la velocidad, pero hay un consenso en la industria que un punto muerto no sea mayor que el doble del diámetro de la tubería (*Fig. 14*). Si hay largos tramos de tuberías sin circulación, en el lugar se debe colocar un procedimiento que permita que la tubería sea completamente drenada antes de usarla. Esto debería hacerse diariamente. Es necesario una atención especial a la frecuencia de muestreo y de ensayos para los recuentos microbianos de este tipo de salidas. Siempre es importante verificar la flecha que indica la dirección de flujo (*Fig. 14*), si el flujo va en la dirección contraria a través de una conexión de éste no friccionara la conexión, resultando en la formación de una biopelícula.





2. La grifería y las conexiones sanitarias no deberían tener grietas para así evitar que las bacterias colonicen.
3. Las tuberías y las conexiones deben construirse de materiales adecuados tales como acero inoxidable o tubos de polipropileno especial para prevenir que las bacterias se adhieran a las superficies. Si es necesario unir tuberías lo ideal es hacerlo con soldadura orbital. Es importante verificar que hay registros documentados de las uniones soldadas y de las superficies electropulidas. Es necesario especificar la calidad del acero inoxidable grado 316L, esto puede verificarse usando un imán ya que éste no es magnético.
4. La circulación del agua a altas velocidades previene que las bacterias se adhieran a las superficies y se multipliquen, es por tal razón que el sistema de agua debe diseñarse a modo que siempre se esté generando un flujo turbulento.
5. Incorporar válvulas de no retorno (VNR) que prevengan el contraflujo que causaría que agua contaminada se mezclara con agua limpia. Estas son denominadas a veces como preventorios de contraflujo o válvulas de verificación. Aunque las válvulas de bola (Fig. 15) pueden usarse en las etapas tempranas del tratamiento de agua, no deberían ser usadas en los sistemas de tratamiento de agua después de las salidas de Osmosis Inversa (OI) y Desionización (DI). Debido a que la estructura de la *“ball in socket”* puede contaminarse fácilmente. Las válvulas de bola no se pueden limpiar fácilmente a menos que se desarmen. El espacio entre la bola y la cubierta puede ser fácilmente colonizada por bacterias. Consecuentemente, el agua se contaminará a medida que pasa a través de la válvula. Las válvulas que pueden usarse incluyen las válvulas de diafragma (siempre que el diafragma esté hecho de material adecuado, idealmente teflón cubierto con neopreno), y válvulas mariposa (*Ver figura 15*).
6. Bombas con diseño y construcción sanitarios o higiénicos deben usarse para las fases finales del tratamiento de agua. Por ejemplo, debería tener un sello mecánico alrededor del eje, en lugar de un tubo con fibra empacada el cual puede contaminarse y alojar bacterias.
7. Idealmente, las tuberías deberían ser soldadas usando la técnica de soldadura orbital.

- Los intercambiadores de calor (ICs) deberían ser de doble capa o doble tubo, ya que pequeños huecos pueden dejar que el líquido de calentamiento o de enfriamiento contamine el agua. Si se usan ICs de una sola placa debe haber una manera de monitorear y controlar continuamente los diferenciales de presión a través de las placas, los ICs de doble capa o doble tubo pueden necesitar monitoreo.

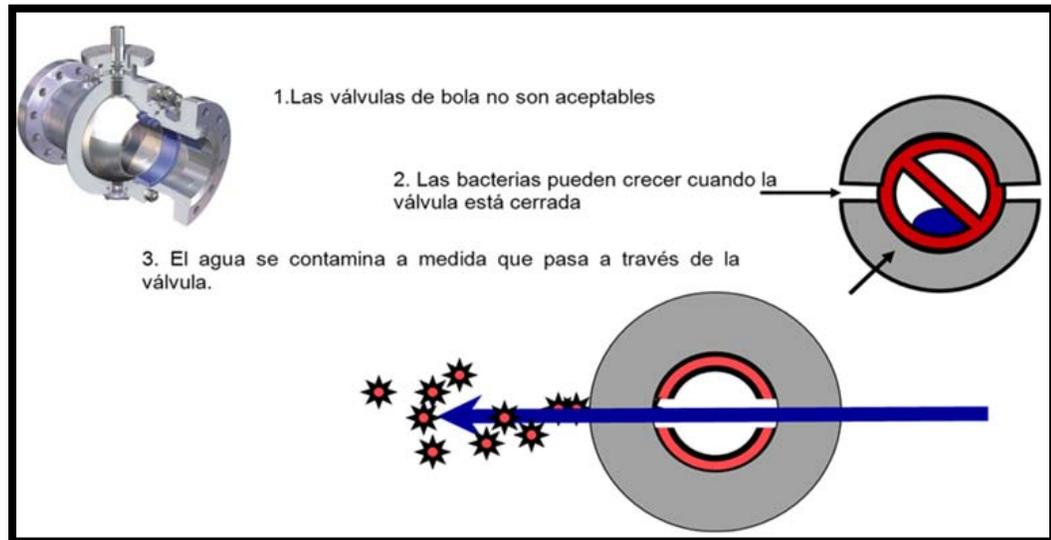


Figura 15. Tipos de válvulas.<sup>5</sup>

- Los dispositivos de medida de nivel de brazo lateral, son inaceptables, ya que ellos pueden portar contaminación. Un dispositivo de este tipo sería un ejemplo de punto muerto, y las bacterias y algas pueden crecer rápidamente en el agua estancada. Muchos de los aspectos físicos y químicos del diseño del sistema de agua son relativamente sencillos. Sin embargo, una parte significativa de un buen diseño del sistema de agua es garantizar que la contaminación microbiana sea minimizada. La contaminación microbiana puede presentarse como un resultado de la colonización de superficies y áreas recubiertas por bacterias acuáticas con la formación de biopelículas (microorganismos). Si se puede prevenir que las bacterias se peguen a las superficies, la batalla está casi ganada. Las superficies lisas, el agua en movimiento y la ausencia de puntos muertos, son todos elementos de un buen diseño.

### 1.12.2 Heating Ventilation Air Conditioning, HVAC.

El sistema HVAC, cuyas siglas significan: Control de humedad, vapor y aire acondicionado; juega un rol muy importante en asegurar la fabricación de



medicamentos de calidad; así como también un sistema HVAC bien diseñado proveerá condiciones confortables de trabajo para los operadores.

El sistema HVAC lleva a cabo cuatro funciones básicas:

1. Controlar partículas en el aire, polvo y microorganismos, mediante la filtración de aire utilizando filtros de partículas de alta eficiencia (HEPA, High Efficiency Particulate Air).<sup>17</sup>
2. Mantiene la presión del cuarto, las áreas que deben permanecer “más limpias” que las áreas circundantes, deben mantenerse bajo presurización positiva, es decir, el flujo de aire debe ser “más limpio” hacia el área contigua, para reducir la posibilidad de contaminación en el aire a través de puertas u otras aberturas.<sup>21</sup>
3. Controlar la humedad relativa, la humedad es controlada mediante el enfriamiento del aire a temperaturas de punto de rocío o mediante el uso de deshumidificadores desecantes. La humedad puede afectar la eficacia y estabilidad de los medicamentos.<sup>21</sup>
4. Mantener la temperatura, la temperatura puede afectar la producción directa o indirectamente fomentando el crecimiento microbiano.<sup>17</sup>

Cada uno de estos parámetros debe ser controlado y evaluado a la luz de factores de impacto en la calidad del producto.

## Diseño del Sistema HVAC

La base del diseño describe el nivel de calidad de los componentes y materiales de construcción. La eficacia del diseño del sistema se basa en la debida consideración de los siguientes factores:

1. La construcción del edificio y el plano del diseño.
2. Definición de los requerimientos del sistema HVAC: nivel de limpieza, temperatura del cuarto, Humedad Relativa, (presión del cuarto), patrón de flujo de aire.

## Componentes de un Sistema HVAC

Un sistema completo de HVAC comprende los siguientes elementos:

- Generador de energía térmica, generalmente se realiza mediante un *chiller*.
- Transporte primario de la energía térmica generada por el *chiller*, éste transporte se hará generalmente con el uso de una bomba.
- Una UMA (Unidad Manejadora de Aire).
- Transporte secundario del aire ya tratado, llevado a las zonas a climatizar.

### Unidad de enfriamiento (*Chiller*)

Son sistemas muy utilizados para acondicionar grandes instalaciones (Ver *figura 16*). Es una maquina cuya función es la de generar energía térmica requerida por un sistema de climatización, generalmente frio. Estos sistemas usualmente utilizan un refrigerante como fluido principal para generar la carga térmica la cual será transferida a un fluido secundario (agua). Usualmente los *chillers* utilizan el ciclo de refrigeración por compresión, el cual consiste en forzar mecánicamente la circulación del fluido primario a través de un ciclo cerrado, creando zonas de alta y baja presión, buscando que el fluido absorba y disipe calor en las zonas correspondientes. Para el ciclo de refrigeración, el fluido absorberá calor en el evaporador, y disipara calor en el condensador.



**Figura 16. Unidad de enfriamiento (*chiller*).**  
Autoría propia.

### Componentes de una unidad de enfriamiento (*chiller*) (Ver figura 17).

- ⊕ **Compresor:** desplaza y aumenta la presión de un fluido compresible, es decir fluidos en estado gaseoso. Estas son máquinas térmicas en las cuales el fluido sufre un cambio de densidad y temperatura a la salida del compresor.
- ⊕ **Condensador:** es un intercambiador de calor cuyo propósito es de cambiar la fase del fluido de gas a líquido. Esto se logra disipando el calor que absorbió el flujo en el evaporador y de la energía del compresor.
- ⊕ **Sistema de expansión:** dispositivo mecánico con el cual se regula la circulación de un fluido, mediante un mecanismo que obstruya el paso del fluido de un punto a otro.

⊕ **Evaporador:** es un intercambiador de calor cuyo propósito es de cambiar la fase del fluido de líquido a gas. Esto se logra absorbiendo calor del flujo secundario.

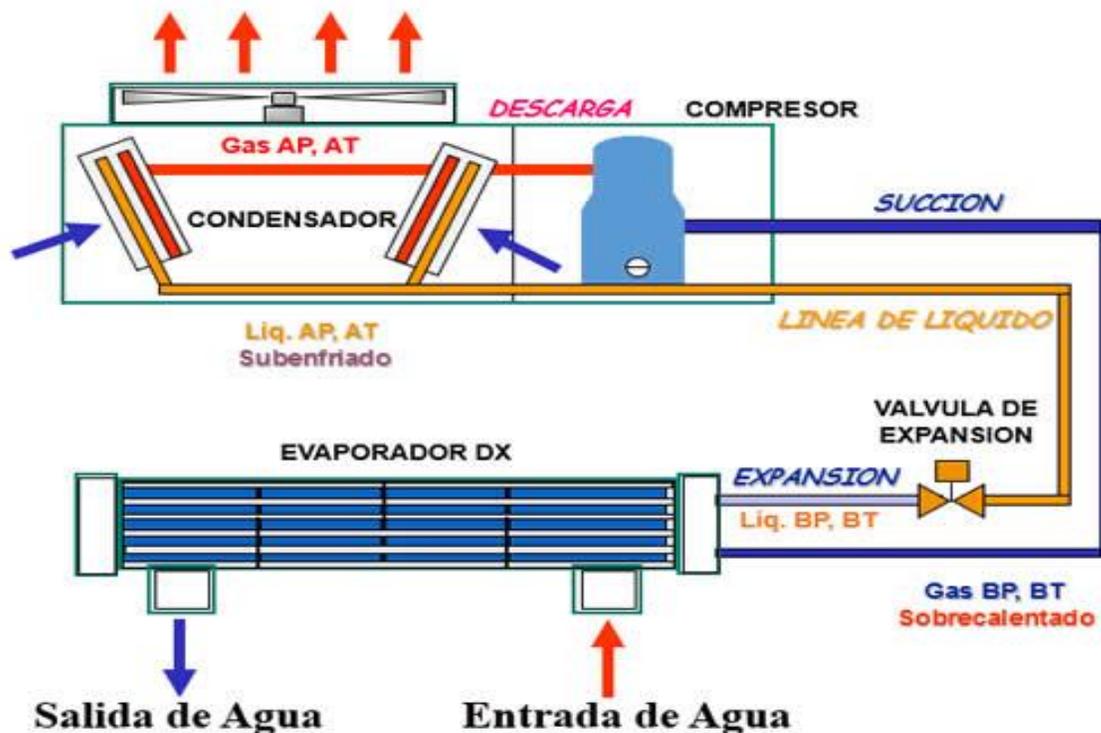


Figura 17. Componentes de una unidad de enfriamiento (*chiller*).<sup>39</sup>

### Unidad Manejadora de Aire (UMA).

Un climatizador, unidad manejadora de aire (UMA) o unidad de tratamiento de aire (UTA) es una máquina encargada de tratar el aire en los aspectos necesarios para



climatizar el ambiente. Entre los aspectos fundamentales manejados por estos equipos son temperatura, humedad, filtrado y caudal o volumen.

Estas unidades no producen por sí mismas calor ni frío, la energía térmica llega a estos equipos por tuberías que transportan agua o algún refrigerante. Generalmente esta energía es transferida a través de los *chillers*.

- **Estructura:** Módulos contruidos con perfiles de aluminio extruido, unidos mediante esquineros de aluminio fundido. Paneles de cierre de chapa doble plegada, pudiendo ser de chapa galvanizada, de aluminio o acero inoxidable de 48 mm o 27 mm de espesor, pintadas totalmente con pintura epóxica. Los módulos cuentan con superficies interiores lisas, para facilitar las tareas de limpieza y mantenimiento. El conjunto está montado sobre una base rígida, construida con perfiles de chapa galvanizada doblada. (Ver figura 18).
- **Aislación:** Los paneles son inyectados con espuma de poliuretano, con una densidad promedio de 45/50 Kg/m<sup>3</sup>, proporcionando un gran aislamiento térmico y acústico (Ver figura 19).
- **Puertas:** De construcción igual que los paneles, el sellado con la estructura es por medio de un relleno de goma sintética y un sistema de fijación interior. Bisagras y cerraduras construidas en material sintético (nylon/fibra de vidrio). (Ver figura 20).



Figura 18. Unidad Manejadora de Aire (UMA). <sup>12</sup>

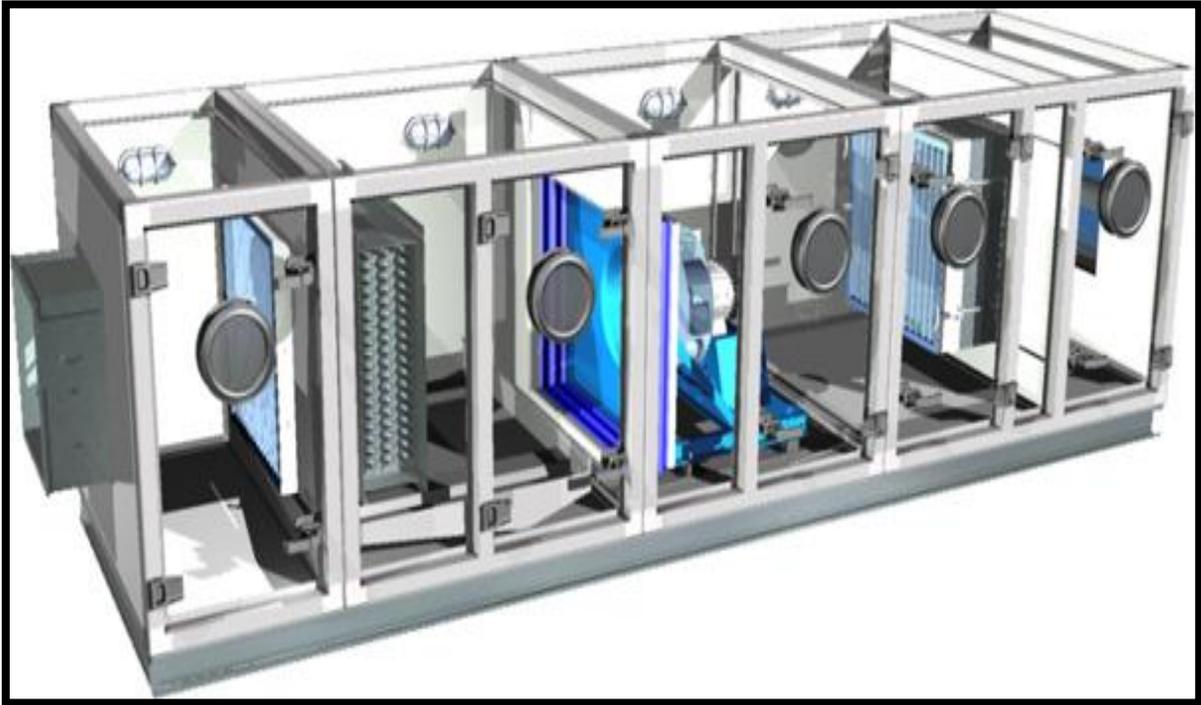


Figura 19. Aislación (UMA).<sup>12</sup>

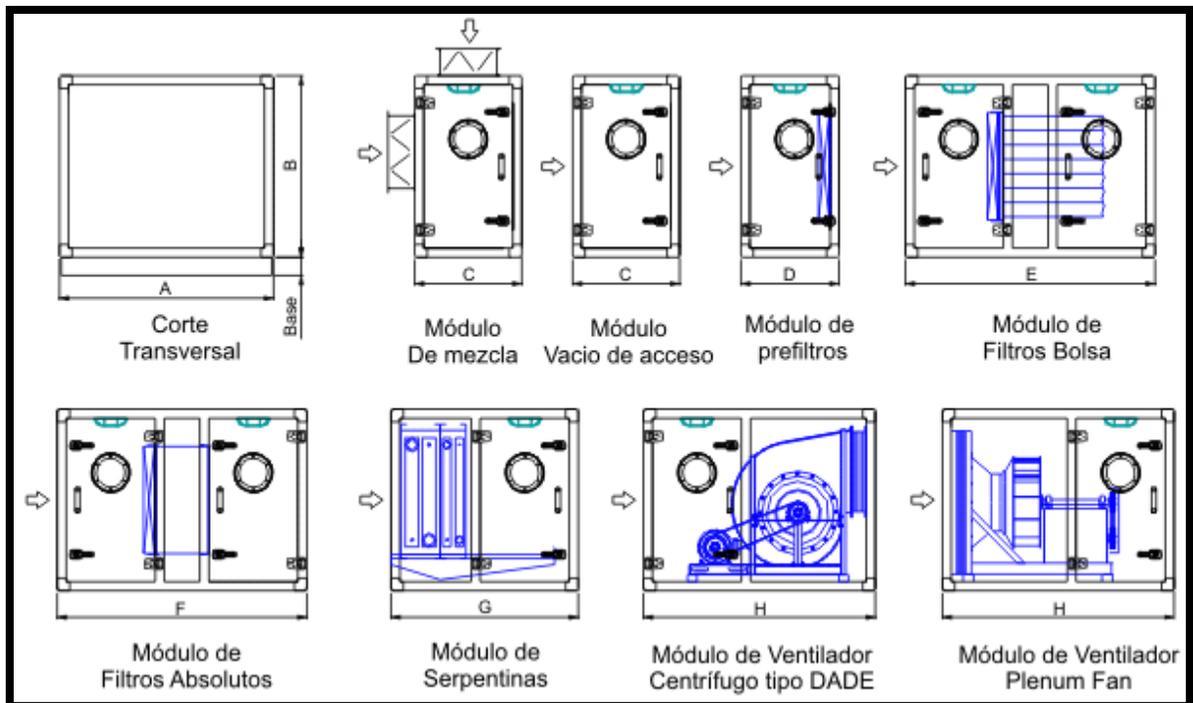


Figura 20. Componentes de una UMA.<sup>12</sup>



## Componentes de una UMA:

- ⊕ Una entrada de aire o succión.<sup>12</sup>
- ⊕ Una batería de filtros: son un conjunto de filtros que pueden existir por etapas, es decir podemos tener varias etapas de filtrado ubicadas en diferentes posiciones a lo largo de la UMA. La idea de esta batería de filtrado es retener la mayor cantidad de partículas en suspensión que tiene el aire, mejorando así la calidad del mismo. Las exigencias de filtrado varían según los requerimientos de la zona a acondicionar, por lo tanto variaran las baterías de filtrado dependiendo del ambiente que maneja el climatizador.<sup>12</sup>
- ⊕ Serpentin: es un banco de tubos que tiene la función de intercambiar calor con el aire a climatizar, por medio de este banco de tubos circula un fluido tratado por un equipo externo (*chiller*).<sup>12</sup>
- ⊕ Turbina o ventilador: es una máquina que tiene el objetivo de producir una corriente de aire. Esta corriente de aire es tratada en cada punto de la UMA y luego desplazada al área a climatizar.<sup>12</sup>

### 1.12.3 Cuartos limpios.

Los cuartos limpios (*Ver figura 21*) son áreas delimitadas por paredes, techo, piso y accesos controlados. Esto se obtiene debido al control del aire suministrado que es filtrado por equipos diseñados para este fin, y por la ligera presión positiva que se tiene en el cuarto, previniendo que partículas del exterior se dirijan al interior del cuarto.<sup>20</sup>

El diseño de un cuarto limpio abarca más que el diseño de un lugar con aire acondicionado y solo controlar temperatura y humedad. En el diseño de un cuarto limpio se debe tener control sobre las partículas contenidas en el aire, control del flujo de aire, ruido y vibración, además de controlar temperatura y humedad. Actualmente, al continuo desarrollo en el diseño de cuartos limpios y tecnología de filtrado, han permitido áreas de fabricación como lo muestra la figura 21.

Los cuartos limpios son categorizados por la forma en que se distribuye el suministro de aire. Generalmente son dos configuraciones de suministro de aire:

1. Cuartos de flujo de aire unidireccional. El flujo de aire laminar es utilizado cuando se requieren bajas concentraciones de partículas y bacterias en el aire. Este patrón de flujo de aire es en una dirección, usualmente horizontal o vertical (Ver figura 22) a una velocidad uniforme entre 0.3 y 4.5 m/s y a través de todo el espacio, es el flujo convencional en cuartos clase ISO – Clase 5.<sup>20</sup>

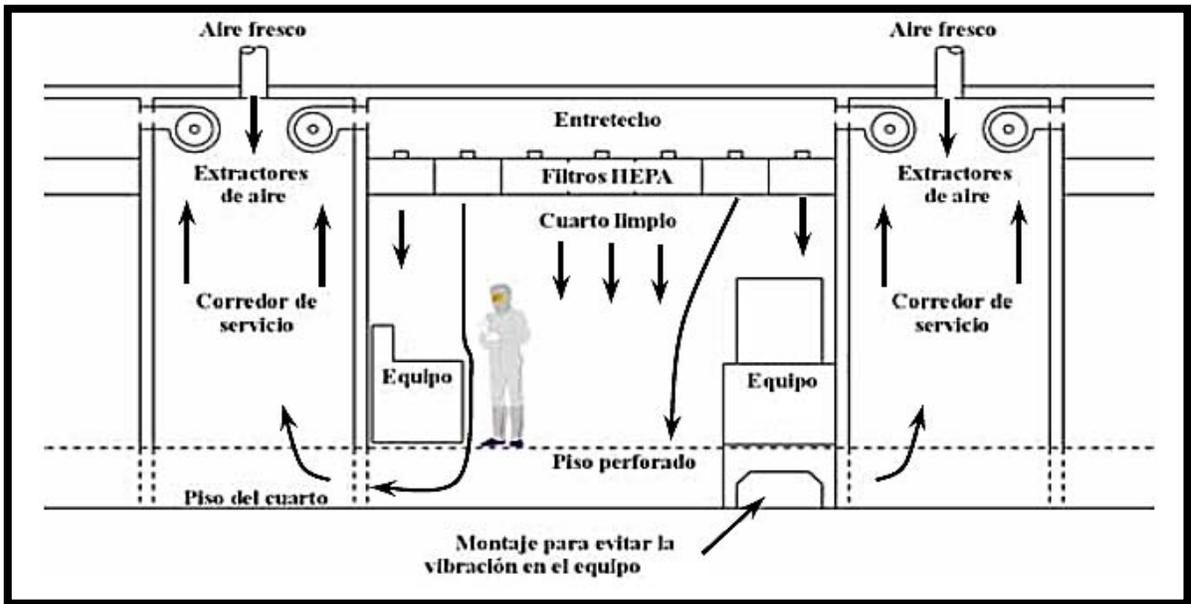


Figura 21. Esquema de un cuarto limpio.<sup>2</sup>

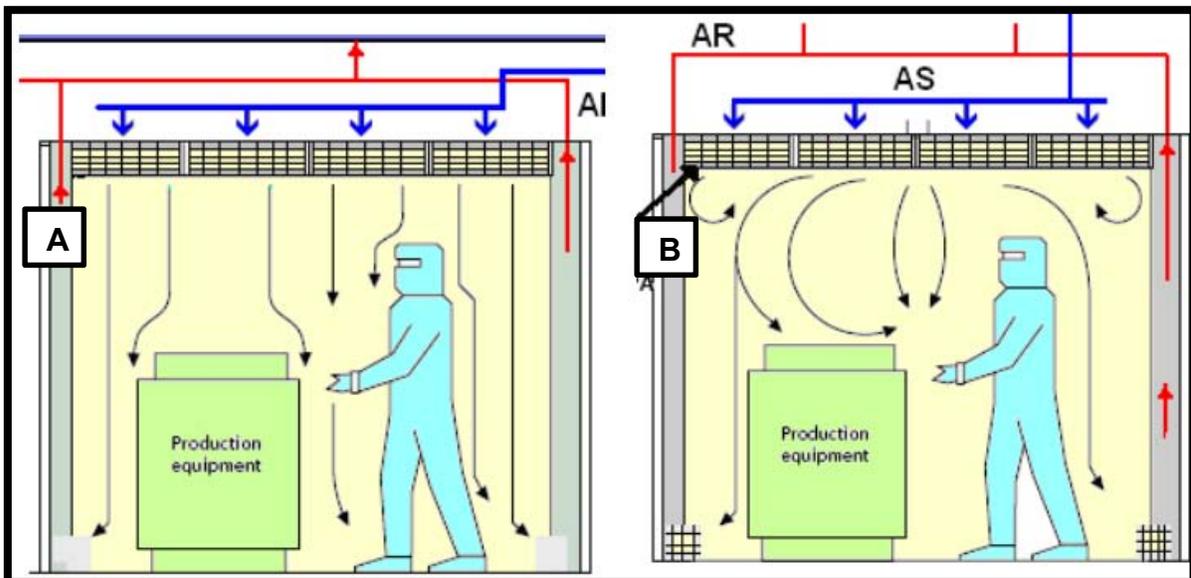


Figura 22. Líneas de flujo en cuartos limpios:(a) unidireccional y (b) no-unidireccional.



2. Flujo de aire turbulento. Es no unidireccional por tener velocidad variante, circulación de múltiples pasos, o dirección de flujo no paralelo. El flujo convencional en cuartos clase ISO – Clase 6, ISO – Clase 7, ISO – Clase 8 tienen no unidireccional o arreglos mezclados.<sup>20</sup>

En los diseños actuales, la filtración de aire con filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) o filtros ULPA (*Ultra Low Penetration Air*) se colocan en el techo con retorno en el piso, o ranura en la parte baja de las paredes proporcionando un continuo flujo de aire limpio.

Uno de los parámetros más importantes en un cuarto limpio es su tiempo de recuperación, que es el tiempo necesario para que éste vuelva a obtener las condiciones de limpieza para el que fue diseñado después de alguna perturbación. Otros factores importantes, en el control de partículas, son los parámetros de la humedad y la temperatura (hay muchos procesos que no se requiere el control sobre ésta, sin embargo es necesario para el confort de los operarios ) los cuales deben estar bajo control en un cuarto limpio, un factor crítico es la humedad ya que la condensación de ésta sobre los productos es considerada como contaminación, también otra fuente de contaminación es la provocada por la carga estática que se puede generar en el producto, equipos, herramientas y superficies de trabajo; esto ocasiona que las partículas que se encuentran en la ropa del personal o en el ambiente sean atraídas por estos.

La tabla 15 es un breve resumen de los estándares de partículas en el aire comparando la clasificación europea, estadounidense y la designación de cuartos limpios asignada por la ISPE (International Society of Pharmaceutical Engineers).

Tabla 15. Comparación de las clasificaciones de la limpieza del aire.<sup>11</sup>

Clasificación U.S.A.	Grado Europeo	Designación cuartos ISO	Clasificación ISPE	Partículas/m <sup>3</sup> ≥ 0.5/5.0µm	Cambios de aire por hora
100	A	5	Critico	3,500/0	N/A
100	B <sup>a</sup>	6	Limpio	3,500/0	70–160
10,000	C	7	Controlado	350,200/2,000	30-70
100,000	D	8	Farmacéuticc	3,520,000/20,000	10-20

<sup>a</sup>Clase B es la misma que una Clase A en reposo, pero durante el proceso, Clase B tiene un límite de 350,200/2,000 partículas/m<sup>3</sup> ≥ 0.5/5.0µm.

Clase C tiene los mismos niveles que la clase D durante el proceso.



#### 1.12.4 Aire comprimido

El aire comprimido es un servicio crítico en la fabricación de medicamentos debiendo cumplir con la calidad del área donde se suministre el servicio. Es usado en diversas aplicaciones, por ejemplo, en el funcionamiento de equipos, en sistemas de lavado o equipo de limpieza, en el funcionamiento de equipos, sistema de aspersión, instrumentación. Además de contar con un sistema de generación de aire comprimido capaz de abastecer la demanda requerida, asegurando su calidad. Debido a que el aire puede estar en contacto con el producto, debe estar libre de partículas contaminantes, aceite y libre de humedad en la operación de los equipos, lo anterior ayuda a prolongar la vida útil tanto de sus partes como de los equipos mismos.

Los tres principales contaminantes en el aire comprimido son partículas sólidas, agua y aceite; estos son categorizados mediante clases de pureza de aire comprimido. Éste tipo de aire está compuesto básicamente de nitrógeno (78 %), oxígeno (21%), argón (0.9%) y trazas (0.1%) de bióxido de carbono, neón, helio y criptón; físicamente es inodoro, incoloro y no tiene sabor. Se obtiene a partir del aire del ambiente atrapado en un mecanismo donde se incrementa su presión por la reducción de volumen, a través de un proceso mecánico, mediante el compresor.

#### Diseño del sistema

Concretamente, las condiciones de presión ambiental, temperatura y humedad relativa son las más determinantes, pues influyen directamente en el flujo que los compresores son capaces de producir, así como en el consumo que deriva de la compresión. Al influir en el flujo no afecta solo a los compresores, sino que influye también en el dimensionamiento de filtros y secadores. Los depósitos son los únicos que quedan fuera de la lista de equipos afectados por estas condiciones, pues se dimensionan al cubrir la demanda de aire de cara a los componentes, y el aire les llega seco y limpio.

El efecto de cada uno de esos factores en la generación de aire comprimido es:

- **Presión:** tiene un efecto limitado, por trabajar los compresores con presión manométrica (respecto a la ambiental), es decir, con incrementos de presiones. Por tanto, a menor presión ambiental se requeriría más trabajo para comprimirlos a cierta presión absoluta. Sin embargo, para presiones muy bajas (si los equipos

se sitúan a elevadas alturas respecto al nivel del mar), la presión ambiental si puede tener un impacto negativo sobre el consumo.

- *Temperatura*: a mayor temperatura, mayor trabajo requerido para la compresión, por lo que se obtienen consumos mayores para el mismo caudal producido o menor caudal para el mismo consumo. Esto se justifica por el mayor volumen que ocupa un gas a mayor temperatura, así como por la mayor resistencia que ofrecen las partículas a ser comprimidas.
- *Humedad*: a las presiones de trabajo por baja que sea la humedad ambiental (dentro de los valores habituales, incluyendo aquellos que se dan en climas considerados secos), el aire sale del compresor saturado de humedad (es habitual situar un colector de condensados en el cuerpo del compresor antes de la descarga de aire, para evitar que la humedad en la compresión por el trabajo sea desperdiciado en comprimir un elemento que no es deseable en el aire, por lo que se retira).

### Componentes del sistema

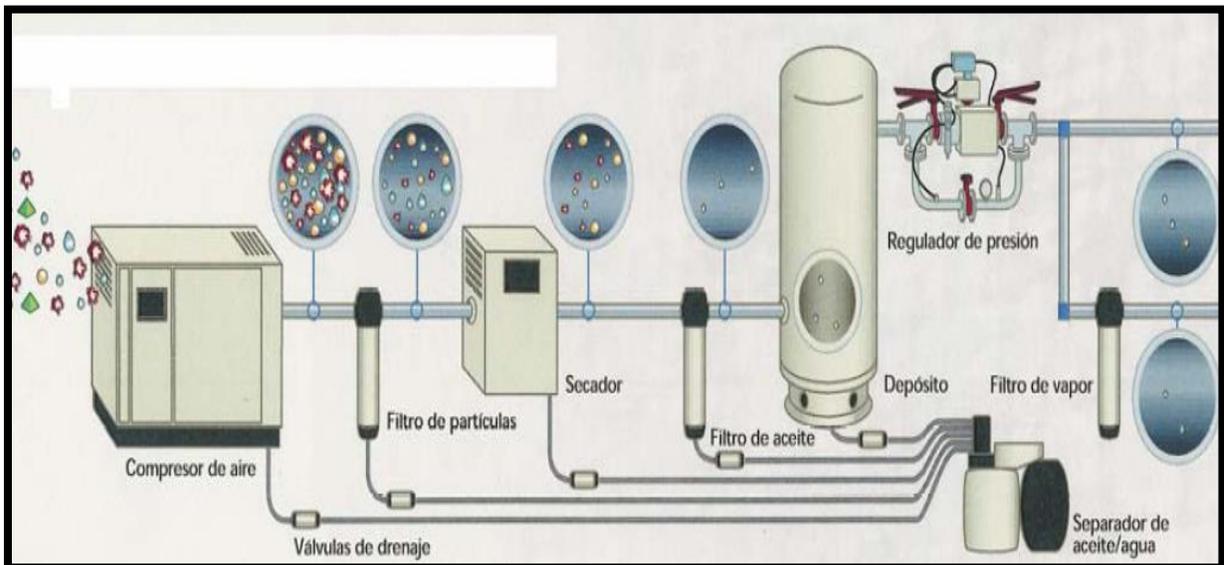


Figura 23. Componentes del sistema de generación de aire comprimido. <sup>21</sup>



## Generación de aire comprimido

El compresor es el elemento principal de generación de aire comprimido. Se encarga principalmente de subir la presión del aire a la cual se desea trabajar. Para la generación de aire comprimido es esencial tener una estación compresora donde la capacidad de dichos compresores sea mayor a la de red y se transmita al lugar deseado por medio de tuberías.

## Almacenamiento de Aire Comprimido

El elemento básico para el almacenamiento de aire comprimido es el depósito o acumulador. Su tamaño varía de acuerdo a la capacidad del compresor, al sistema de regulación y a la cantidad de depósitos.

Las funciones principales:

- Suministrar aire comprimido en horas pico cuando la demanda de aire supere la capacidad del compresor, permitir la condensación del agua y enfriamiento del aire, detener las impurezas procedentes del compresor y garantizar una vida útil del compresor.
- El acumulador debe contar con elementos de seguridad: manómetro, tapón fusible, válvula de seguridad y válvula de purga.

## Transporte de aire comprimido

Para este proceso el elemento principal son las tuberías, las cuales pueden ser principales o secundarias según sea la importancia. Estas se encargan de llevar la energía o el aire comprimido hasta el punto de utilización.

La instalación de la estación de aire comprimido para el transporte de éste requiere de calcular dos aditamentos básicamente: la dimensión correcta de las tuberías y las pérdidas de carga.

## Distribución de Aire comprimido.

Se debe tener en cuenta que para la distribución de aire comprimido un muy buen diseño y dimensionamiento de la red es poder abastecer el aire comprimido a todos los



dispositivos que lo necesiten. La red de distribución de aire comprimido puede ser de tres formas: circuito abierto, cerrado o mixto. El tipo de red depende del tamaño de la instalación, siendo el abierto para sistemas de bajo consumo y cerrados para consumos altos e intermedios.

Entre los accesorios característicos de un sistema de distribución de aire comprimido se encuentran: colectores de humedad, reguladores de presión, lubricante de aceite y mangueras.

### Tratamiento de Aire Comprimido

Durante el proceso del aire comprimido se absorben impurezas como polvo, aceite, agua y oxido; por lo tanto, es esencial que se realice un tratamiento adecuado para alargar la vida útil de todos sus componentes, desde el proceso de compresión hasta el destino final del aire comprimido. Durante la separación del agua se llevan a cabo procesos de secado por absorción, secado por adsorción y secado en frío.

La unidad de mantenimiento es un conjunto de elementos formados por un lubricador, un filtro y una válvula reguladora de presión. El lubricador tiene como función integrar el aire comprimido con una fina niebla de aceite para que las partes neumáticas móviles estén lubricadas y así, aumentar la velocidad de funcionamiento de los actuadores neumáticos cuando se requiera.

El filtro como función primordial es la de eliminar impurezas que pueda contener el aire comprimido antes de llegar al destino final. La válvula reguladora de presión disminuye la presión que tiene el aire comprimido en la red al nivel que requiere la instalación neumática.

### Clases de calidad de aire comprimido

La calidad de aire comprimido viene definida por los parámetros: pureza (humedad + partículas), presión, temperatura y lubricación. Es imprescindible conocer la calidad de aire necesaria en las unidades consumidoras. Si hay contacto de aire – producto, directo o no, es necesaria calidad mínima 1.2.1. En la tabla 16 se describe las clases de aire comprimido según ISO 8573-1:2010.



Tabla 16. Clases de pureza de aire comprimido para contenido de partículas;  
para contenido de humedad y agua; para la cantidad total de aceite.<sup>18</sup>

Número máximo permitido de partículas por metro cubico como una función del tamaño de partícula, db				Clase	Presión del punto de rocío°C	Clase	Concentración total de aceite
<b>Clase a</b>							Según lo especificado por el usuario y más riguroso que la Clase 1
	0,1µm < d ≤ 0,5 µm	0,5µm < d ≤ 1,0 µm	1,0µm < d ≤ 5,0 µm	<b>0</b>	Según lo especificado por el usuario y más riguroso que la Clase 1.	<b>0</b>	
<b>0</b>	Según lo especificado por el usuario y más riguroso que la Clase 1			<b>1</b>	≤ -70	<b>1</b>	≤ 0,001
<b>1</b>	≤20 000	≤400	≤10	<b>2</b>	≤ 0,1	<b>2</b>	≤ 0,1
<b>2</b>	≤400 000	≤6 000	≤100	<b>3</b>	≤ 1	<b>3</b>	≤ 1
<b>3</b>	No especificado	≤90 000	≤1 000	<b>4</b>	≤ 5	<b>4</b>	≤ 5
<b>4</b>	No especificado	No especificado	≤10 000	<b>5</b>	>5	<b>X</b>	>5
<b>5</b>	No especificado	No especificado	≤100 000	<b>6</b>	≤ +10		
<b>Clase</b>	Concentración de masa Cp mg/m <sup>3</sup>			<b>Clase</b>	Concentración de agua líquida Cw g/m <sup>3</sup>		---
<b>6c</b>	0 < Cp ≤ 5			<b>7</b>	Cw ≤ 0,5		
<b>7c</b>	5 < Cp ≤ 10			<b>8</b>	0,5 < Cw ≤ 5		
<b>X</b>	Cp > 10			<b>9</b>	5 < Cw ≤ 10		
a. Para calificar para una designación de clase, se deberá cumplir cada rango de tamaño y número de partículas dentro de una clase.				<b>X</b>	Cw > 10		---



### 1.12.5 Vapor limpio.

El vapor de agua es un servicio muy común en la industria, se utiliza para proporcionar energía térmica a diferentes procesos: transformación de materiales, calefacción, transferencia de calor y como una fuente de impulso.

El vapor también es usado en procesos de esterilización de equipos, instrumentos y materiales, o en procesos y equipos donde puede entrar en contacto directo con el producto, es por esto que para la generación de vapor deberá usarse agua WFI.

Existen muchos términos usados en la industria farmacéutica para describir Vapor Limpio. Estas incluyen vapor limpio, vapor puro, vapor libre de pirógenos, vapor WFI y vapor de agua purificada USP. En la tabla 17 se describe la calidad y pureza que éste tipo de vapor debe poseer, en la tabla 18 se describe los tipos de vapor de acuerdo al propósito de uso.

Tabla 17. Atributos del vapor. <sup>45</sup>

Calidad	Pureza
<ul style="list-style-type: none"><li>• El término de “Calidad” cuando se refiere a vapor indica el nivel de saturación de vapor. No hay regulaciones de la FDA o USP relacionadas con “calidad mínima” o el nivel de gases condensables presentes en el vapor farmacéutico.</li><li>• Los reguladores europeos han especificado criterios específicos para vapor farmacéutico usado para esterilización de equipo (Norma Europea EN 285 – Steam Sterilizers). Estas cubren los niveles aceptables de saturación o sequedad, el nivel de sobrecalentamiento, y el volumen de gases no condensables presentes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Los requerimientos de pureza para vapor usado en la industria farmacéutica y desarrollo del producto están controlados por las características del producto, proceso de fabricación, y el uso deseado del producto.</li></ul>



Tabla 18. Tipos de vapor.<sup>45</sup>

<b>1. Vapor de servicio, producido en caldera.</b>	<b>2. Vapor de no-servicio, producido en caldera, llamado también Vapor Limpio</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Éste tipo de vapor está caracterizado por generalmente tener:<ul style="list-style-type: none"><li>• Aditivos químicos para controlar la escala y corrosión.</li><li>• Presión relativamente alta con el fin de generar sobrecalentamiento durante la expansión.</li><li>• pH relativamente alto (pH 9.5 – 10.5).</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• El vapor farmacéutico limpio es generado a partir de agua tratada libre de aditivos volátiles, tales como aminas o hidracinas, y es usado para desinfección térmica o procesos de esterilización.</li><li>• Éste tipo de vapor se caracteriza por:<ul style="list-style-type: none"><li>• No tener aditivos.</li><li>• Ningún sobrecalentamiento generado, excepto cuando la presión generada es significativamente más alta que la presión de uso del vapor.</li><li>• pH relativamente bajo, pues el condensado no tiene buffer.</li></ul></li></ul>

En la figura 24 se describe el proceso del diseño del sistema de vapor, de acuerdo al propósito de su uso.



## Diseño del Sistema de vapor

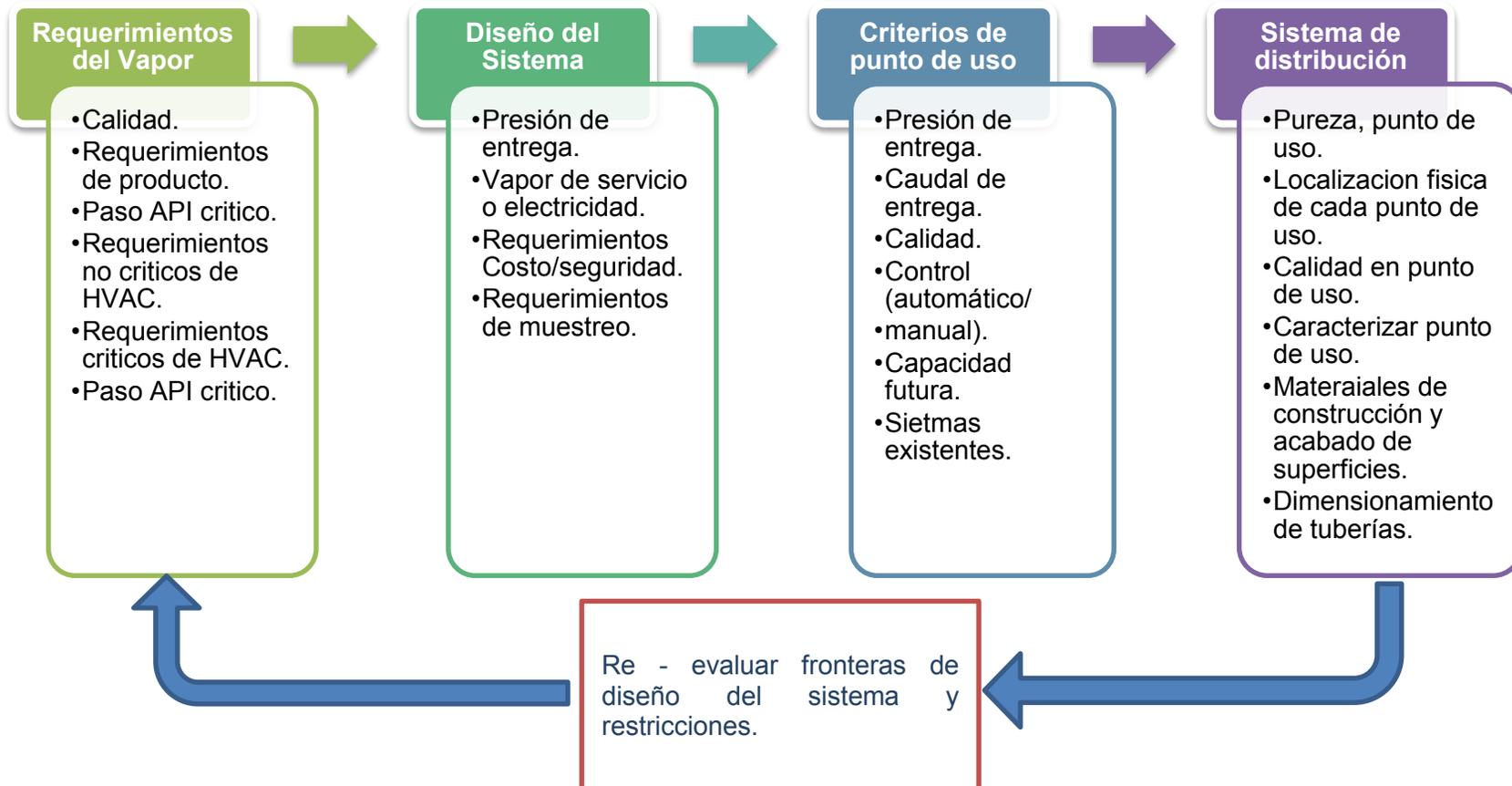


Figura 24. Proceso en el diseño del sistema de vapor. Autoría propia.



## Materiales de construcción

Los sistemas de distribución de vapor limpio siguen las BPI (Buenas Prácticas de Ingeniería), comúnmente usadas para vapor de servicio, con la excepción que los materiales de contacto deben ser inertes a la naturaleza agresiva del vapor limpio. Tuberías de acero inoxidable grado 304, resistente a la corrosión, 316 o 316L son comúnmente usadas. El acabado de superficie no es crítico debido a la naturaleza auto sanitizante del vapor limpio. El acabado de fábrica o tubería pulida mecánicamente con 180-grit es suficiente; la tubería debe estar diseñada para permitir la expansión térmica y para drenar el condensado.

## Criterios de diseño

En primer lugar es importante visualizar el objetivo de la nueva planta, hay que formularse las preguntas ¿Qué mercado(s) se quiere atender?, ¿Qué producto(s) se quiere fabricar?, cumpliendo en todo momento la normatividad nacional vigente; siempre teniendo consideraciones como lo son la madurez del producto y/o del mercado y las restricciones presupuestales.

Al mismo tiempo, las decisiones básicas a tomar son:

- ⊕ El API será único o serán múltiples, para evitar problemas de contaminación cruzada.
- ⊕ ¿Cuál(es) forma(s) farmacéutica(s)? inyectables, sólidos orales, líquidos, cremas, etc.
- ⊕ ¿Qué producto? Será solo uno o múltiples productos y lo más importante, si estos están desarrollados o serán desarrollados.
- ⊕ Las tecnologías de fabricación que se emplearán.
- ⊕ Los requerimientos tecnológicos a utilizar:
  - Automatización de manejo de materiales (almacenes), procesos unitarios y sistemas críticos.
  - La flexibilidad de integrar varios productos.
- ⊕ Y como ya se mencionó anteriormente siempre estar apegado a las implicaciones regulatorias.
  - Para el registro de productos se debe planificar el sitio de producción.



- El tamaño de lote, y en cualquier cambio de éste hacer notificación a la entidad regulatoria.
- ⊕ Los datos del lugar tanto geográficos (altitud), y meteorológicos como la temperatura de bulbo seco y temperatura de bulbo húmedo.
  - Los servicios disponibles como son agua (calle, pozo, tratada), agua helada, agua caliente, gas, fuerza eléctrica, vapor, aire comprimido.

Todo lo anterior se resume en un solo término Especificación de Requerimientos de Usuario (ERU) (*Ver figura 25*), cuyo objetivo es establecer el conjunto de requerimientos de producción, tecnológicos y regulatorios del usuario que deberán considerarse en el diseño, construcción y calificación de la planta; la importancia de las ERU es establecer una base para la toma de decisiones y así establecer una base para la calificación.

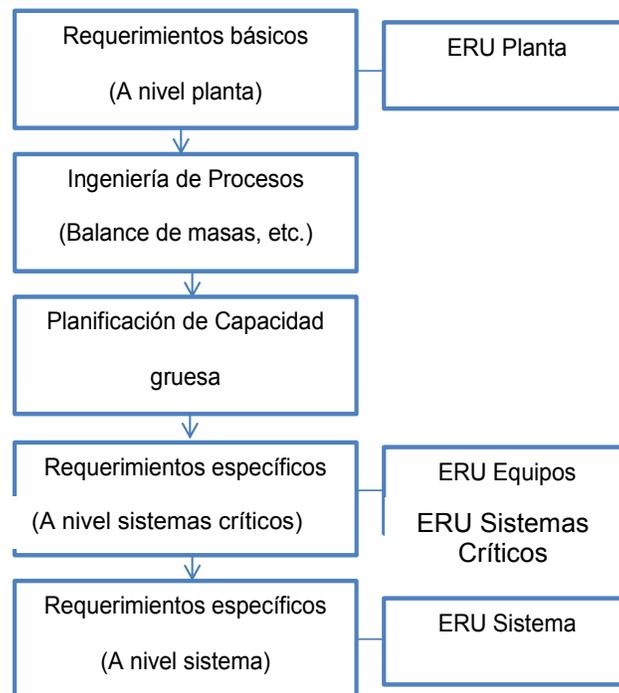


Figura 25. Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU).<sup>5</sup>

Para cada producto específico, o diversas presentaciones de productos, el fabricante debe evaluar las características o atributos y pasos del proceso. Las implicaciones para el diseño de instalaciones, y los planos de distribución y de controles de operación, pueden ser entonces esquematizados conociendo los requerimientos de los procesos.

En adición a los requerimientos de diseño para la protección del producto, los ingenieros deben considerar la protección del operador y el ambiente del área, particularmente si el producto es potencialmente perjudicial si es inhalado.

Es importante:

- ⊕ No subestimar las consecuencias.
- ⊕ Aplicar criterio a la hora de decidir un dato, sí, no, ¿por qué?
- ⊕ Hacer análisis de costos/riesgos.
- ⊕ No imponer criterios sobrados, si se quiere automatizar toda la planta se requerirá más inversión económica. Siempre hay que apearse las BPF y gastar estrictamente lo necesario sin automatizar.

Entonces, en base a las decisiones básicas de la metodología para el desarrollo de la construcción de la planta, *ver figura 26*, son:

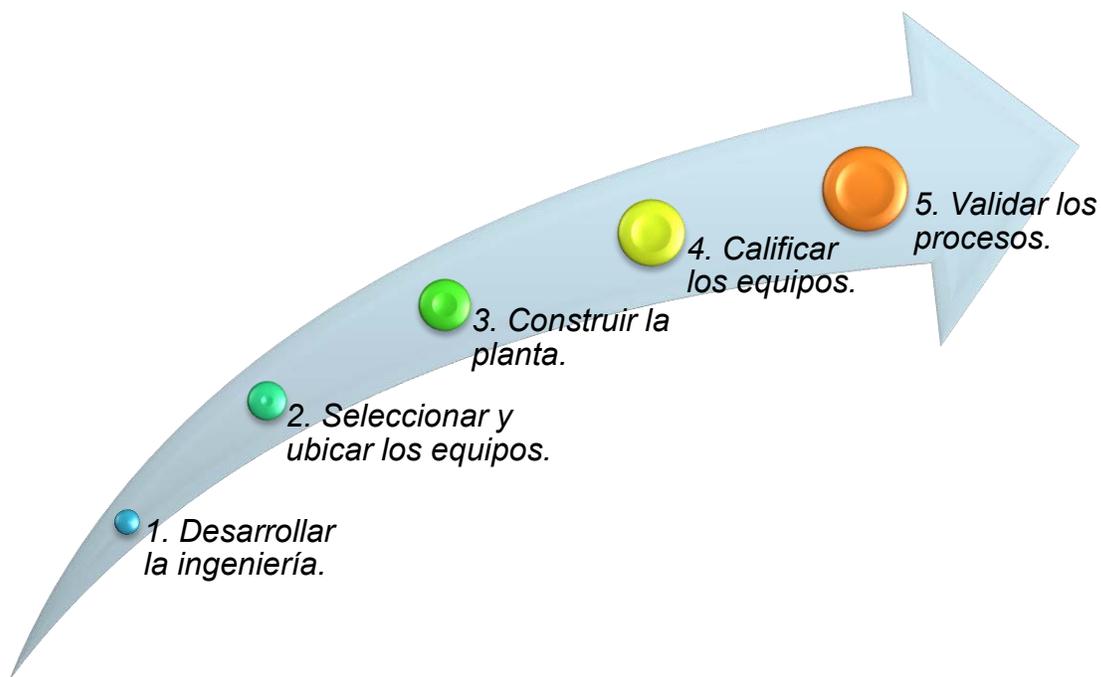


Figura 26. Desarrollo de la construcción de la planta. <sup>5</sup>

Para tal efecto, nos lleva al desarrollo del modelo V, *ver figura 27*, este modelo es una representación gráfica del ciclo de vida del desarrollo de una planta farmacéutica; la parte izquierda de la V representa la corriente donde se definen las especificaciones de requerimientos de usuario, la parte derecha de la V representa la corriente donde se comprueba el diseño (contra las especificaciones definidas en la parte izquierda). La

parte de abajo, donde se encuentran ambas partes representa la corriente de desarrollo, es decir, la construcción.

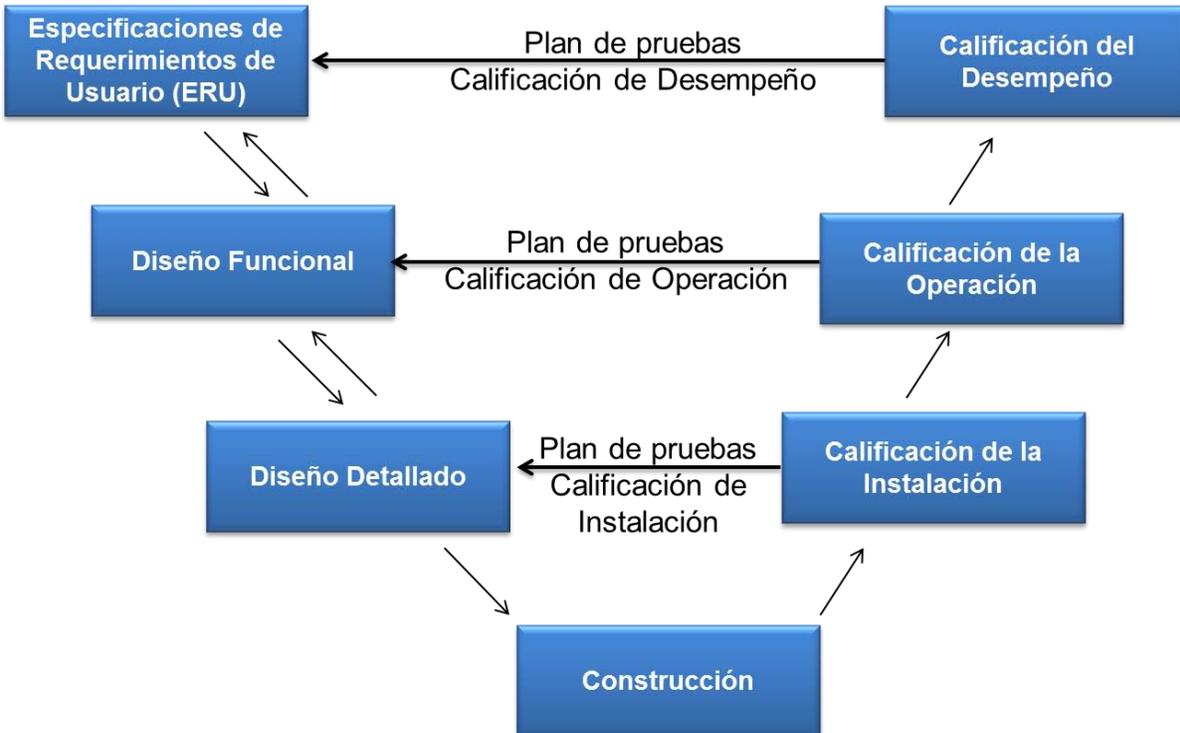


Figura 27. Modelo V para el diseño y construcción de una planta farmacéutica. <sup>5</sup>

### 1.13 DISEÑO CONCEPTUAL.

En esta etapa del diseño se dan propuestas de sistemas de acuerdo a las necesidades del usuario, pero ¿Cómo empezar?:

En primer lugar se debe plantear el objetivo en base a las preguntas:

- ⊕ ¿Qué producto(s) se quiere fabricar?
- ⊕ ¿Qué mercado(s) se quiere atender?
- ⊕ ¿Cuáles son las metas funcionales del proyecto?

En cuanto a tecnología se refiere, que operaciones unitarias se involucran en los procesos, las formas farmacéuticas a fabricar. Y lo más importante tener una visión de la estimación de la inversión, como costo de terreno, superficie construida, materiales de construcción. Con base en la ingeniería conceptual se obtiene la aprobación para la inversión. Se deberán mostrar *lay-out* preliminar de la planta.



- ⊕ A este punto ya están calculadas las fases probables de la inversión.
- ⊕ Se genera un programa provisional general.
- ⊕ Ya están concretados los criterios de diseño.

Los documentos a elaborar son:

- ⊕ Un catálogo de todos los “cuartos” (*Room-book*) ver tabla 19:

Tabla 19. Catálogo de cuartos. Autoría propia

Cuartos	Debe especificar:
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Productivos (mezclado, tableteado, etc.).</li> <li>⊕ Auxiliares (áreas técnicas, esclusas, lavado).</li> <li>⊕ De tránsito (pasillos).</li> <li>⊕ Oficinas (supervisión, control en procesos, etc.).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Dimensiones (l, h, a).</li> <li>⊕ Clase de aire (A, B, C, D,...).</li> <li>⊕ Servicios.               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aire comprimido.</li> <li>▪ Agua purificada/API.</li> <li>▪ Electricidad.</li> <li>▪ Comunicación/redes.</li> <li>▪ Iluminación.</li> </ul> </li> <li>⊕ Nivel de bioseguridad (1, 2, 3 o 4).</li> <li>⊕ Temperatura (con rango).</li> <li>⊕ Humedad relativa (con rango).</li> <li>⊕ Presión interna (y su punto de referencia).</li> <li>⊕ Cambios de aire mínimos.</li> <li>⊕ Recirculación de aire (Sí, No).</li> <li>⊕ Filtración de aire.</li> <li>⊕ Limpieza (requerimientos del proceso).</li> <li>⊕ Extracciones de aire (aire caliente, etc.).</li> <li>⊕ Carga térmica del proceso.</li> <li>⊕ Protección de los operadores.</li> <li>⊕ ¿Se pedirán requerimientos especiales?, como:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Extracción de vapores.</li> <li>▪ Bombos.</li> <li>▪ Campanas.</li> </ul> </li> <li>⊕ Plano de zonificación por clases de aire.</li> <li>⊕ Plano de zonificación de sistemas de aire.</li> <li>⊕ Diagramas de aire.</li> <li>⊕ Pre – dimensionamiento de los equipos y capacidad de manufactura.</li> </ul>



Toda la documentación generada debe ser controlada, y una vez que se haya escrito debe ser sometida a autorización del personal relevante; el(los) control de cambio(s) que se generen, y el resguardo de los documentos, debe ser siempre apeguándose a las BPD (Buenas Prácticas de Documentación).

## 1.14 INGENIERÍA BÁSICA

El objetivo es establecer a partir del presupuesto ampliado de ventas, la capacidad de producción requerida en cada operación unitaria. Con base en la ingeniería básica se aprueban los requisitos de usuario.

¿Cómo empezar? Mediante la planificación de capacidad gruesa, sin entrar en detalle, se recopilan datos del presupuesto de ventas ampliado, es decir, de 3 a 5 años, de los centros de trabajo por operación unitaria (número de equipos, número de lotes (por año, mes, día), tamaño de lotes (Kg., piezas), capacidad (unidades por hora), diagramas de flujo de cada uno de los procesos. Y también es importante determinar el tamaño de lote típico para cada producto, así como su caducidad y capacidad; y los requerimientos de ésta capacidad.

Una vez que se ha aceptado el diseño conceptual, el cual está entre un 80 – 85% del diseño total de la planta, y se ha realizado una junta de aclaraciones para estar al tanto de actualizaciones en cambios.

Los documentos a proyectar son:

- ⊕ Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU's).
- ⊕ Plano de flujos de presión.
- ⊕ Diagrama de flujo (materia prima, producto, material de empaque y envase).
- ⊕ Plano de ubicación de equipos.
- ⊕ Plano de ductería (unifilar).
- ⊕ Memoria de ingeniería básica.
- ⊕ Servicios generales (agua potable, drenaje, energía eléctrica).
- ⊕ Montos preliminares de inversión.

Estos documentos se integrarán a los documentos generados durante la fase de diseño conceptual, éstos con la respectiva actualización.

La ingeniería básica se centra en los siguientes puntos básicos:

- ⊕ Ingeniería de Procesos.



- Planificación de Capacidad Gruesa.
- ⊕ Selección de Equipos de Proceso.
- Basado en requerimientos tecnológicos.
- Basado en requerimientos de capacidad
  - Unidades/hora.
  - Numero de lotes.
- ⊕ Información de Fabricantes.
- ⊕ Elaboración del *lay – out*, que deberá contener:
  - ⊕ Áreas técnicas.
  - ⊕ Áreas de lavado.
  - ⊕ Rutas de evacuación.
  - ⊕ Facilidad de mantenimiento a áreas y servicios.
  - ⊕ Plan de crecimiento.
  - ⊕ Clasificación de áreas.
    - De acuerdo con las actividades que se realizan.
    - De acuerdo con los flujos de personal, etc.
    - Por requerimientos normativos (apéndice normatividad A NOM – 059 – SSA1 – 2013).
  - ⊕ Áreas productivas
    - En función de requerimientos.
    - En función de flujo de materiales.
    - En función del flujo de personal.
  - ⊕ Áreas auxiliares.
    - Áreas técnicas (requerimientos) de equipo.
    - Acceso de personal.
    - Acceso de materias primas y materiales.
    - Pasillos, almacén de producto en proceso.
  - ⊕ Relación entre las áreas.
    - Evitar contaminación cruzada.
    - Evitar mezcla de productos (flujos unidireccionales).
    - Evitar que el personal al trasladarse, sea fuente de contaminación.



## 1.15 INGENIERÍA DE DETALLE

Durante el desarrollo de ésta ingeniería se realiza una definición y cuantificación detallada de todos los elementos involucrados en la ejecución de la construcción de la planta. Durante el desarrollo de los trabajos se realiza:

- ⊕ Modificación de los diagramas y esquemas.
- ⊕ Cálculos detallados.
- ⊕ Elaboración de los planos detallados y coordinados.
- ⊕ Especificación de las pruebas de arranque.
- ⊕ Elaboración del catálogo detallado de conceptos de la obra.
- ⊕ Elaboración del programa provisional de la obra.

Todo lo anterior incluye lo descrito en la tabla 20:

**Tabla 20. Aspectos a considerar dentro de la ingeniería de detalle.** Autoría propia

Elemento	Detalle
Mecánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Localización general de equipos.</li> <li>⊕ Especificación de tubería.</li> <li>⊕ Planos isométricos de tubería.</li> <li>⊕ Arreglos de tuberías.</li> </ul>
Eléctrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Diagramas elementales de control.</li> <li>⊕ Sistema de tierras y pararrayos.</li> <li>⊕ Cédula de cables.</li> <li>⊕ Lista de motores.</li> <li>⊕ Sistema de alumbrado interior y exterior con cuadros de carga</li> <li>⊕ Distribución de cargas de corriente.</li> <li>⊕ Distribución de instrumentos.</li> <li>⊕ Hoja de datos de tableros de distribución.</li> <li>⊕ Centro de Control de Motores (CCM).</li> <li>⊕ Unidad de poder ininterrumpida y/o carga regulada (UPS).</li> <li>⊕ Planta de emergencia.</li> </ul>
Sistema de ventilación, filtración y control de temperatura y humedad (HVAC, por sus siglas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Definición y distribución de componentes del sistema.</li> </ul>



Elemento	Detalle
<p>en ingles Heating, Ventilation and Air Conditioning).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Diagramas unifilares de aire acondicionado/ventilación.</li> <li>⊕ Arreglos de tubería.</li> <li>⊕ Filosofía de operación.</li> <li>⊕ Hojas de datos.</li> <li>⊕ Control automatizado (cuando aplique) de Unidades Manejadoras de Aire (UMA`s).</li> <li>⊕ Definición y distribución de componentes del sistema.</li> <li>⊕ Diagramas unifilares de aire acondicionado/ventilación.</li> <li>⊕ Arreglos de tubería.</li> <li>⊕ Filosofía de operación.</li> <li>⊕ Hojas de datos.</li> <li>⊕ Control automatizado (cuando aplique) de Unidades Manejadoras de Aire (UMA`s).</li> </ul>
<p>Instrumentación.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Índice de instrumentos.</li> <li>⊕ Lazos de control.</li> <li>⊕ Especificación y lista de entradas y salidas del Controlador Lógico de Proceso (PLC) y/o sistema Centro de Distribución de Datos (DDC, por sus siglas en ingles Data Distribution Center) en caso de existir un PLC.</li> <li>⊕ Especificaciones y hojas de datos para válvulas e instrumentos.</li> <li>⊕ Dimensionamiento y arreglo de equipos (tableros).</li> </ul>
<p>Sistema de agua, Vapor industrial y limpio, Aire comprimido</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Definición y distribución de los componentes del sistema.</li> <li>⊕ Arreglos de ductería con detalles.</li> <li>⊕ Arreglos de tubería.</li> <li>⊕ Filosofía de operación.</li> <li>⊕ Hojas de datos.</li> </ul>



Elemento	Detalle
Proceso.	<ul style="list-style-type: none"><li>⊕ Definición detallada de acceso de personal para el diseño del módulo de accesos del sistema DDC.</li><li>⊕ Hojas de datos (equipo de proceso y servicios).</li><li>⊕ Diagramas de tubería e instrumentación de procesos y servicios auxiliares.</li></ul>
Sistema de detección, alarmas y circuito cerrado de televisión (CCTV).	<ul style="list-style-type: none"><li>⊕ Diagramas de alumbrado.</li><li>⊕ Planos de distribución de detectores y fuente.</li><li>⊕ Definición y diseño de los módulos de detección de alarmas y circuito cerrado de televisión del sistema DDC.</li></ul>
Electricidad.	<ul style="list-style-type: none"><li>⊕ Potencia (motores).</li><li>⊕ Control (PLC, instrumentación).</li><li>⊕ Sistemas de respaldo.<ul style="list-style-type: none"><li>• Datos (UPS).</li><li>• Sistemas críticos.<ul style="list-style-type: none"><li>▪ HVAC.</li><li>▪ Agua.</li></ul></li></ul></li><li>⊕ Equipos críticos.</li><li>⊕ Esterilización.</li></ul>
Drenajes.	<ul style="list-style-type: none"><li>⊕ Pluvial.</li><li>⊕ Debe ser conducido en red separada y no requiere tratamiento.</li><li>⊕ Proceso.<ul style="list-style-type: none"><li>• Debe ser tratado para cumplir con los requerimientos de la NOM – 002 – SEMARNAT – 1996 Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los</li></ul></li></ul>



Elemento	Detalle
	<p>sistemas de alcantarillado urbano o municipal.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Operación de la planta de tratamiento es sensible a residuos químicos.</li> <li>⊕ Debe prestarse especial atención a residuos a alta temperatura y a descargas de alto flujo.</li> </ul>
Sanitario.	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Baños.</li> <li>⊕ Lavabos.</li> <li>⊕ WC.</li> </ul>

Con base en la ingeniería de detalle se aprueba la construcción. Además, hay consideraciones importantes a tomar en cuenta para servicios generales como:

- ⊕ Agua potable (*ver tabla 21*).

**Tabla 21. Consumo total de agua potable de la planta.** Autoría propia

Consumo total de la planta					
Generales	Proceso	Fuente de suministro		Cisternas	Sistema de cloración
Oficinas	Lavado de	Pozo profundo	(permiso CNA).	Uso general.	
Comedor	equipos.	Red municipal	(estacionalidad).	Proceso.	0.2–1.5
Baños	Alimentación	Pipas	(legalidad,	Sistema	ppm.
Riego	de agua	calidad,	consistencia).	contra	
Vestidores	purificada.			incendio.	

En la tabla 22 se detallan los aspectos a considerar en el consumo de agua caliente y agua de enfriamiento.

**Tabla 22. Consumo de agua fría/caliente.** Autoría propia.

Agua de enfriamiento.	Agua caliente
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helada.</li> <li>• <i>Consumo (máximo/mínimo).</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calefacción (HVAC).</li> <li>• Circuito cerrado normalmente basado en vapor.</li> <li>• Capacidad.</li> </ul>



Agua de enfriamiento.	Agua caliente
<p>HVAC ( El principal costo de energía de una planta farmacéutica es el enfriamiento para HVAC).</p> <p>Enfriamiento.</p> <p>Control de humedad relativa.</p> <p>Proceso.</p> <p>Selección de la tecnología y capacidad (esto determina el costo de operación de la planta)</p> <p>Absorción.</p> <p>Centrífugos enfriados por agua.</p> <p>Centrífugos enfriados por aire.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Torre de enfriamiento.</li> </ul> <p>Proceso.</p> <p>Servicios.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calefacción.</li> <li>• Control de humedad relativa.</li> </ul>

Tabla 23. Aspectos a considerar para la ingeniería de detalle en el sistema de aire comprimido. Autoría propia.

Elemento	Detalle
Aire comprimido	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Libre de aceite → Si será usado para proceso → se convierte en sistema critico (estará sujeto a validación).</li> <li>⊕ Lubricación para uso en algunos equipos.</li> <li>⊕ Capacidad.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor de carga (hay que tener en cuenta que el requerimiento máximo de aire comprimido no es igual a la suma de las demandas máximas individuales).</li> </ul> </li> <li>⊕ Secado.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad de secadores regenerativos depende de la continuidad de operación.</li> <li>• Elegir tecnología basado en flujo máximo y flujo mínimo.</li> </ul> </li> <li>⊕ Red de distribución.             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tanque de almacenamiento sujeto a presión (NOM – 020 – STPS – 2011 Recipientes sujetos a presión, recipientes criogénicos y generadores de vapor o</li> </ul> </li> </ul>



Elemento	Detalle
	calderas - Funcionamiento - Condiciones de Seguridad.)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Control y drenado de condensados.</li> <li>⊕ Caída de presión a demanda máxima (se debe considerar el uso de tanques intermedios o de punto de uso).</li> <li>⊕ Filtración. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En cabezal principal.</li> <li>▪ En puntos de uso.</li> </ul> </li> <li>⊕ Unidad de respaldo.</li> </ul>

Tabla 24. Aspectos a considerar para la ingeniería de detalle del sistema de vapor limpio. Autoría propia.

Vapor	
Vapor industria / Vapor limpio	Vapor industrial.
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Uso en calentamiento indirecto.</li> <li>⊕ Uso en contacto con producto y/o equipo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Combustible (gas LP, gas natural, diesel), estará sujeto a un perito en gas que firme planos para distribución de gas L.P o gas natural.</li> <li>⊕ Fuente fija de emisiones a la atmósfera.</li> <li>⊕ Demanda máxima.</li> <li>⊕ Red de distribución. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caída de presión a demanda máxima.</li> <li>• Aislamiento.</li> <li>• Control y recuperación de condensados.</li> </ul> </li> <li>⊕ Pre – tratamiento del agua.</li> </ul>



## 1.16 CONSTRUCCIÓN

Durante esta fase se divide en:

- ⊕ Los trabajos de ingeniería de instalación
  - ⊕ Se realiza la coordinación entre especialidades.
  - ⊕ Se revisan los planos de fabricación que estén autorizados y sean la última versión que se generó.
  - ⊕ Revisión de los planos de huecos y aperturas
  - ⊕ Los detalles de montaje.
  - ⊕ Se revisa el control de cambios.
  - ⊕ Y se realiza la calificación de instalación (IQ).
  
- ⊕ Organización de la obra.
  - ⊕ El residente de obra debe supervisar que los trabajos se hagan en tiempo y costo, cuantificar los avances de la obra de cada especialidad y solicitar los suministros de materiales oportunamente con base en un programa preestablecido, apegándose lo más posible al programa de la obra.
  - ⊕ Supervisor de seguridad industrial.
  - ⊕ Zona de almacenamiento.
  - ⊕ Zona de fabricación.

Hasta a esta etapa se ha generado una gran cantidad de documentación que ha sido revisada, corregida, aprobada, documentación la cual ha ido cambiando día a día, es por ello que es crucial que haya un Control de Documentación y por tanto debe existir un Administrador de documentación que sea el que genere procedimientos para controlar el estado de cada documento, la entrega / recepción de documentos provenientes de contratistas. Se debe revisar que el mínimo cambio al documento se generará otro número de revisión de éste documento, por ello es de vital importancia el Control de cambios, la NOM – 059 – SSA1 – 2013 define, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto. Debe existir un sistema documentado de control de cambios, pues cualquier cambio o reajuste durante el curso de la construcción deberá ser revisado, aprobado y documentado antes de su implantación.

Algunos de los cambios típicos que se generan:

- ⊕ Adicionar elementos no considerados.
  - ⊕ Puntos de uso.



- ◆ Cuartos.
- ◆ Equipos.
- ◆ Instrumentos.
- ◆ Funciones.
- ⊕ Modificar elementos que sí han sido considerados como:
  - ◆ Dimensión de cuartos.
  - ◆ Capacidad de equipos o sistemas.
  - ◆ Instrumentos.
  - ◆ Funciones.
- ⊕ Eliminar elementos considerados.

### 1.17 PUESTA EN MARCHA.

La Puesta en marcha, como una actividad relacionada con la validación, es una práctica reciente en la industria farmacéutica.<sup>16</sup>

Como con otras iniciativas relacionadas a la calificación de instalación y sistemas, que también se han venido desarrollando dentro de la industria. El término no fue una invención propiamente de la industria farmacéutica, es más bien un término militar y para ser más exactos es un término de la marina estadounidense. Era, y es, un procedimiento que se realiza para asegurar la funcionalidad de una nueva construcción.

La Puesta en marcha como una actividad documentada, fue introducida a la industria farmacéutica en 1994 en un artículo que fue publicado por la revista *Pharmaceutical Engineering*. Se presentó como un medio para organizar el complicado y costoso proceso de la concesión de licencia para la puesta en marcha de una planta farmacéutica. Éste proceso fue la verificación, calificación y validación de las instalaciones de una planta para fabricación de medicamentos; demostrando que una construcción debidamente dirigida y los esfuerzos en realizar pruebas pueden dar lugar a proyectos más racionales y rentables.

La Puesta en marcha tiene que ver con las Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI) y el éxito de la Calificación, está enfocado a equipos, sistemas e instalación. Cuando ésta práctica es apropiadamente empleada, la Calificación puede centrarse en lo que es importante, los aspectos que podrían afectar la calidad del producto. Definiendo los alcances de la Puesta en marcha y Calificación en los inicios de un proyecto, permite que en la etapa de la Puesta en marcha se destaquen sólo los elementos de impacto directo para asegurar el éxito de la Calificación.



Así pues, al poner en marcha una metodología para su desarrollo y aunado al concepto de Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI), es posible reducir la carga de trabajo en la etapa de validación. La industria farmacéutica aún no tiene una definición aceptada del término “Puesta en marcha”, la ISPE, en el volumen de Commissioning and Qualification lo define como:

*“Un enfoque de ingeniería bien planeado, documentado y gestionado para la puesta en marcha y la entrega de instalaciones, sistemas y equipos al usuario final, que resulte en un ambiente seguro y funcional que cumpla con los requerimientos establecidos de diseño y las expectativas del usuario”.*

Es decir, la Puesta en marcha verifica que lo que se especificó en las ERU’s fue instalado, que funciona correctamente, de esta manera asegurar el éxito de la Calificación (y evitar que la Calificación se convierta en un ejercicio de solución de problemas).

La Puesta en marcha requiere de una planificación oportuna, documentación y manejo de recursos; la ejecución de esta etapa se lleva a cabo entre el término de la construcción de la planta y la entrega de la misma al usuario o al equipo de validación.

## Documentación.

Antes de desarrollar la documentación, se debe establecer el alcance de la Puesta en marcha. Una documentación efectiva de éste define su proceso (con la respectiva aprobación necesaria), define el establecimiento de verificaciones de trabajo, inspecciones y pruebas; puede confirmar la finalización de la capacitación (el proyecto no está finalizado hasta que los usuarios conozcan como emplearlo); y pueda entregar la documentación (el proyecto no está completo hasta que las especificaciones, planos, manuales de operación y mantenimiento están entregados en la condición “as – built” y permiten a los usuarios operar / dar mantenimiento). Dependiendo de la complejidad del proyecto, la documentación puede incluir lo siguiente:

- ⊕ Plan general de Puesta en marcha (*Ver figura 28*) – para proyectos largos y complejos, se trata de un plan maestro, cuando el enfoque de la Puesta en marcha necesita mayor estructura y planificación. En proyectos más pequeños o con alcance para un solo equipo, se ha de considerar la relación con los requerimientos de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO’s) en lugar de un plan general independiente.



- ⊕ Pre –Puesta en marcha – incluye Pruebas de Aceptación en Fabrica (*FAT, Factory Aceptance Test*), Pruebas de Aceptación en Sitio (*SAT, Site Acceptance Test*), y posiblemente otras actividades de pruebas e inspecciones. Éstas normalmente son estructuradas para sistemas individuales, y pueden ser incluidas o requeridas por un Plan de Puesta en marcha. Estos podrían ser para equipos independientes, sistemas individuales y/o incluir elementos esenciales de los planes de inspección, pruebas de Puesta en marcha.
- ⊕ Planes de Inspección y Pruebas de Puesta en marcha – Estos podrían ser independiente para equipos y/o sistemas individuales. Estos también pueden complementar las áreas no cubiertas por el *FAT/SAT*. Además, las listas de verificación para la Puesta en marcha se pueden utilizar para inspecciones pequeñas o sencillas, no se debe crear volúmenes innecesarios de documentación.

Ciertas actividades de la puesta en marcha necesitan no ser repetidas durante la Calificación. Se debe hacer notar que la puesta en marcha nunca remplazara la Calificación para Sistemas de Impacto Directo. El proceso de la Puesta en marcha puede cubrir solo elementos de la Calificación, pero no es un sustituto.

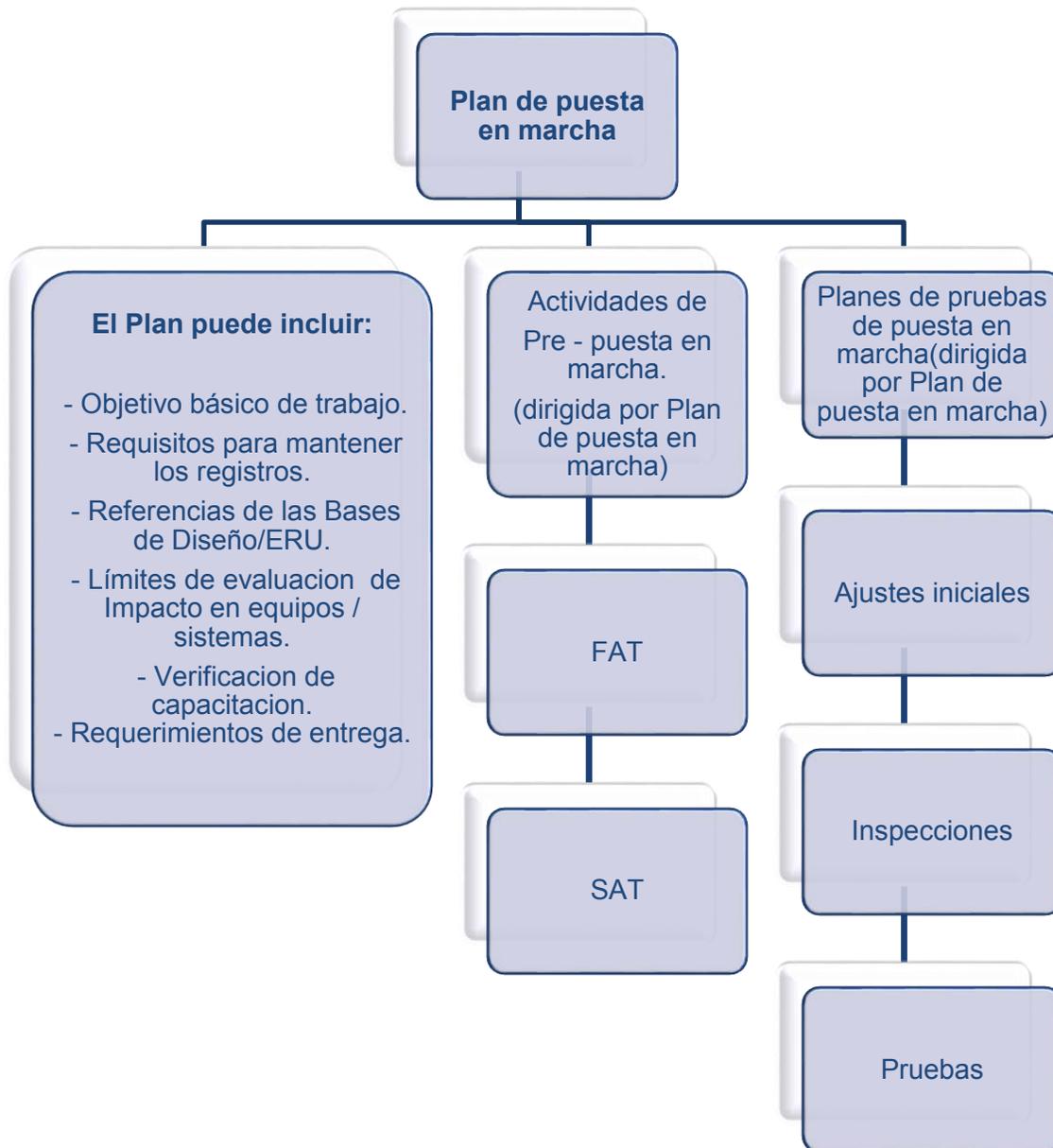


Figura 28. Jerarquía de documentación de la Puesta en Marcha.<sup>19</sup>

### Planes de prueba para la puesta en marcha

El plan debe definir las instalaciones, sistemas, equipo que será puesto en marcha, éste debe incluir:



- ⊕ Descripción del equipo y sistemas a ser puestos en marcha (por ej. procesos e instalaciones), incluyendo sus medios de automatización.
- ⊕ La descripción del sistema debe definir claramente los límites del sistema basados en los requerimientos operacionales y funcionales.

El líder del equipo debe determinar el nivel de detalle y contenido de los planes de pruebas, basándose en el objetivo del proyecto, y aunque éste al principio puede no estar definido en la fase temprana del proyecto el plan puede incluir los elementos siguientes:

- ⊕ Un sistema matriz que defina los proyectos del sistema, el tipo de pruebas, el nivel de pruebas, quien aprueba los resultados y el estado de la prueba. El sistema matriz va a evolucionar a través de la vida del diseño del proyecto pero debe estar finalizado antes de la fabricación o construcción.
- ⊕ Definir las prácticas de documentación.

Los planes pueden ser necesarios para complementar las pruebas SAT, muchos elementos de los que pueden ser buenos candidatos para una Calificación mejorada. Esto no se debe confundir con un plan de puesta en marcha, en primer lugar, las siguientes preguntas para una inspección (que soportan Calificación de Instalación) se pueden incluir en un plan de pruebas.

- ⊕ ¿El equipo y/o sistema instalado fue especificado?
- ⊕ ¿Fue instalado correctamente?
- ⊕ ¿Cuenta con los servicios/instalaciones adecuadas?
- ⊕ ¿La interfaz humana es apropiada? (aplica para equipos, sistemas).
- ⊕ ¿Es seguro?
- ⊕ ¿Es ergonómico?
- ⊕ ¿Está completa la documentación (Manuales de usuario)?
- ⊕ ¿Todo el personal está capacitado?

El plan de pruebas también incluye consideraciones que soporten la Calificación de Operación, como:

- ⊕ ¿El equipo o sistema funciona según lo especificado?
- ⊕ ¿Se entregan ERU/requerimientos de bases del diseño (otro Criterio de Aceptación)?
- ⊕ ¿El equipo/sistema opera de forma segura y produce resultados seguros?



- ⊕ ¿Funciona correctamente en un entorno integrado?
- ⊕ ¿Calibración?

*Ejemplo de puesta en marcha para HVAC:*

- ⊕ Verificación de criterios de aceptación o elementos de ERU/ Bases de diseño.
  - ✓ Temperatura.
  - ✓ Humedad relativa.
  - ✓ Conteo de partículas.
  - ✓ Presión diferencial.
  - ✓ Velocidad de cambios de aire.
  - ✓ Problemas de flujo laminar.
  - ✓ Clasificaciones de cuarto.

La planificación de la puesta en marcha comienza en la fase de diseño y las últimas actividades de esta etapa, por ej., la aprobación del reporte final del plan pueden llevarse a cabo durante la validación o las fases del ciclo de vida de validación. Hay muchas estrategias igualmente válidas para llevar a cabo una puesta en marcha, dependiendo de la intención del sistema, puede ser un precursor al Proceso de Validación. Si la documentación es empleada para soportar un proceso de validación, es crítico que el líder del equipo de validación se involucre en la planeación y coordinación de las actividades de la puesta en marcha, por ejemplo el Plan Maestro de Validación puede intercambiar referencias con el Plan de puesta en marcha.



## 2. Planteamiento del problema.

El Químico Farmacéutico Biólogo egresado de cualquier institución nacional, como cualquier profesión, exige ética profesional. El compromiso que se tiene como profesionista es una respuesta a la gran confianza de la sociedad, considerando que la práctica del ejercicio profesional afecta directamente el cuidado de la vida humana y la conservación de la salud, tenemos como derecho, pero también como obligación social, de contribuir en el mejoramiento del cuidado de la salud dada la influencia que tienen nuestras actividades en la promoción de la misma.

Debido a la necesidad de mejorar la calidad, la productividad y competir en los mercados actuales y globalizados, ha llevado a la industria farmacéutica en todo el mundo a emprender acciones tendientes a combatir sus problemas y sus deficiencias; pues se deben identificar en forma proactiva y sistemática los riesgos que pudieran modificar atributos de calidad que deben reunir tanto las instalaciones como el equipamiento, los materiales, los procesos y los recursos humanos y a partir de ello implementar un programa para prevenir o minimizar los eventuales desvíos de la calidad del producto.

En éste contexto, la implementación de nuevas herramientas para asegurar la calidad de los productos a través de su ciclo de vida es la Gestión de Riesgo de Calidad, que se conforma como una herramienta orientada a determinar la probabilidad de aparición de un riesgo y a valorar su severidad; esto es la capacidad que presenta el riesgo de producir un daño, mediante la aplicación de una determinada metodología. Al implementar el sistema se tiene la finalidad de asegurar los medicamentos que llegan directamente al consumidor, previniendo o minimizando las desviaciones o no conformidades de un proceso, mejorando sus controles de cambio, evitando sus puntos críticos, así como ayudando al incumplimiento de todas las Normas que se tienen que cumplir en las auditorías internas y externas, y así mismo, minimizar costos operativos.

Finalmente, un enfoque adecuado de la gestión de riesgos garantizará una elevada calidad del medicamento, partiendo desde la necesidad de evaluar, de manera rápida y eficaz, los riesgos inherentes al diseño y construcción de una planta farmacéutica, pues de esta manera se destacarán los puntos críticos de un proceso de diseño/construcción, equipos e instalaciones asociados a los mismos, y poder jerarquizarlos, que de esta forma en primera instancia se podrán identificar y prevenir los riesgos, o evaluarlos y proponer medidas para su control.



### 3. Objetivo

Determinar mediante el uso de métodos para el análisis de riesgo, los elementos que deban ser evaluados durante el diseño y proyección de un complejo farmacéutico para fabricación de jeringas pre-llenadas estériles.

#### 3.1 Objetivos particulares

- Desarrollar un análisis de mercado para obtener información aproximada de cuantas mujeres son usuarias de terapia hormonal para combatir síntomas menopaúsicos, y cuantas mujeres son usuarias de terapia hormonal como método anticonceptivo.
- Establecer las Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU), con base a normatividad nacional (COFEPRIS) y como soporte documental referencias internacionales (FDA, ISPE, ISO).
- Desarrollar la Ingeniería Conceptual, costos de inversión y financiamiento.
- Proyectar los planos: arquitectónico, flujo de personal, materiales, material de empaque y envase, clasificación de áreas, sistema de presiones diferenciales y de equipos de proceso.



#### 4. Hipótesis

Si la Gestión de Riesgos de Calidad proporciona un enfoque metodológico científico, el cual está fundamentado en la experiencia y en el conocimiento de los procesos, entonces esta herramienta logrará identificar, definir, priorizar y determinar las fallas potenciales del diseño y proyección de un complejo farmacéutico para fabricación de jeringas pre – llenadas, aplicando la normatividad nacional vigente.



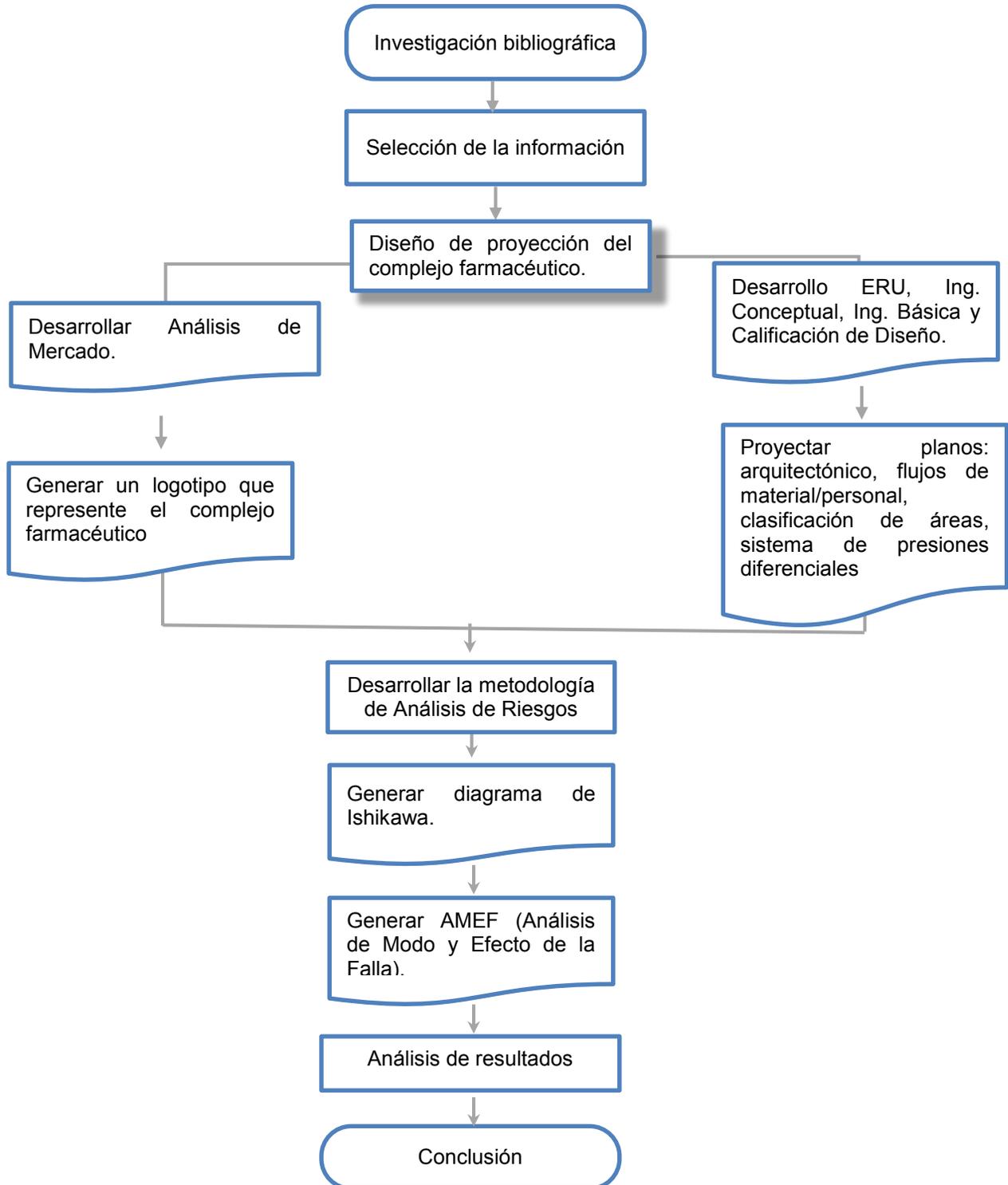
## 5. Material y métodos

### 5.1 Material

- Regulación Nacional:
  - NOM 059 – SSA1 – 2013, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.
  - NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
  - NORMA Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos.
  - *Ley General de Insumos para la Salud (LGS)*.
  - Reglamento de Insumos para la Salud (RIS).
- Literatura de apoyo:
  - Code of Federal Regulation (CFR 21, 211; *Food and Drug Administration, EUA*).
  - USP (United States Pharmacopeia).
  - ISO (International Organization for Standardization).
  - ISPE (*International Society for Pharmaceutical Engineering*).
  - Revistas especializadas (*Pharmaceutical Engineering, Pharmaceutical Technology*).
  - Libros especializados de Farmacología, Farmacia, manuales de principios activos y excipientes.
  - Equipo de cómputo.
  - Programas computacionales:
    - AutoCAD 2010.
    - Microsoft Office 2013.
  - Accesorios de escritorio.



## 5.2 Método





## 6. Resultados y Análisis

### 6.1 Análisis de mercado

#### *Muestra poblacional*

En base a la aplicación de la metodología del análisis de riesgos SOGU Pharmaceutical Lab., empresa Mexicana, pretende comenzar actividades con la fabricación de productos farmacéuticos, líquidos inyectables hormonales, acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL) y acetato de medroxiprogesterona /cipionato de estradiol (25 mg - 5 mg/0.5 mL), de consumo humano en el mercado de genéricos.

Así pues, el grafico 1 indica que a nivel nacional 33, 605,960 mujeres entre los 20 a 44 años se consideran como potenciales usuarias de un método anticonceptivo, por otra parte 10, 391, 080 mujeres se encuentran en periodo de inicio del cese de su periodo menstrual, lo que determina el inicio de la menopausia, muchas de ellas se encuentran dentro del proceso; y 10, 385,006 mujeres están dentro del periodo de post-menopausia.

Estos números recuperados de la base de datos de la CONAPO (Consejo Nacional de Población), indican que un complejo farmacéutico en el cual se fabriquen estos dos productos, será sustentable, para su diseño y posteriormente su construcción, en base a la demanda poblacional.

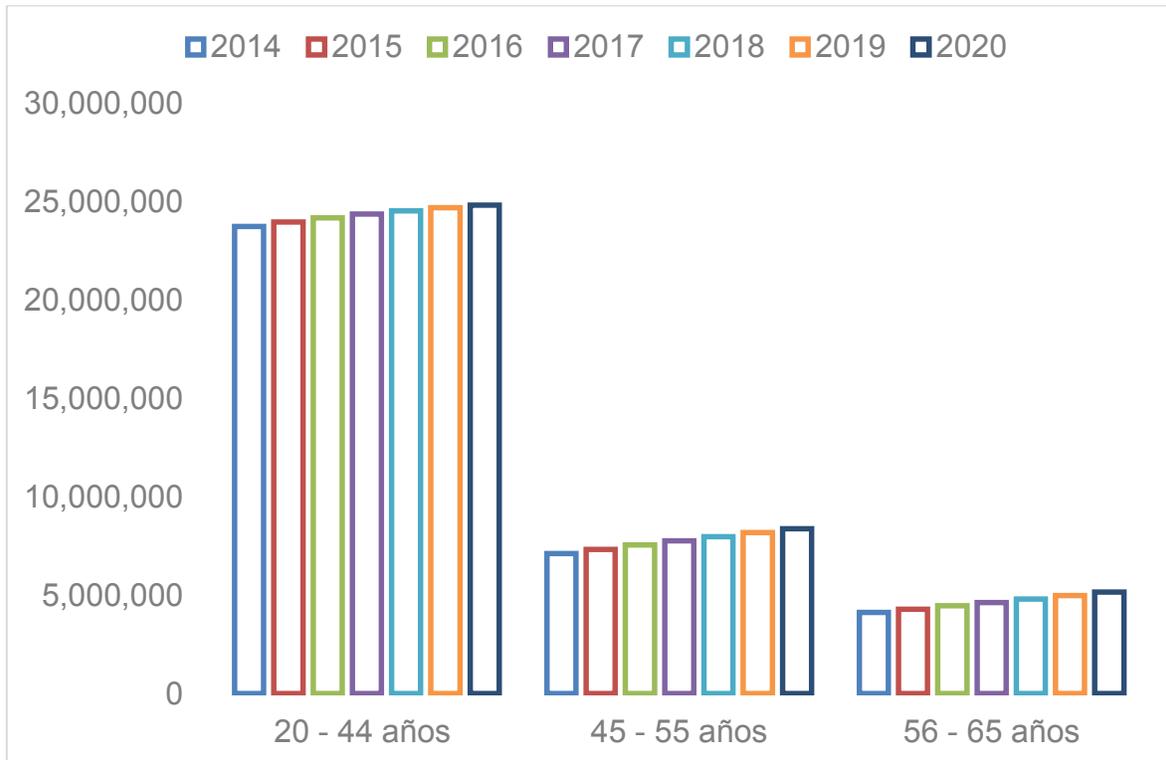


Gráfico 1. Proyección de incremento de población femenina entre las edades de 20 a 65 años en toda la República Mexicana.

En el gráfico 2 se muestra cuál es la prevalencia en el uso de métodos anticonceptivos hormonales, observando que dentro de la edad de 20 a 34 años la mayor prevalencia en mujeres con vida sexual activa no utilizan ningún método anticonceptivo, mientras que en la etapa que comprende de los 20 a los 29 años y de los 30 a 34 años un 12.5 por ciento y 7.3 por ciento respectivamente se inclina por el uso de terapia hormonal como método anticonceptivo.

De esta manera, se realizó un estudio de comercialización con el fin de identificar las oportunidades de mercado para fortalecer la comercialización de acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL) y acetato de medroxiprogesterona /cipionato de estradiol (25 mg - 5 mg en 0.5 mL), presentación: jeringas pre-llenadas estériles para el mercado mexicano, enfocándonos principalmente en las ciudades de Monterrey, Guadalajara, Toluca, Distrito Federal, y la parte del Bajío que comprende las ciudades de Aguascalientes, Querétaro y León.

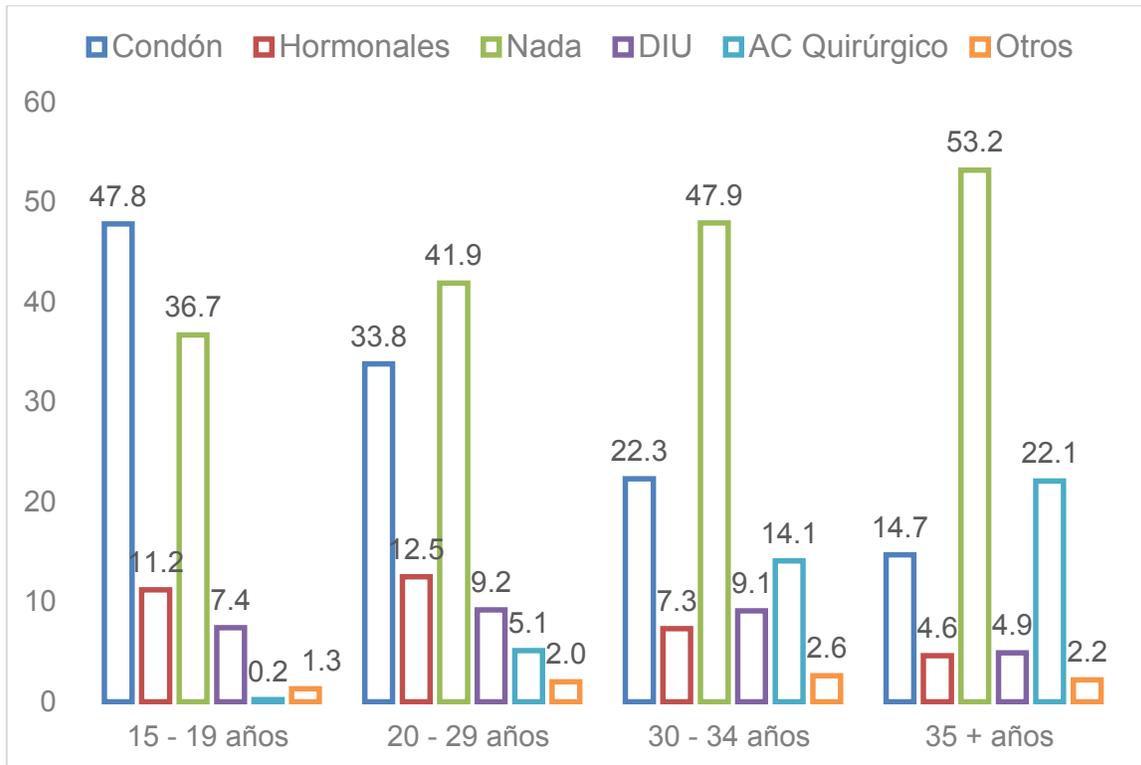


Gráfico 2. Uso de métodos anticonceptivos en la última relación sexual por grupo de edad. Mujeres. Fuente ENSANUT 2012.

El tipo de mercado se generó conforme a una demanda poblacional total de 18,775,04 de mujeres, con datos estimados a enero de 2015, esta población se divide en dos grupos: población A con 9,148,230 de mujeres entre las edades de 45 – 65 años y dentro de las cuales se considera menopausia y post –menopausia; y población B con 9,626,812 de mujeres en un rango de edad de 20 a 45 años para un tratamiento anticonceptivo.

- Productos y sus aplicaciones

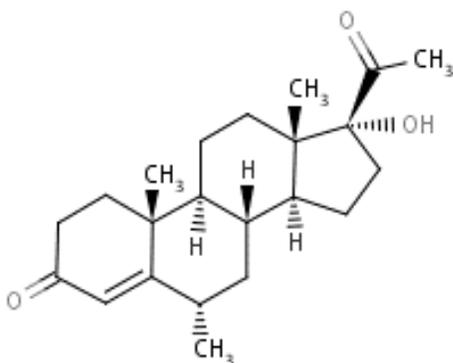
Producto1: Acetato de Medroxiprogesterona (150 mg / 1 mL)

El acetato de medroxiprogesterona pertenece a la Clase terapéutica G3A9 (anticonceptivo), dentro del Cuadro Básico de Medicamentos se encuentra en el Grupo 9 (Ginecología – obstetricia) con clave 010.000.3045.00 jeringa pre –llenada (150mg/ 1 mL).El producto actual en el mercado es Depo – Provera®, sus ventas al mercado privado oscilan las 120,000 unidades por año.

Tabla 25. Descripción general del Producto 1. Autoría propia

<b>Producto:</b> Acetato de Medroxiprogesterona. <b>Dosis:</b> 150 mg/1 mL.
<b>Forma farmacéutica:</b> suspensión inyectable.
<b>Material de empaque primario:</b> Material de empaque secundario: caja de blíster ALU-PVC. <b>Material de empaque secundario:</b> caja de cartón plegada.
<b>Presentación:</b> 1 jeringa pre – llenada (1.0 mL) /blister ALU-PVC, 1blister/caja.
<b>Ingrediente activo:</b> 1.

### Acetato de medroxiprogesterona (MPA)



(Acetato de 17-alfa-hidroxi-6  
alfametilprogesterona)

ATC: G03AC06; G03DA02; L02AB02.

**Patente:** Es un anticonceptivo bastante antiguo, fue patentado en año 1958 por Upjohn Company con número de patente 866, 381.

Figura 29. Estructura molecular del Acetato de Medroxiprogesterona.<sup>7</sup>

**Indicaciones y administración:** El acetato de medroxiprogesterona es un progestágeno relacionado desde el punto de vista estructural con la progesterona, con efectos e indicaciones similares a las de los progestágenos en general. Se administra por vía oral o mediante inyección intramuscular en forma de suspensión acuosa para una acción prolongada.

Se utiliza para tratar la menorragia (períodos menstruales en la que la hemorragia es anormalmente intensa o prolongada) y la amenorrea secundaria (ausencia del periodo menstrual durante 6 o más meses), a dosis de 2,5 – 10 mg/día por vía oral durante 5 a 10 días. En el tratamiento de la endometriosis (ocurre cuando las células del revestimiento del útero (matriz) crecen en otras áreas del cuerpo) de leve a moderada, la dosis habituales son de 10 mg tres veces al día por vía oral, o 50 mg/semana o 100 mg cada dos semanas mediante inyección intramuscular.



El acetato de medroxiprogesterona también se administra mediante inyección intramuscular como anticonceptivo unitario, se administra una dosis de 150 mg cada 12 semanas. Como anticonceptivo combinado se administra una inyección intramuscular mensual que contiene 25 mg de acetato de medroxiprogesterona con 5 mg de cipionato de estradiol. Una alternativa empleada como anticonceptivo unitario consiste en la administración de una dosis de acetato de medroxiprogesterona de 104 mg en 0.65 mL mediante inyección subcutánea una vez cada 12 a 14 semanas.

**Farmacocinética:** la medroxiprogesterona se absorbe en el tubo digestivo. En la sangre se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albumina. Se metaboliza en el hígado y se excreta mayoritariamente en forma de glucuron conjugados por la orina y las heces. Su semivida de eliminación tras administración oral es de 24 a 30 hs; la semivida de eliminación puede ser de hasta 50 días después de las administración por vía intramuscular. Se ha descrito que la medroxiprogesterona se distribuye en la leche materna.

Producto 2: Acetato de medroxiprogesterona/Cipionato de estradiol (25 mg-5 mg/0.5 mL).

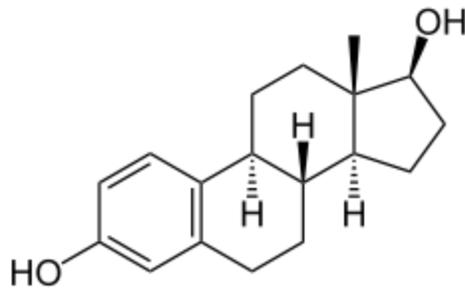
El Acetato de medroxiprogesterona/Cipionato de estradiol (25 mg-5 mg/0.5 mL) (anticonceptivo), dentro del Cuadro Básico de Medicamentos se encuentra en el Grupo 19 (Planificación familiar) con clave 010.000.3509.00 jeringa pre –llenada (0.5 mL). El producto de marca actual en el mercado es CYCLOFEMINA®, FEMYDROL® es un genérico, las ventas al mercado privado oscilan las 550,000 unidades por año.

Tabla 26. Descripción general del Producto 2. Autoría propia

<i>Producto:</i>	<i>Dosis:</i>
Acetato de medroxiprogesterona/Cipionato de estradiol	25 mg-5 mg/0.5 mL
<i>Forma farmacéutica:</i> suspensión inyectable	
<i>Material de empaque primario:</i> blister ALU-PVC.	<i>Material de empaque secundario:</i> caja de cartón plegable.
<i>Presentación:</i> 1 jeringa pre – llenada (0.5 mL) / blister ALU-PVC, 1blister/caja.	
<i>Ingrediente activo:</i> 2.	



### Cipionato de estradiol (CPE)



(17 $\beta$  – Ciclopentano propionato)  
ATC: G03AC06; G03DA02; L02AB02

**Patente** Fue patentado en año 1951 por Upjohn Company con número de patente 2, 611,773.

Figura 30. Estructura molecular del Cipionato de Estradiol. <sup>7</sup>

#### **Indicaciones y administración:**

Anticonceptivo hormonal parenteral de aplicación mensual, indicado para la prevención del embarazo. Además de proporcionar protección contra el embarazo, está asociado con los siguientes efectos favorables: reducción de la frecuencia de mastopatía benigna; reducción del riesgo de carcinoma endometrial; reducción de la frecuencia de quistes ováricos; y posible reducción en la frecuencia de carcinoma ovárico.

**Farmacocinética:** el Cipionato de estradiol es un progestágeno eficaz y altamente selectivo. Tiene características farmacológicas semejantes a la progesterona natural, siendo unas 10 veces más potente que ésta. Posee cierta afinidad con los receptores androgénicos y no es transportada por la SHBG (Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales), uniéndose con baja afinidad a la albumina. Ejerce una potente actividad anovulatoria y antigonadotrópica, lo que explica porque su eficiencia anticonceptiva con una sola inyección al mes.

#### Posición de la formula en el mercado

El mercado actual cuenta con tres compañías fabricantes de acetato de medroxiprogesterona /cipionato de estradiol 25 mg - 5 mg / 0.5 mL, éstas son Carnot Laboratorios, Importadora y Manufacturera Bruluart S.A. y Laboratorios Química Son's. en un rango de precios máximos al público de \$97.0 a \$159.0. Asimismo, el único fabricante de acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL) es Laboratorio Pfizer con un precio máximo al público de \$382.0.

De este modo, se genera una oportunidad para atender a esta población ya que el incremento poblacional es de 1.8 % anual, así para el año 2020 la población A oscilara en 5,591,914 mujeres y la población B en 9,837,803 mujeres, considerando sólo las entidades mencionadas anteriormente; además de generar



una opción más al paciente para el consumo de ambos productos, apegándose a la fabricación de éstos bajo las normatividad nacional y en un rango de precio más cómodo para el paciente.

Los tablas 27 y 28 muestran las empresas y el país, dentro del continente Americano, donde se fabrican Acetato de Medroxiprogesterona (150 mg/1 mL) y Acetato de medroxiprogesterona/Cipionato de estradiol, suspensión inyectable (25mg-5 mg/0.5 mL), todas éstas se encuentran en Estados Unidos y ña fecha de inicio de comercialización data desde 1979 por Pharmacia and Upjohn Company, la empresa que en 1959 obtuviera la patente de Acetato de Medroxiprogesterona.

**Tabla 27. Empresas en América que fabrican Acetato de Medroxiprogesterona (150 mg/1 mL).** Autoría propia

<b>Empresa</b>	<b>País</b>	<b>Fecha de inicio de comercialización</b>
Pharmacia and Upjohn Company.	Estados Unidos	1992-10-29
A S Medication Solutions LLC.	Estados Unidos	1992-10-29
REMEDYREPACK INC.	Estados Unidos	2013-05-30
Physicians Total Care, Inc.	Estados Unidos	2005-03-31
Greenstone LLC.	Estados Unidos	1992-10-29
Teva Parenteral Medicines, Inc.	Estados Unidos	2004-09-14

**Tabla 28. Empresas que en América fabrican Acetato de medroxiprogesterona/Cipionato de estradiol, suspensión inyectable (25mg-5 mg/0.5 mL).** Autoría propia

<b>Empresa</b>	<b>País</b>	<b>Fecha de inicio de comercialización</b>
Pharmacia and Upjohn Company.	Estados Unidos	1979-08-15
Physicians Total Care, Inc.	Estados Unidos	1998-10-16

La industria farmacéutica en México está conformada alrededor del 74.7% de medicamentos de patente, el 12.1% de medicamentos genéricos y el 13.2% de medicamentos sin prescripción. Respecto a los genéricos, se espera que éste segmento haya tenido un crecimiento significativo como consecuencia de las nuevas legislaciones sobre bioequivalencia que desde el 2012 disminuyeron la venta de medicamentos similares.



En los últimos años, México se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica debido a su amplio mercado y al mejoramiento del marco legal que protege la propiedad intelectual y abre nuevos nichos de negocios como los medicamentos genéricos y biofármacos.

En este contexto, la generación de nuevas oportunidades de inversión a su vez genera la oportunidad de concebir nuevos mercados para el sector de medicamentos genéricos, en donde basados en una población con ciertas características y en determinado rango de edad puede darnos información de las necesidades de salud que tienen diversos sectores; pero en donde se enfrentan ante la problemática del poder de adquisición de medicamentos que alivien o atenúen sus malestares, debido al precio de éstos.

Por lo anterior es que se decidió, tomar como ejemplo dos productos de terapia hormonal, en donde uno de ellos Depo- Provera que el único productor en México es Pfizer, y en América Latina el productor que predomina en el mercado es Pharmacia & Upjohn Company, que prácticamente ambas empresas son la misma línea pues esta última es una subsidiaria de Pfizer Inc.

Estas empresas dominan el mercado pues el principio activo que es Acetato de Medroxiprogestrona formulado es una suspensión acuosa en una concentración de 150 mg/1mL para aplicación vía I.M, mediante jeringa pre-llenada, y en donde su principal función es para el tratamiento de endometriosis, la patente fue otorgada desde el año 1959 a Pharmacia & Upjohn Company, y en donde por derecho esta empresa obtuvo los privilegios de poseerla hasta 1980.

Por otro lado el producto Cyclofemina de Laboratorios Carnot, anticonceptivo de terapia hormonal mensual administrada vía I.V. mediante jeringa pre-llenada, tiene en primera instancia competidores dentro de su mercado, es decir tiene competidores con productos genéricos que son laboratorios mexicanos que en los dos últimos años han ingresado al mercado mexicano; en los que el precio a la compra es casi del 50 por ciento menor al de Laboratorios Carnot pero éstos no ofrecen tecnología de ser administrados mediante jeringa pre – llenada. Aparte de que éste producto compite con diversas opciones de terapia anticonceptiva hormonal mensual en el mercado.



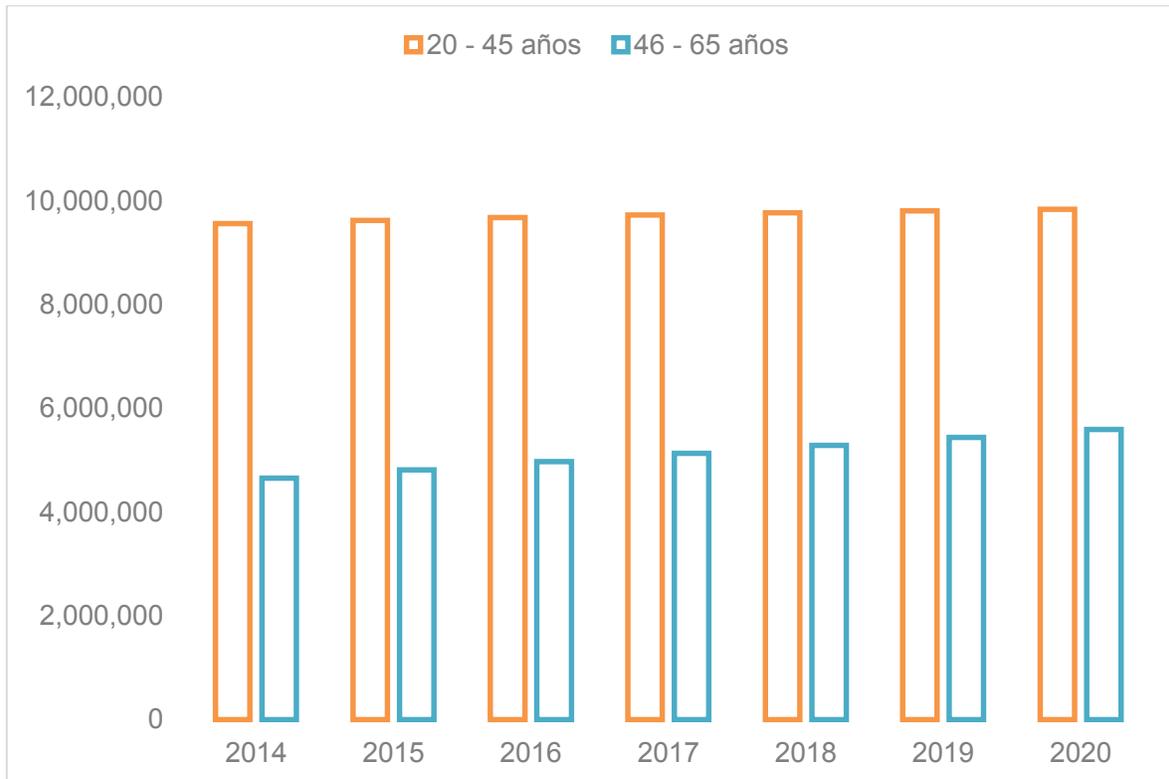
Por lo tanto, aunado a la Gestión de riesgos, fue que se ideó el diseño de un complejo farmacéutico para estos dos productos, que en donde si bien la terapia hormonal no es uno de los puntos a atacar en México, en cuanto a salud se refiere, pues otras terapias para combatir como diabetes, obesidad e hipertensión si lo son.

El elevado costo de la terapia hormonal se debe a la poca o nula competencia, en algunos tratamientos, de las empresas farmacéuticas, así que es un mercado con gran posibilidad de rentabilidad, en primera instancia porque uno de estos productos no tiene competidor, y la terapia anticonceptiva hormonal mensual tiene competidores pero que no ofrecen la misma tecnología de aplicación, generando al paciente incomodidad e inseguridad pues no se asegura la total asepsia por parte de la persona de quien aplica además de poder quedar parte de la dosis dentro del frasco ampolla.

Como se observó en Resultados, se comenzó haciendo un pequeño análisis de mercado que comprendió la parte del Bajío (Querétaro, Aguascalientes, León), Guadalajara, Edo. de Méx. y D.F., se consideraron estas ciudades debido al reciente crecimiento en el sector industrial y así por lo tanto con mayor poder de adquisición.

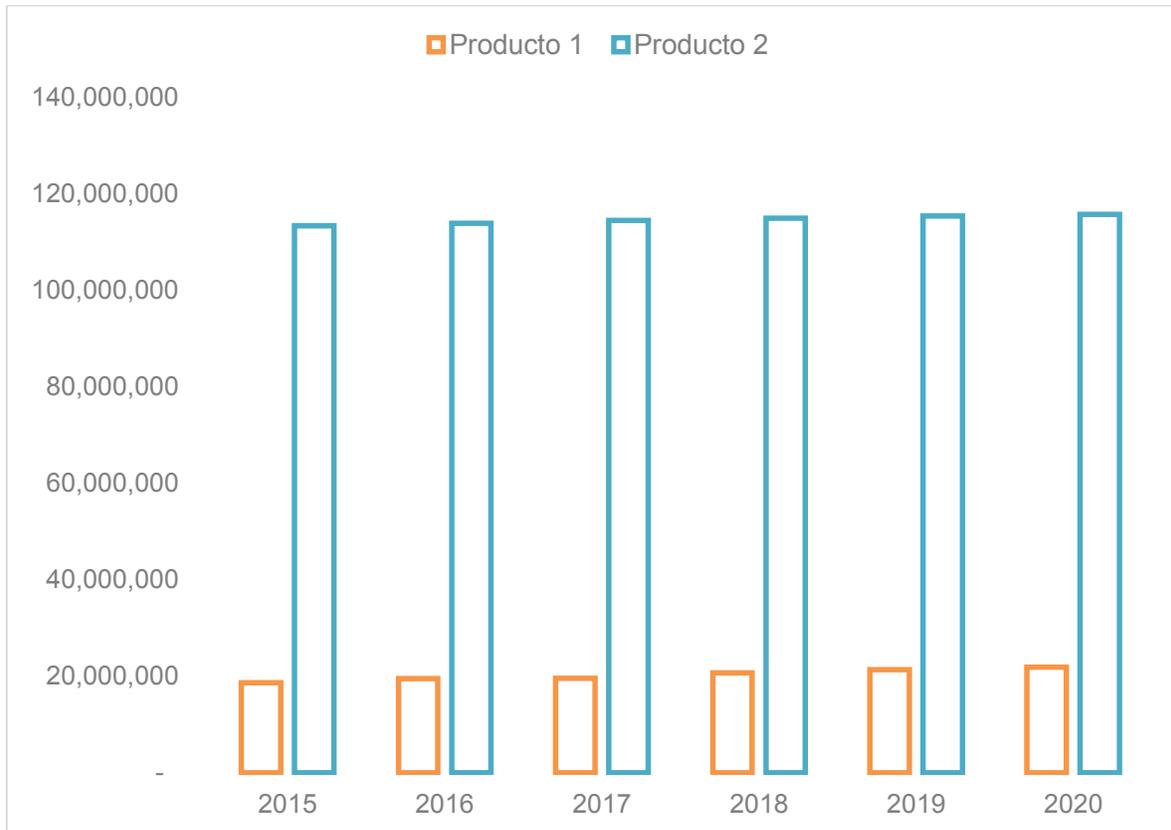
Este análisis de mercado arrojó como resultado que la sustentabilidad de un complejo farmacéutico de este tipo tiene bastante futuro, basándonos en una producción a demanda poblacional, pues en el primer año de producción fabricando ambos productos genéricos se tendría una producción de un poco más de 132 millones de piezas, trabajando 2 turnos de 8 horas en dos líneas de fabricación, más un turno extraordinario.

El crecimiento poblacional de las ciudades del Bajío (Aguascalientes, León, Querétaro), Guadalajara, Toluca y Distrito Federal en los próximos cinco años tendrá la tendencia que se muestra en el gráfico 3, donde se observa que la población de 20 - 45 años sigue una tendencia poblacional hacia los casi 10 millones de habitantes, mientras que las mujeres en una edad comprendida entre los 46 – 65 años es de casi 6 millones hacia al año 2020.



**Gráfico 3. Tendencia de aumento de población femenina entre los 20 a 65 años, en las ciudades de Guadalajara, Toluca, Aguascalientes, León, Querétaro y D.F.**

De esta manera, las tendencias respecto a ventas tendrá el comportamiento del gráfico 4, donde la producción del Producto 1 (Acetato de medroxiprogesterona (150 mg/1 mL) iniciará en 18, 645,093 jeringas y se proyecta una producción hacia el año 2020 de 21,929,078 jeringas; y para el Producto 2 la producción se iniciará con 113,382,232 y hacia el año 2020 incrementará a 115,738,859; aumentando así 3,283,985 y 1,856,627 respectivamente la producción para cada producto



**Gráfico 4. Incremento de ventas aunado al incremento de población. Producto 1: Acetato de medroxiprogestrona (150 mg/ 1 mL); Producto 2: Acetato de medroxiprogestrona/ Cipionato de estradiol (25 mg-55 mg/0.5 mL).**



## 6.2 Logotipo: SOGU Pharmaceutical Lab.



Figura 31. Logotipo creado para la empresa teórica.

El proyecto se diseñó basado en el desarrollo de un caso teórico, en el cual el laboratorio está nombrado como SOGU Pharmaceutical Lab., Laboratorios S.A. de C.V., para el cual se desarrolló un logotipo que representara ésta empresa.

## 6.3 Especificaciones de Requerimientos de Usuario (ERU)

Tabla 29. Tabla de firmas de directivos de la empresa. *Autoría propia*

PUESTO	NOMBRE	FIRMA	FECHA
<b>PRESIDENTE</b>			
<b>GERENTE DE CALIDAD</b>			
<b>JEFE DE CONTROL DE CALIDAD</b>			
<b>JEFE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>			
<b>JEFE DE VALIDACIÓN</b>			
<b>GERENTE DE PRODUCCIÓN</b>			
<b>GERENTE DE INGENIERÍA</b>			
<b>JEFE DE MANTENIMIENTO</b>			
<b>JEFE DE PROYECTOS</b>			



## Introducción

Descripción del requisito:

El propósito de la Especificación de Requerimientos de Usuario es reunir en un documento los requisitos para la construcción de una nueva planta farmacéutica para la fabricación de suspensión inyectable de acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL) y acetato de medroxiprogesterona /cipionato de estradiol (25 mg - 5 mg/ 0.5 mL), presentación: jeringas pre-llenadas estériles para el mercado mexicano. Se cuenta con un terreno en el predio “El Mezquite” con una superficie de 5,500.0 m<sup>2</sup>, mismo que se utilizará para la construcción de la planta.

## Elementos a considerar

AREA	<input checked="" type="checkbox"/>	EQUIPO	<input checked="" type="checkbox"/>	INSTALACION	<input checked="" type="checkbox"/>	SERVICIO	<input checked="" type="checkbox"/>	SISTEMAS CRITICOS	<input checked="" type="checkbox"/>
Nueva	<input checked="" type="checkbox"/>	Nuevo	<input checked="" type="checkbox"/>	Definitiva	<input checked="" type="checkbox"/>	Externo	<input checked="" type="checkbox"/>	Nuevo	<input checked="" type="checkbox"/>
Temporal	<input type="checkbox"/>	Seminuevo	<input type="checkbox"/>	Provisional	<input type="checkbox"/>	Interno	<input checked="" type="checkbox"/>	Reubicación	<input type="checkbox"/>

## Generalidades

La naturaleza del proceso es un proceso aséptico, por el cual el producto es esterilizado mediante filtración; es por eso que se busca diseñar áreas asépticas en donde sea posible esterilizar la suspensión mediante filtración y esterilizar por vía terminal el empaque primario (jeringas, tapones de caucho, embolo).

Con un proceso lineal en el que se llenen las jeringas previamente esterilizadas, con un sistema controlado, e insertar el producto terminado en blisters ALU-PVC. Deberá contar con control automatizado y un sistema de limpieza en el lugar (*WIP, Washing in Place*) y esterilización en sitio (*SIP, Sterilization in Place*).

Este documento especifica los requisitos para el diseño y construcción y calificación de diseño de un complejo farmacéutico en el que se fabricará suspensión inyectable de acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL) y acetato de medroxiprogesterona/cipionato de estradiol (25 mg-5 mg/0.5 mL) en jeringa pre – llenada, que será comercializada en el mercado mexicano.

Para lo cual se requerirá un sistema automatizado de descarga de jeringas para ser taponadas, un sistema de esterilización por calor (autoclave) para el material de empaque primario (jeringas, tapones de caucho, embolo), un sistema



para llenado que cuente con un taque para contener la formulación estéril y un sistema controlado para insertar el producto en blíster.

### Alcance

El proyecto contempla todas las instalaciones necesarias para la ejecución de las distintas fases del proceso de fabricación de una suspensión inyectable del Producto 1 y Producto 2, describiendo la mejor solución para cada tipo de instalación a diseñar.

Las instalaciones que se necesitan se muestran en la tabla 30:

Tabla 30. Instalaciones de acuerdo a su clasificación de área. Autoría propia

Clasificación de rea	Actividades	Área	Equipo/Sistema/Instrumentos/Mobiliario
ISO Clase 5	Se lleva a cabo el proceso de llenado de jeringas.	Área aséptica (Área de llenado, 2 Líneas).	• Llenadora taponadora. –
ISO Clase 5	Realizar el registro e inspección del material del material de empaque y envase.	Área de inspección (2 líneas)	• Verificadora de jeringas.
ISO Clase 6	Comenzar la fabricación, en base a la Orden Maestra de Fabricación, de la suspensión a ser esterilizada mediante filtración.	Área de fabricación (2 Líneas).	• Sistema de filtración con tanque enchaquetado.
ISO Clase 6	Área donde se instalan las tuberías, partes eléctricas y mecánicas de los tanques de fabricación.	Área técnica de fabricación (2 Líneas).	• Tuberías. • Bomba.
ISO Clase 6	Área confinada a la mantenimiento del sistema de destilación para generar agua WFI.	Área de destilación de agua purificada.	• Destilador.
ISO Clase 6	Área donde el tanque contendrá el agua purificada, para ser usada al paso por el destilador.	Tanque de recirculación de PW.	• Tanque de acero inox. 316L, de 300 L.



Clasificación de rea	Actividades	Área	Equipo/Sistema/Instrumentos/Mobiliario
ISO Clase 6	El tanque hará la función de ser un tanque pulmón que alimentará la llenadora/taponadora.	Tanque de almacenamiento (2 líneas).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tanque de acero inox. 316L, de 300 L.</li></ul>
ISO Clase 6	Llevar a cabo el lavado y enjuague de jeringas, cauchos, émbolos; se llevará a cabo la esterilización mediante calor húmedo, de las jeringas pre – llenadas..	Esterilización. (2 Líneas)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lavadora de jeringas.</li><li>• Lavadora de émbolos, cauchos.</li><li>• Túnel de esterilización.</li></ul>
ISO Clase 6	Colocar en su empaque primario (blíster) el producto.	Área de emblistado (2 Líneas).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blisteadora.</li></ul>
ISO Clase 6	Colocar dentro de cajas cada una de las jeringas, que están dentro del blíster.	Acondicionado (2 Líneas).	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inoxidable.</li><li>• Cajas colectoras.</li></ul>
ISO Clase 7	Proveniente del área de lavado /esterilizado de vestimenta se almacenará la vestimenta necesaria para el ingreso al área aséptica.	Ropería estéril.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lavadora de barrera sanitaria</li><li>• Autoclave para ropa (vapor saturado).</li><li>• Secadora rotativa.</li><li>• Estantes.</li></ul>
ISO Clase 7.	Llevar a cabo el proceso de vestimenta.	Esclusa de personal para ingreso a área aséptica.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lockers.</li></ul>
ISO Clase 7	El personal capacitado para el mantenimiento preventivo y correctivo de sistemas, equipos e instalaciones de la planta.	Mantenimiento interno.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Herramienta necesaria para cada rubro.</li></ul>
ISO Clase 8.	Desempacar (sacar de su caja) jeringas, pasarlas al área de lavado.	Desencartonado de materiales de envase y empaque.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inoxidable.</li></ul>
ISO Clase 8	Llevar a cabo el surtido de materias primas, en base a una Orden Maestra de Fabricación.	Área de pesadas.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bascula de alta precisión.</li></ul>



Clasificación de rea	Actividades	Área	Equipo/Sistema/ Instrumentos/ Mobiliario
ISO Clase 8.	Dentro de esta área contener las órdenes surtidas de materiales de envase y empaque, que serán dirigidas al área de fabricación.	Recepción de órdenes para materiales de empaque y envase.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inox.</li><li>• Montacargas.</li><li>• Tarimas.</li></ul>
ISO Clase 8.	Dentro de esta área contener las órdenes surtidas de materiales de principio activo, que serán dirigidas al área de fabricación.	Recepción de órdenes surtidas de principio activo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inox.</li><li>• Montacargas.</li><li>• Tarimas.</li><li>• Anaqueles.</li></ul>
ISO Clase 8.	Provenientes de las áreas de recepción de órdenes, se verificará de acuerdo a la orden surtida el peso correcto surtido.	Verificación de peso.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inox.</li><li>• Montacargas.</li><li>• Tarimas.</li><li>• Basculas.</li></ul>
ISO Clase 8.	Provenientes de las áreas de desencartonado se almacenarán residuos para posterior tratamiento y/o desecho.	Recepción de residuos ALU/PVC/Plástico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inox.</li><li>• Montacargas.</li><li>• Tarimas.</li><li>• Anaqueles.</li></ul>
ISO Clase 8.	Área en la que estarán el/los lotes de producto terminado rechazados.	Rechazos de producto terminado.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inox.</li><li>• Montacargas.</li><li>• Tarimas.</li><li>• Anaqueles.</li></ul>
ISO Clase 8.	Área destinada al exclusivo paso de salida de producto terminado aprobado.	Salida de producto terminado aprobado.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mesas de acero inox.</li><li>• Montacargas.</li><li>• Tarimas.</li><li>• Anaqueles.</li></ul>
ISO Clase 9.	Llevar a cabo el almacén y surtido de materias primas, material de empaque de acuerdo a "primeras entradas, primeras salidas".	Almacén de materia prima.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anaqueles.</li><li>• Montacargas</li></ul>
ISO Clase 9.	Llevar un control del almacenaje del producto terminado.	Almacén de producto terminado.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anaqueles.</li><li>• Montacargas.</li></ul>
ISO Clase 9	En base a las condiciones requeridas de entrada a la planta de producción los operadores y personal en general deberán apegarse a dichas condiciones para evitar contaminación cruzada.	Sanitario/ regadera/ vestidores MUJERES	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sistema de agua potable.</li></ul>



Clasificación de rea	Actividades	Área	Equipo/Sistema/Instrumentos/Mobiliario
ISO Clase 9	En base a las condiciones requeridas de entrada a la planta de producción los operadores y personal en general deberán apegarse a dichas condiciones para evitar contaminación cruzada.	Sanitario/regadera/ vestidores HOMBRES.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sistema de agua potable.</li> </ul>

Tabla 31. Descripción de áreas administrativas. Autoría propia

### ÁREAS ADMINISTRATIVAS

	Actividades	Clasificación de área
Departamento de Validación	Llevar a cabo los registros que demuestren que los servicios, equipos, sistemas y procesos, presenten funcionalidad, consistencia y robustez.	ISO Clase 9
Departamento de Control de Calidad	Realizar la inspección, revisión y análisis de materias primas, material de empaque; llevar a cabo un control apegado a normas y PNO de los procesos que se lleven a cabo en Producción.	ISO Clase 9
Área administrativa	Ésta área comprende oficinas administrativas, comedor, recepción, WC hombres/mujeres.	N/A
Estacionamiento para administrativos	Área destinada a estacionar los vehículos de personal.	N/A
Estacionamiento para automóviles de carga y descarga	Área destinada al embarque y desembarque de materias primas y producto terminado.	N/A

### Requerimientos de generales de diseño

Tabla 32. Requerimientos generales de diseño. Autoría propia

Materiales de Construcción	Requerimientos generales
Pisos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Base de concreto.</li> <li>Zoclo sanitario piso – muro.</li> </ul>



Materiales de Construcción	Requerimientos generales
<p><b>Paredes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mipolam (Cloruro polivinílico sólido).</li> <li>• Terrazo (arena sílica).</li> <li>• Recubrimiento epóxico.</li> <li>• Recubrimiento de uretano.</li> <li>• Mipolam.</li> <li>• Recubrimiento epóxico y acabado a base de pintura epóxica base agua antibacterial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curvas sanitarias muro-muro, muro-plafón.</li> <li>• Lámparas a paño libres de polvo y sello a base de silicón anti-bacterial.</li> <li>• Acabados epoxicos base agua (pintura epoxica base agua/antibacterial)</li> </ul>
<p><b>Techos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recubrimiento epóxico.</li> <li>• Mipolam.</li> <li>• Iluminación y otros accesorios de empotrar.</li> </ul>	<p>El aire filtrado deberá operar en las zonas estériles las 24 horas durante los 7 días de la semana. En caso de interrupción deberá hacer un periodo de limpieza profunda y monitoreos fisicoquímicos y microbiológicos antes de reiniciar labores.</p>

### Requerimientos de operación

Tabla 33. Requerimientos de operación. *Autoría propia*

Capacidad de Operación		Equipos a los que aplica
Línea 1	Línea 2	
300 L	300 L	Tanque de fabricación
24,000 piezas/hora	6, 000 piezas/hora	Llenadora
24,000 piezas/hora	6, 000 piezas/hora	Blisteadora
24,000 piezas/hora	6, 000 piezas/hora	Etiquetadora



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Capacidad de Operación		Equipos a los que aplica
Línea 1	Línea 2	
24,000 piezas/hora	6,000 piezas/hora	Verificadora
600 L/h	600 L/h	Planta generadora de agua purificada
600 L/h	600 L/h	600 L/h Destilador

### Presupuesto de fabricación

Tabla 34. Capacidad de fabricación. Autoría propia

Producto	AÑO BASE				
	UDV/año	UEP/año	UDC/año	UDF/año	Lotes/año
Acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL).	18,645,093	18,645,093	18,645,093	19,267	257
Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol	113,382,232	113,382,232	113,382,232	57,761	257
<b>Total</b>	132,027,325 cajas / año	132,027,325 blíster / año	132,027,325 jeringas / año	77,028 Litros año	514 lotes / año
Producto	AÑO 5				
	UDV/año	UEP/año	UDC/año	UDF/año	Lotes/año
Acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ 1 mL).	115,901,860	115,901,860	115,901,860	122,368	257
Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol (25mg - 5mg/0.5mL)	21,920,558	21,920,558	21,920,558	59,027	257
<b>Total</b>	137,822,418 cajas / año	137,822,418 blíster / año	137,822,418 jeringas / año	181,395 Litros / año	514 lotes / año



## Operaciones unitarias internas

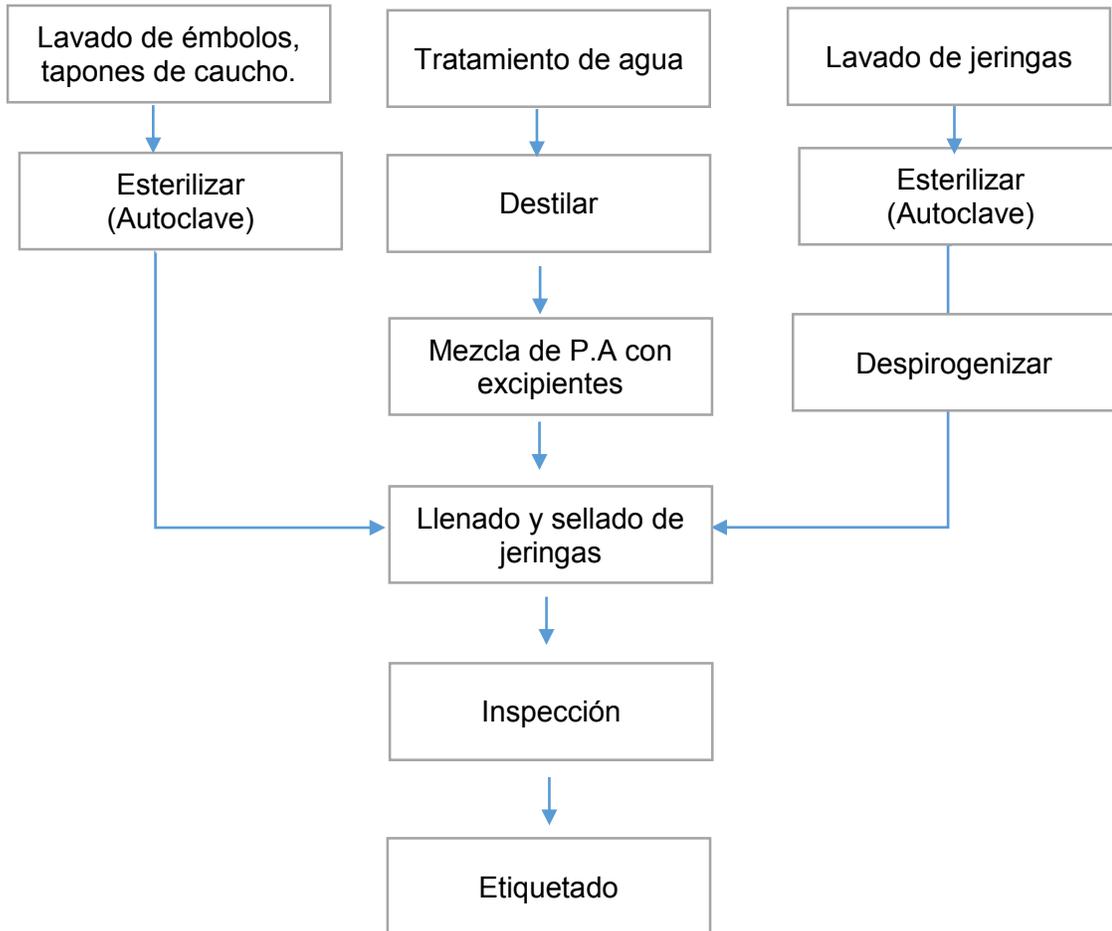
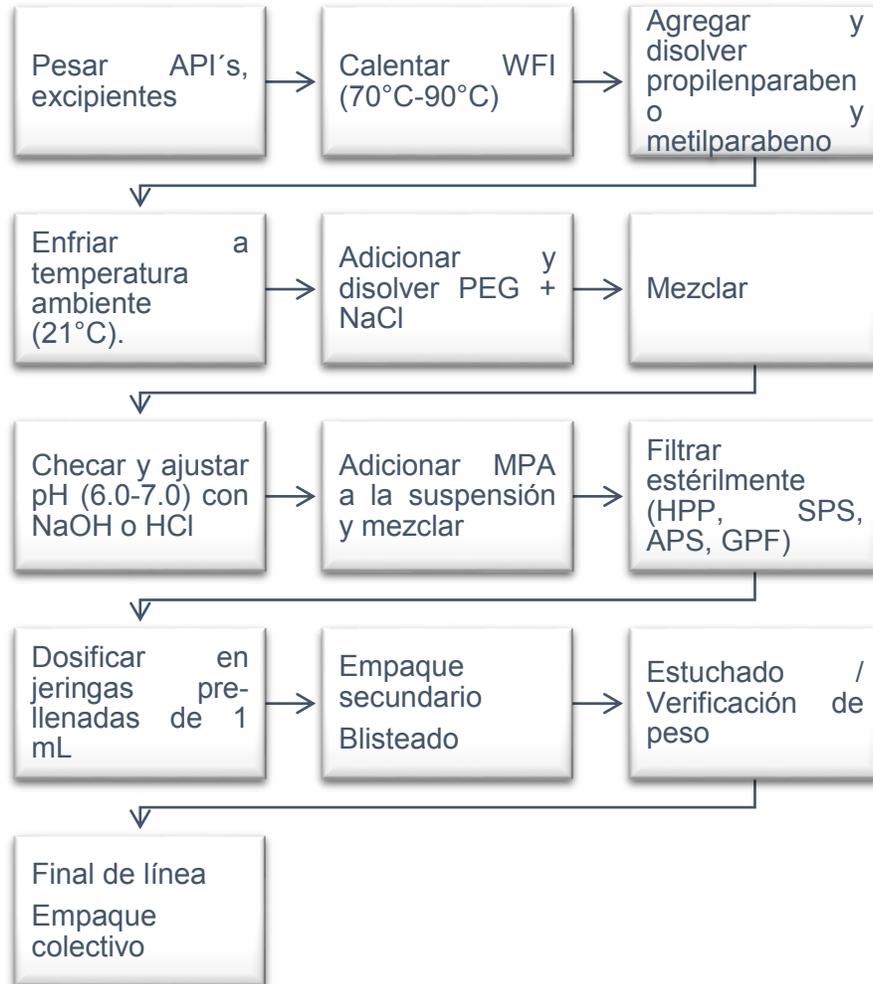




Diagrama de proceso de fabricación de suspensión de acetato de medroxiprogesterona (150 mg / 1 mL).

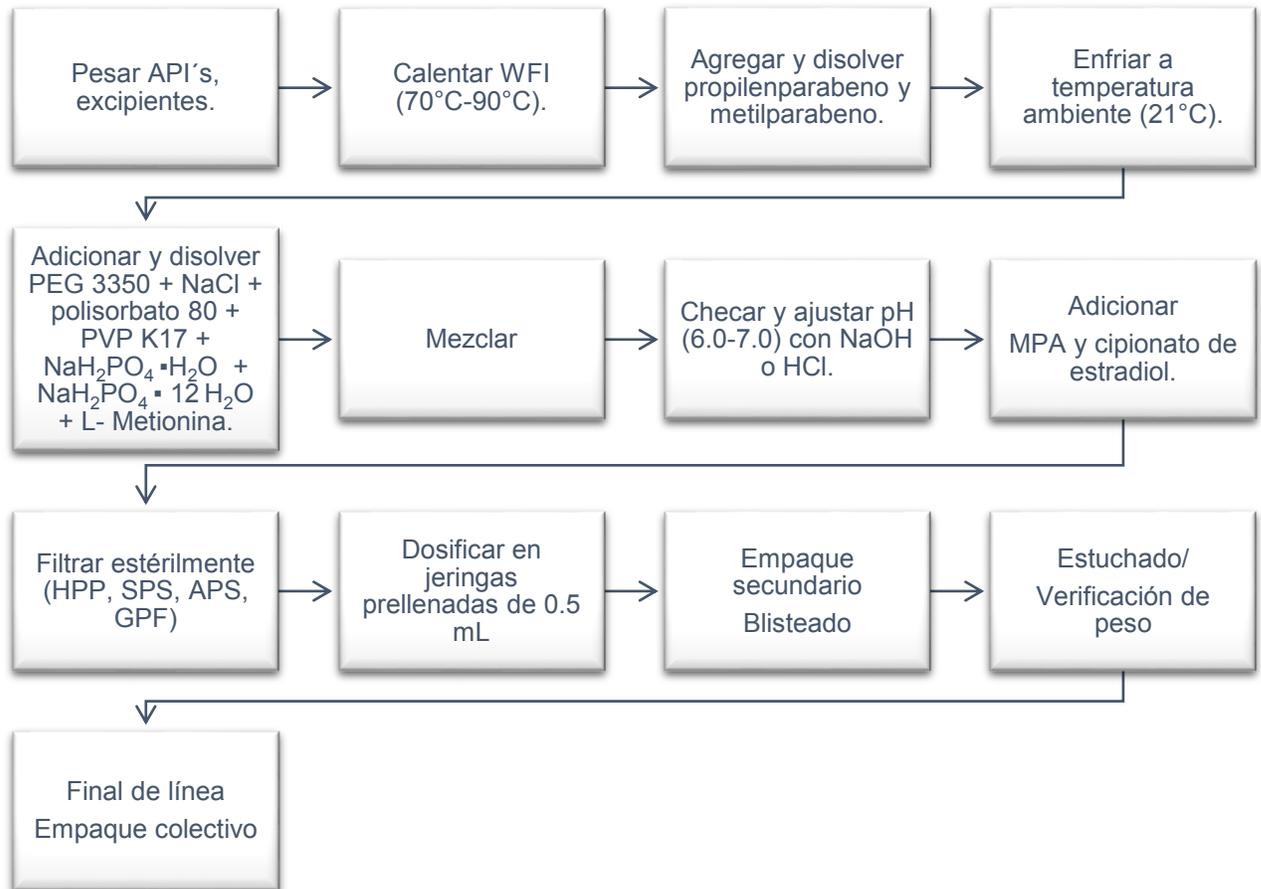


Condiciones:

Temperatura mínima/ máxima	85°C/90°C
Presión máxima	58psi (4 bar)/ 70°F (21°C) 34.8psi (2.4bar)/158°F (70°C)
Vapor esterilizante	121°C/30 min



Diagrama de proceso de fabricación de suspensión de acetato de medroxiprogesterona (25 mg) / cipionato de estradiol (5 mg).



Condiciones:

Temperatura mínima/ máxima :	85°C/90°C
Presión máxima:	58 psi (4 bar)/ 70°F (21°C) 34.8psi (2.4bar)/158°F (70°C)
Vapor esterilizante:	121°C/30 min



## Requerimientos de Calidad

Tabla 35. Especificaciones finales del producto. Autoría propia

Cuantitativos	Cualitativos	Requerimientos generales de Calidad
Esterilidad.		Identidad
Sustancias de referencia		Eficacia
Ensayos de identidad	Aspecto	Seguridad
pH		
Variación de volumen		Pureza

Tabla 36. Formulación producto 1 (concentración y calidades). Autoría propia.

Acetato de medroxiprogesterona, suspensión inyectable			
Materia prima		Cantidad	Calidad
Acetato de Medroxiprogesterona (micronizado)		150.0 mg	FEUM 2014
PEG 3350		28.9 mg	FEUM 2014
Polisorbato 80		2.41 mg	FEUM 2014
Cloruro de sodio		8.68 mg	FEUM 2014
Metilparabeno		1.37 mg	FEUM 2014
Propilparabeno		0.15 mg	FEUM 2014
WFI USP c.b.p.		1.0 mL	FEUM 2014
Ácido clorhídrico para ajuste de pH		c.b.p.	USP
Hidróxido de sodio para ajuste de pH		c.b.p.	USP

Tabla 37. Formulación producto 2(concentración y calidades). Autoría propia

Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol, suspensión inyectable			
Materia prima		Cantidad	Calidad
Acetato de Medroxiprogesterona (micronizado)		25.0 mg	FEUM 2014
Cipionato de estradiol		5.0 mg	
PEG 3350		14.37 mg	FEUM 2014
Polisorbato 80		0.95 mg	FEUM 2014
Cloruro de sodio		4.00 mg	FEUM 2014
Metilparabeno		0.90 mg	FEUM 2014
Propilparabeno		0.10 mg	FEUM 2014
Polivinilpirrolidona K17		1.25 mg	FEUM 2014



Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol, suspensión inyectable		
Fosfato monobásico de sodio monohidratado	0.35 mg	FEUM 2014
Fosfato dibásico de sodio decahidratado	0.30 mg	FEUM 2014
L - metionina	0.25 mg	FEUM 2014
WFI USP c.b.p.	0.5 mL	FEUM 2014
Ácido clorhídrico para ajuste de pH	c.b.p	USP
Hidróxido de sodio para ajuste de pH	c.b.p.	USP

*Limitaciones del proceso*

- Ajuste de pH en el rango de 6 - 7, para ambas suspensiones.
- Las suspensiones no deben ser tan viscosas, para así fluir libremente a través de la aguja de la jeringa.

Tabla 38. Control de proceso. Autoría propia

Producto	Rango de medición	Rango de ajuste	Parámetro de tolerancia
Acetato de medroxiprogesterona, suspensión inyectable	1.0 mL- 1.02 mL.	1.0 mL ± 1.8 %	± 1.8 %
Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol, suspensión inyectable	0.5 mL- 0.51 mL.	0.5 mL ± 1.8 %	± 1.8 %

Equipo de Protección Personal.

X	Lentes de protección	X	Zapatos de seguridad
X	Bata de laboratorio	X	Requerimientos de ergonomía
X	Requerimientos generales de seguridad	X	Mascaras contra polvo
X	Respirador		Guardas
X	Paros de emergencia	X	Vestimenta para ingreso a área aséptica



### Requerimientos de servicios

<input checked="" type="checkbox"/>	Agua	<input checked="" type="checkbox"/>	Purificada	Conductividad a 25°C 1.3 μS/cm Carbono orgánico total: No más de 0.5 ppm. Nitratos: No más de 0.2 ppm.
		<input checked="" type="checkbox"/>	WFI Deionizada	Conductividad a 25°C 1.3 μS/cm Carbono orgánico total: No más de 0.5 ppm. Endotoxinas bacterianas: Menos de 0.25 UE/mL
<input checked="" type="checkbox"/>	Gases	<input checked="" type="checkbox"/>	N <sub>2</sub>	
			He	
			H	
			Ar	
			O <sub>2</sub>	
		<input checked="" type="checkbox"/>	Natural	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voltaje/ Amperaje	220/440		
<input checked="" type="checkbox"/>	Aire comprimido	Clase 1.2.1 ISO 8573-1:2010.		

### Requerimientos ambientales

<input checked="" type="checkbox"/>	Temperatura	18°C - 23°C
<input checked="" type="checkbox"/>	Humedad	30% - 65% H.R.
<input checked="" type="checkbox"/>	Iluminación	≤300 lux

Tabla 39. Requerimientos de limpieza/esterilización. Autoría propia.

Limpieza general	Esterilización	Sanitización
Deben realizarse estudios de ausencia de humo, mediciones de la velocidad de aire, circulación de aire unidireccional, ausencia de remolinos, para el sistema HVAC	El equipo de llenado debe contar con CIP; SIP	La instalación aséptica debe permanecer limpia en todo momento y periódicamente sanitizada.
Fácil limpieza/sanitización y descontaminación de las superficies	El uso de los procedimientos SIP (Sterilization in Place - Esterilización en sitio -) y WIP (Washing in Place) deberán	Todas las superficies del equipo deben ser resistentes a la potencial acción corrosiva de



Limpieza general	Esterilización	Sanitización
Las superficies que estén en contacto con el producto deben ser esterilizadas mediante métodos validados que sustenten funcionalidad, consistencia y robustez (los sistemas de alimentación vibratorios pueden estar exentos de éste requerimiento, demostrando que son debidamente descontaminados mediante un agente esporicida en sitio).	ser usados en la medida de lo posible.	agentes sanitizantes y de descontaminación.

## Requerimientos Regulatorios

### ⊕ Buenas Prácticas de Fabricación

- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 059 – SSA1 – 2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 072 – SSA1 – 2012. Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 073 – SSA1 – 2005. Estabilidad de fármacos y medicamentos
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- ⊕ Reglamento de Insumos para la Salud (RIS).
- ⊕ Ley General de Salud (LGS).

### ⊕ Ambientales

- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 002 – STPS – 2010. Condiciones de seguridad-Prevención, protección y combate de incendios en los centros de trabajo.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 004 – STPS – 1999. Sistemas de protección y dispositivos de seguridad de la maquinaria y equipo que se utilice en los centros de trabajo.



- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 005 – STPS – 1998. Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-020-STPS-2011, Recipientes sujetos a presión, recipientes criogénicos y generadores de vapor o calderas – Funcionamiento – Condiciones de Seguridad.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías

#### ⊕ Protección Civil

- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 002 – SEMARNAT – 1996. Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de agua residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 052 – SEMARNAT – 2005. Que establece la lista de sustancias sujetas a reporte para el registro de emisiones y transferencia de contaminantes.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM – 085 – SEMARNAT – 2011. Contaminación atmosférica-Niveles máximos permisibles de emisión de los equipos de combustión de calentamiento indirecto y su medición.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
- ⊕ NOM-081-SEMARNAT-1994, Que establece los límites máximos permisibles de emisión de ruido de las fuentes fijas y su método de medición.

#### ⊕ Energía

- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SEDE-2012, Instalaciones Eléctricas.
- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM–002-SEDE-2010, Requisitos de seguridad y eficiencia energética para transformadores de distribución.



- ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-030-ENER-2012, Eficacia luminosa e lámparas de diodos emisores de luz (LED) integradas para iluminación general. Límites y métodos de prueba.
  - ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-028-ENER-2010, Eficiencia energética de lámparas para uso general. Límites y métodos de prueba.
  - ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-023-ENER-2010, Eficiencia energética en acondicionadores de aire tipo dividido, descarga libre y sin conductos de aire. Límites, método de prueba y etiquetado.
  - ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-021-ENER/SCFI-2008, Eficiencia energética y requisitos de seguridad al usuario en acondicionadores de aire tipo cuarto. Límites, métodos de prueba y etiquetado.
  - ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-008-ENER-2001, Eficiencia energética en edificaciones, envolventes de edificios no residenciales.
  - ⊕ NORMA Oficial Mexicana NOM-007-ENER-2004, Eficiencia energética en sistemas de alumbrado en edificios no residenciales.
- ⊕ **Construcción**
- ⊕ Reglamento de construcciones para el Distrito Federal.



Tabla 40. Equipos de acuerdo a clasificación de área. Autoría propia.

Área	Ambiente	Equipo/ Sistema/ Instrumentos/ Mobiliario	Capacidad de equipo	Funciones
Área aséptica (Área de llenado)	ISO Clase 5	Línea de llenado y cerrado para jeringas pre – llenadas	24,000 unidades por hora - Que cuente con sistema CIP, SIP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español</li> </ul> Debe contar con pruebas FAT. * , ** , *** , ****
Área de muestreo	ISO Clase 5	Campana de flujo laminar	$\leq 1\text{ UFC /m}^3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> </ul>
Esclusa de vestido	ISO Clase 6	Lockers, bancas de acero inoxidable	N/A	N/A
Ropería	ISO Clase 6	Estantería, lavadora/ secadora, autoclave.	Lavadora de 10 Kg.	Autocalve: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> </ul>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Ambiente	Equipo/ Sistema/ Instrumentos/ Mobiliario	Capacidad de equipo	Funciones
Área de pesadas	ISO Clase 7	Bascula de alta precisión Metler Toledo.	0 – 100 Kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiomas: Español.</li> <li>• Debe contar con pruebas FAT.</li> <li>• Operación: Manual</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato.</li> <li>• Paro de emergencia: N/A</li> <li>• Alarmas/alertas</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español</li> <li>• Operación: Manual/Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato.</li> </ul>
Área de preparación	ISO Clase 7	Sistema de filtración con tanque encaquetado.	Tanque de 300 L, filtro 0.2 µm. Filtros HPP, SPS, APS. Sistema CIP/ SIP.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español.</li> </ul> <p>Debe contar con pruebas FAT. *, **, ***, ****</p>
Desencartonado	ISO Clase 7	Mesas de acero inoxidable.	Acero inoxidable 316 L.	N/A
Lavado de material de empaqué.	ISO Clase 7	Lavado/ Esterilizado de jeringas.	3,000 unidades / hora.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> </ul>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Ambiente	Equipo/ Sistema/ Instrumentos/ Mobiliario	Capacidad de equipo	Funciones
Lavado de aditamentos y accesorios de equipos.	ISO Clase 7	El lavado se llevará a cabo de forma general con jabones neutros y sanitizantes, al término de éste se realizará enjuague con WFI.	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español.</li> </ul> Debe contar con pruebas FAT. * , ** , *** , ****
Esterilización	ISO Clase 7	Autoclave.	----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español</li> </ul> Debe contar con pruebas FAT. Material en contacto con producto hacer inox. 304. * , ** , *** , ****
Mantenimiento interno.	ISO Clase 7	Herramienta necesaria para cada rubro.	N/A	N/A



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Ambiente	Equipo/ Sistema/ Instrumentos/ Mobiliario	Capacidad de equipo	Funciones
Área de blisteado	ISO Clase 7	Blisteadora ALU/PVC Termoformado	14,400 unidades por hora.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español</li> </ul> Debe contar con pruebas FAT. * , ** , *** , ****
Área de acondicionado	ISO Clase 8	Mesas de acero inoxidable. Tarimas de acero inoxidable	N/A	N/A
Almacén de materia prima	ISO Clase 8	Anaqueles Montacargas Patines hidráulicos Bascula	- Anaqueles con capacidad de carga de 50 Kg por nivel. - Montacargas con capacidad de 1,000 Kg. - Patines hidráulicos: con capacidad de 1,500 Kg. Bascula capacidad para 100 Kg.	N/A



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Ambiente	Equipo/ Sistema/ Instrumentos/ Mobiliario	Capacidad de equipo	Funciones
<b>Almacén de producto terminado</b>	ISO Clase 9	Anaqueles Montacargas Patines hidráulicos Bascula (2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anaqueles con capacidad de carga de 50 Kg por nivel.</li> <li>- Montacargas con capacidad de 1,000 Kg.</li> <li>- Patines hidráulicos: con capacidad de 1,500 Kg.</li> <li>- Bascula capacidad para 100 Kg.</li> </ul>	N/A
<b>Sanitario/ regadera/ vestidores MUJERES</b>	Controlada No Clasificada (CNC)	Sistema de agua potable.	- ----	N/A
<b>Sanitario/ regadera/ vestidores HOMBRES</b>	Controlada No Clasificada (CNC)	Sistema de agua potable.	- ----	N/A



### \*Requerimientos generales de Hardware

- |                                     |             |                          |                       |
|-------------------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Computadora | <input type="checkbox"/> | DVD lectura/escritura |
| <input type="checkbox"/>            | RAM         | <input type="checkbox"/> | Impresora             |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Monitor     | <input type="checkbox"/> | UPS                   |

### \*\*Requerimientos de Software

- |                                     |                                                         |                                     |                                                                                           |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Sistema de Operativo                                    | <input type="checkbox"/>            | Compatibilidad del firmware con cualquier otro software de tercera (esto es HPLC con CDS) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Software de Soporte (ejemplo: Word, SQL, Acrobat, etc.) | <input checked="" type="checkbox"/> | Alarmas y Mensajes                                                                        |

### \*\*\*Interfaces de Comunicación

- |                                     |          |                          |          |
|-------------------------------------|----------|--------------------------|----------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Hardware | <input type="checkbox"/> | Software |
|-------------------------------------|----------|--------------------------|----------|

### \*\*\*\*Interfaces del Usuario

- |                                     |                               |                                     |               |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|---------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Teclado                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Mouse (ratón) |
| <input type="checkbox"/>            | Scanner para código de barras | <input type="checkbox"/>            | Otros         |



## Requerimientos Operacionales

Tabla 41. Requerimientos operacionales de equipo. Autoría propia.

SISTEMA	CAPACIDAD	PROCESO	CONTROL DE PROCESO	FUNCIONES	REQUERIMIENTOS REGULATORIOS
Agua para la fabricación de inyectables	600 L/h	Destilación	<p>Monitoreo del sistema de agua: Método de filtración por membrana. Muestra mínima 100 mL. 48 a 72 h de incubación, de 30 a 35°C.</p> <p>Conductividad: &lt;1.3 a 25°C <math>\mu</math>S/cm. Carbono orgánico total: No más de 0.5 ppm. Endotoxinas bacterianas: menos de: 0.25 UE/mL. Limites microbianos &lt;10 UFC/100 mL.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español</li> </ul>	<p>El sistema de generación y distribución de agua para uso farmacéutico debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad del agua.</p> <p>Los depósitos de agua potable deben estar revestidos de material impermeable, estar revestidos de material inocuo, poseer superficies internas lisas, estar provistos de tapas y provistos de sistemas de protección que impidan la contaminación o alteración del agua. (RIS).</p>
HVAC	Capacidad de UMA (Unida Manejadora de Aire): 4,000 CFM's Nota: deberán ser UMA's independientes.	Filtración de aire	<p>Frecuencia de monitoreo</p> <p>ISO – Clase 5: Continuo/durante todo el proceso de llenado (<math>\geq 15</math> Pa con respecto a cuartos</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> </ul>	<p>El sistema HVAC debe estar diseñado e integrado de forma tal que permita cumplir con la clasificación del área requerida de acuerdo al Apéndice A</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



SISTEMA	CAPACIDAD	PROCESO	CONTROL DE PROCESO	FUNCIONES	REQUERIMIENTOS REGULATORIOS
	<p>Temperatura: 18°C – 22°C. H.R. 20 – 50 %</p>		<p>adyacentes, aplicando un concepto de cascada). ISO – Clase 6: Diaria/turno de producción (<math>\geq 15</math> Pa con respecto a área no asépticas, aplicando un concepto de cascada). ISO – Clase 7: Semanalmente (<math>&gt; 10</math> Pa). ISO – Clase 8: Mensualmente (<math>&gt; 5</math> Pa presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y a positiva con respecto a donde no se generan polvos). ISO – Clase 9: anualmente (presión positiva con respecto a áreas no clasificadas).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>Idiomas: Español</li> </ul>	<p>(Normativo). Los correspondientes a clase ISO 5, 6 y 7 deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3 <math>\mu\text{m}</math>. En el caso de clase ISO 8 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95% y para clase ISO 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85%.</p> <p>Serpentines de recirculación por agua caliente y agua helada. Variador de frecuencia y sensores e indicadores de T, %H.R. y Presión Diferencial en UMA, ductos y áreas.</p>
Vapor puro		<p>El vapor puro se utiliza cuando el vapor o su condensado entran en contacto con el artículo o la preparación. Es difícil evaluar la calidad del vapor puro en estado de vapor; por lo tanto, se utilizan los atributos de su</p>	<p>Monitoreo del sistema de agua: Método de filtración por membrana. Muestra mínima 100 mL. 48 a 72 h de incubación, de 30 a 35°C.</p> <p>Conductividad: <math>&lt; 1.3</math> a 25°C <math>\mu\text{S/cm}</math>. Carbono orgánico total: No más de 0.5 ppm.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> </ul>	<p>El sistema de generación y distribución de agua para uso farmacéutico debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad del agua. Los depósitos de agua potable deben estar revestidos de material impermeable, están</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



SISTEMA	CAPACIDAD	PROCESO	CONTROL DE PROCESO	FUNCIONES	REQUERIMIENTOS REGULATORIOS
<b>Aire limpio comprimido</b>	132 psig/25 hp 132 psig/50 hp	condensado para analizar su calidad. El proceso empleado para recoger el condensado para el análisis no debe tener un efecto adverso sobre estos atributos de calidad.  Compresión de aire para sistemas neumáticos.	Endotoxinas bacterianas: menos de: 0.25 UE/mL. Limites microbianos <10 UFC/100 mL.  Evitar fugas; se considera red en buen estado, con fugas <10%. Red de tubería lo más corta posible. Derivaciones de la red general, solamente. Son preferibles bloques de distribución, que derivaciones en "T". La red de aire comprimido debe subdividirse en secciones con válvulas de cierre, para evitar que en reparaciones se pierda aire y quede evacuada la red en su totalidad. Depósitos para compensar fluctuaciones de presión. Colocar dispositivos para evacuar el agua condensada en los puntos más bajos de la red de tuberías.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiomas: Español</li> <li>• Operación: Manual / Automático</li> <li>• Comportamiento ante falla eléctrica: Restablecerse de inmediato en el proceso.</li> <li>• Paro de emergencia: Sí</li> <li>• Alarmas/alertas: Sí</li> <li>• Registros :Sí</li> <li>• Seguridad: Sí</li> <li>• Idiomas: Español</li> </ul>	<p>revestidos de material inocuo, poseer superficies internas lisas, están provistos de tapas y estar provistos de sistemas de protección que impidan la contaminación o alteración del agua. (RIS).</p> <p>Calidad mínima 1.2.1 (ISO 8573-1:2010)</p>



Entonces, de manera subsecuente se comienza a formar el documento que es la base fundamental del diseño de éste complejo farmacéutico, las Especificaciones de Requerimientos de Usuario, que deberá llevar en un inicio una tabla de firmas con los principales directivos de la empresa, en el cual se recabó la información basada principalmente en la normatividad nacional, en algunos puntos asistida de guías internacionales (ISPE, CFR), pero que en esencia plasma los requerimientos de un complejo para fabricación de jeringas pre-llenadas estériles.

En base al numeral 5.2.4, de la NOM-059-SSA1-2013, menciona que los documentos que contienen instrucciones como los PNO, instructivos de trabajo, métodos de análisis o de prueba deben estar disponibles y de fácil acceso, el lenguaje utilizado en los mismos debe ser sencillo y claro; de esta manera se genera un PNO que delimite y especifique los puntos esenciales que deben ser considerados para generar las Especificaciones de Requerimientos de Usuario, que de forma general los requerimientos no deberán repetirse o contradecirse, se deberá distinguir entre requerimientos regulatorios y características deseadas y lo más fundamental es que debe existir una revisión conjunta entre proveedor y usuario para verificar la correcta interpretación de los requerimientos.

Por lo general, una fase del proyecto concluye con la revisión de los entregables, a fin de determinar si se requiere trabajo adicional o si se debe considerar la fase cerrada, de éste modo con base a todos los requerimientos plasmados en las ERU se genera un *lay-out* preliminar de la planta, y hasta éste punto ya están concretados los criterios de diseño así como también calculadas las fases probables de proyectos de inversión; éstos son obtenidos mediante subsidios federales a fin de impulsar y fortalecer las diversas áreas que conforman la empresa (Producción, Investigación, desarrollo de nuevos productos, compra de maquinaria, materiales, etc.) los apoyos van de acuerdo al tamaño de la empresa.



## 6.4 Ingeniería Conceptual

### Objetivo

Fabricar siguiendo las Buenas Practicas de Fabricación (BPF, NOM-059-SSA1-2013) suspensión inyectable (I.M.) de acetato de medroxiprogesterona (150 mg/1 mL) y acetato de medroxiprogesterona / cipionato de estradiol (25 mg/ 5mg) 0.5 mL en jeringa pre – llenada, para ser comercializados en mercado mexicano.

### Estimación de inversión

- Costo de m<sup>2</sup> de terreno: \$60 USD
- Ubicación de construcción: Parque Industrial Querétaro (PIQ).
- Superficie construida: 10,977.06 m<sup>2</sup>

Tabla 42. Descripción / finalidad de las áreas que conforman el complejo farmacéutico. Autoría propia.

Áreas	Descripción	Finalidad del área
<b>Área aséptica</b>	Área ISO Clase 5,	Llenado aséptico de la suspensión en jeringas.
<b>Área de muestreo</b>	Área que tendrá dentro de ésta una campana de flujo laminar (ISO Clase 5) donde se llevará a cabo el muestreo, el área circundante tendrá una clasificación ISO Clase 6	Toma de muestras por Control de Calidad de las materias primas, material de empaque y envase.
<b>Lavado/ esterilizado de vestimenta</b>	Área ISO Clase 6, que almacenará lavadora, autoclave, equipos necesarios para realizar la limpieza de la vestimenta con la que se entrará al área séptica.	Limpieza de la vestimenta para ingreso a área aséptica.
<b>Esclusa de vestido</b>	Área ISO Clase 6, que contendrá lockers, espejo, bancas de acero inoxidable, lavabos.	Llevar a cabo la correcta vestimenta para el ingreso al área aséptica.
<b>Ropería</b>	Área ISO Clase 6, donde se colocarán racks para almacenamiento de vestimenta estéril, proveniente del área de	Dispensar a los operadores de acuerdo sus tallas, la vestimenta necesaria para ingreso al área aséptica.



Áreas	Descripción	Finalidad del área
	Lavado/esterilizado de vestimenta.	
Área de pesadas	Área ISO Clase 7 que contendrá basculas y la estructura necesaria para su correcta operación.	Surtir materia prima, principios activos, material de empaque y envase.
Área de preparación	Área ISO Clase 7, con tanque enchaquetado 316L, férula CLAMP, sistema de limpieza CIP, WIP, sensor de nivel y temperatura, mirilla sobre puerta, sensor de nivel, con puntos de muestreo, touchscreen en esclusa de personal; y una serie de filtros de polipropileno de 0.04µm.	Realizar la fabricación de la suspensión para después esterilizarla mediante filtros.
Descartonado	Área ISO Clase 7.	Área donde se quitará todo el empaque con el que los materiales de envase vienen protegidos.
Lavado de material de empaque	Área ISO Clase 7, con lavadora de émbolos y cauchos para poder esterilizarlos mediante auto clave.	Lavado y esterilizado de jeringas, émbolos y cauchos.
Lavado de aditamentos y accesorios de equipos.	Área ISO Clase 7.	Lavado y enjuague, en base a un procedimiento, de aditamentos y accesorios de equipos.
Esterilización	Área ISO Clase 7, con túnel de esterilización.	Esterilizado de jeringas.
Mantenimiento interno.	Área ISO Clase 7, pequeña área con espacio destinado a un taller y oficina.	Tener herramienta estéril o aséptica para el mantenimiento de equipos de proceso internos.
Área de emblistado	Área ISO Clase 8, con emblistadora (acero inox. 304), bandas sanitarias.	Colocar el producto en su empaque secundario, Blíster ALU-PVC.
Almacén de materia prima	Área ISO Clase 8, con racks de almacenamiento.	Colocar siguiendo las Buenas Prácticas de Almacenamiento, las materias primas y materiales de empaque y envase.



Áreas	Descripción	Finalidad del área
<b>Acondicionado</b>	Área ISO Clase 8, donde se localizaran cajas colectoras, banda sanitaria, mesa de acero inoxidable.	Colocación dentro de cajas plegables cada una de las jeringas, dentro de su blíster, para acomodarlas dentro de las cajas colectoras para su posterior almacenaje y distribución a venta.
<b>Almacén de producto terminado</b>	Área ISO Clase 9, con racks de almacenamiento.	Llevar a cabo las Buenas Prácticas de Almacenamiento.
<b>Sanitario/ regadera/ vestidores MUJERES</b>	Área ISO Clase 9, contara con lockers necesarias para cubrir demanda de trabajadores y visitantes, sanitarios, regaderas y área confinada a la entrada a la planta.	Brindar a los operadores y personal condiciones adecuadas de aseo, cambio de vestimenta, resguardo de pertenencias
<b>Sanitario/ regadera/ vestidores HOMBRES</b>		
<b>Departamento de Validación</b>	de Área ISO Clase 9, contará con laboratorio de análisis F.Q.; jefatura y gerencia.	Departamento destinado a encargarse calificación de hardware, software, validación de métodos analíticos y de procesos.
<b>Departamento de Control de Calidad</b>	Área ISO Clase 9, contará con laboratorio de análisis F.Q.; análisis microbiológico, jefatura y gerencia.	Departamento destinado a la inspección de procesos de fabricación, llevar a cabo con controles de calidad en cada etapa de los procesos de fabricación.
<b>Área administrativa</b>	Área con aire acondicionado para confort del personal, comprende oficinas, comedor, recepción WC hombres/mujeres.	Administración y gestión de actividades del complejo farmacéutico.
<b>Estacionamiento administrativos</b>	para 1 cajón de estacionamiento por cada 5 trabajadores.	Alojamiento de autos del personal administrativo dentro de las instalaciones.
<b>Estacionamiento de carga y descarga</b>	para Cajones necesarios para cubrir demanda.	Área destinada al embarque y desembarque de producto, materia prima, materiales de empaque y envase.



## Servicios generales

Tabla 43. Descripción de servicios generales. Autoría propia

Servicios generales	Descripción	Cantidad de sistemas
<b>Electricidad</b>	Un sistema eléctrico es el conjunto de elementos que operan de forma coordinada en un determinado territorio para satisfacer la demanda de energía eléctrica de los consumidores.	Acometida. Subestaciones. Plantas de emergencia a) Para equipos de proceso y sistemas críticos. b) Instalaciones generales.
<b>Agua potable</b>	Se denomina sistema de abastecimiento de agua potable al conjunto de obras de captación, tratamiento, conducción, regulación, distribución y suministro intradomiciliario de agua potable.	Cisternas. Sistema de distribución (hidroneumático y bombas). Sistema de distribución.
<b>Agua caliente</b>	Los sistemas de agua caliente son aquellos que distribuyen agua de consumo sometida a algún tratamiento de calentamiento. Los elementos que lo constituyen son: a) Acometida de agua fría. b) Generador de calor. c) Red de suministro. d) Acumulador. e) Elementos terminales. f) Circuito de retorno.	Sistema de distribución. Intercambiador de calor para instalaciones generales. Intercambiador de calor para HVAC.



Servicios generales	Descripción	Cantidad de sistemas
<b>Agua helada</b>	<p>Este sistema se basa en la instalación de un equipo central denominado generador de agua helada. Esta máquina se encarga de proporcionar agua helada a través de una red de tuberías al interior de las evaporadoras. Por lo general, las evaporadoras se instalan en zonas acondicionadas. Posteriormente por medio de un ventilador se pasa el aire por un serpentín, logrando la disipación del frío en el área. Los generadores de agua helada funcionan como un recipiente donde se condensan pequeñas gotas de agua. La condensación se debe a que al vapor de la atmosfera se licua al entrar en contacto con la superficie del recipiente. Al igual que este principio, los generadores forman una capa de hielo en su interior por el vapor atmosférico, este aumenta la producción de agua con un ventilador que circula el aire por una superficie fría. El gua resultante de la condensación se guarda en un tanque para posteriormente calentarse o enfriarse.</p>	Chiller. Bombas. Sistema de distribución. Válvulas. Puntos de servicio.
<b>Voz y datos</b>	<p>El concepto de voz y datos hace referencia al soporte físico de un sistema de comunicaciones que posee características determinadas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a) Disponer de tomas estandarizadas para voz, datos y otros servicios telemáticos.</li><li>b) Las tomas son distribuidas por multiples puntos de la empresa previendo futuras conexiones y ampliaciones de la red de voz y datos.</li><li>c) Este sistema puede distribuirse en una planta, e n un edificio o enn conjunto de edificios.</li></ul>	Fibra óptica (FO). Site ( nodos de voz, nodos de datos)



Servicios generales	Descripción	Cantidad de sistemas
<b>Sistema contra incendio</b>	<p>d) La administración se centraliza en puntos donde confluyen distintos tramos de cable (UTP, FTP, etc.) y/o fibra óptica (FO).</p> <p>e) Los cables, la FO, los conectores así como los tramos completos (enlaces y canales) están normalizados.</p> <p>Los sistemas de protección contra incendios constituyen un conjunto de equipamientos diversos integrados en la estructura de los edificios.</p> <p>La protección contra incendios se basa en dos tipos de medidas:</p> <p>a) Medidas de protección pasiva: trata de minimizar los efectos dañinos del incendio una vez que este se ha producido. Básicamente están encaminadas a limitar los efectos dañinos del incendio una vez que este se ha producido. Básicamente están encaminadas a limitar la distribución de llamas y humo a lo largo del edificio y a permitir la evacuación ordenada y rápida del mismo. (Por ejemplo, compuertas en conductos de aire, recubrimiento de las estructuras, puertas cortafuegos, señalizaciones e iluminación de emergencia).</p> <p>b) Medidas de protección activa: son medidas diseñadas para asegurar la extinción de cualquier conato de incendio lo más rápidamente posible y evitar así la extinción del edificio.</p>	Hidrantes. Sistema de bombas. Extintores. Detectores de humo.



Servicios generales	Descripción	Cantidad de sistemas																								
Gases especiales	<p>Dentro de este apartado se han de considerar dos tipos de medidas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Manuales: extintores, hidrantes, columna seca.</li> <li>2. Automáticos: dotados de sistemas de diversos productos para extinción:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agua (sprinklers, cortinas de agua, espumas, agua pulverizada).</li> <li>- Gases (dióxido de carbono).</li> <li>- Polvo (normal o polivalente).</li> </ul> </li> </ol>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tipo de gas</th> <th>Formula</th> <th>Presión (bar) 20°C</th> <th>Propiedad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acetileno</td> <td>C<sub>2</sub>H<sub>2</sub></td> <td>18</td> <td>Inflamable</td> </tr> <tr> <td>Argón</td> <td>Ar</td> <td>200/300</td> <td>Inerte</td> </tr> <tr> <td>Óxido nitroso</td> <td>N<sub>2</sub>O</td> <td>50.6</td> <td>Oxidante</td> </tr> <tr> <td>Oxígeno</td> <td>O<sub>2</sub></td> <td>200/300</td> <td>Oxidante</td> </tr> <tr> <td>Nitrógeno</td> <td>N<sub>2</sub></td> <td>200/300</td> <td>Inerte</td> </tr> </tbody> </table>	Tipo de gas	Formula	Presión (bar) 20°C	Propiedad	Acetileno	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	18	Inflamable	Argón	Ar	200/300	Inerte	Óxido nitroso	N <sub>2</sub> O	50.6	Oxidante	Oxígeno	O <sub>2</sub>	200/300	Oxidante	Nitrógeno	N <sub>2</sub>	200/300	Inerte
	Tipo de gas	Formula	Presión (bar) 20°C	Propiedad																						
Acetileno	C <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	18	Inflamable																							
Argón	Ar	200/300	Inerte																							
Óxido nitroso	N <sub>2</sub> O	50.6	Oxidante																							
Oxígeno	O <sub>2</sub>	200/300	Oxidante																							
Nitrógeno	N <sub>2</sub>	200/300	Inerte																							
<p>Los gases suelen almacenarse a presión en recipientes apropiados, donde pueden encontrarse tanto en forma gaseosa como licuados a presión. En todos los casos, el empleo del sistema de suministro adecuado para usar los gases a la presión deseada reviste una importancia para la seguridad y preservación de la pureza del gas.</p> <p>Forma de suministro:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Reguladores de presión de botellas.</li> <li>b) Suministro central de gas.</li> </ol> <p>La selección del sistema de suministro depende esencialmente de los siguientes parámetros:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Tipo/pureza del gas.</li> <li>b) Forma de suministro (botellas independientes/suministro central de gas).</li> <li>c) Presión máxima del recipiente/presión de trabajo/volumen en circulación.</li> <li>d) Requisitos especiales (presión constante, posibilidad de barrido, etc.)</li> </ol>	<p>Reguladores. Válvulas. Centrales. Filtros. Tuberías.</p>																									



## Sistemas críticos

Tabla 44. Descripción de Sistemas Críticos. Autoría propia

Sistema	Descripción	Cantidad de sistemas
<b>HVAC</b>	<p>Un sistema HVAC es un sistema de ventilación, calefacción y aire acondicionado (HVAC, por sus siglas en inglés de Heating, Ventilating and Air Conditioning). Se trata de un conjunto de métodos y técnicas que estudian y trabajan sobre el tratamiento del aire en cuanto a su enfriamiento, calentamiento, deshumidificación, calidad, movimiento, etc.</p> <p>La finalidad de un sistema HVAC es proporcionar una corriente de aire, calefacción y enfriamiento adecuado a cada cuarto.</p> <p>Los sistemas HVAC pueden incluir diferentes equipos o subsistemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Unidades enfriadoras</li> <li>- Unidades de manejo de aire</li> <li>- Sistemas de bombeo</li> <li>- Calderas</li> </ul> <p>Están diseñados para las situaciones del “peor caso”, debido a que la mayor parte del tiempo tienen exceso de capacidad.</p>	<p>Unidades Manejadoras de Aire. Sistema de control. Sistema de bombeo.</p>
<b>Aire comprimido</b>	<p>Un sistema de aire comprimido puede definirse como un grupo de equipos y accesorios con una disposición específica, con el fin de proporcionar un caudal de aire determinado, a condiciones de presión y calidad de acuerdo a los requerimientos de aplicación.</p>	<p>Compresor de aire. Válvulas de drenaje. Filtro de partículas. Secador. Filtro de aceite. Deposito. Separador de aceite/agua. Regulador de presión. Filtro de vapor.</p>
<b>Agua purificada (PW)</b>	<p>Se usa como ingrediente en la fabricación de productos farmacéuticos no inyectables, en la limpieza de algunos equipos y en las fases finales de síntesis de algunos principios activos. Los sistemas de purificación, circulación y almacenamiento del agua</p>	<p>Pre – filtros. Depósito de almacenamiento. Bomba sanitaria de alta presión. Membranas de Osmosis Inversa (OI).</p>



<b>Agua para fabricación de inyectables (WFI)</b>	<p>purificada deben considerar elementos protectores que eviten la proliferación microbiana. Estos sistemas también requieren de un programa frecuente de sanitización y monitoreo microbiológico que garantice la adecuada calidad microbiológica en los puntos de uso. El agua purificada nivel I se prepara a partir de Agua potable, sometiéndola a procesos combinados de desionización, ablandamiento, descloración, y/o filtración. La destilación o el proceso de osmosis inversa en la etapa final, también son adecuados para la producción de agua purificada nivel 1. Se prepara a partir de Agua potable a la que se le dan los tratamientos adecuados seguidos de un proceso terminal de destilación u otra tecnología equivalente o superior que demuestre la eliminación de sustancias químicas, microorganismos y endotoxinas y que no contiene sustancias adicionadas. El agua purificada también puede ser utilizada como punto de partida, sometiéndola de igual manera a un proceso de destilación. Este tipo de agua se utiliza como vehículo o solvente en la fabricación de productos farmacéuticos inyectables, fabricación de principios activos de uso parenteral, también se usa en los últimos pasos de la limpieza de equipos, tuberías y recipientes involucrados en estos procesos. El sistema usado para la producción, almacenamiento y dispensado o distribución de Agua para la fabricación de inyectables, debe estar diseñado para prevenir la contaminación microbiana, la formación de endotoxinas bacterianas y debe estar validado.</p>	<p>Desgasificador de membrana. Unidad de electrodesionización en continuo Unidad UV.</p> <p>Pre – filtros. Deposito de almacenamiento. Bomba sanitaria de alta presión. Membranas de Osmosis Inversa (OI). Desgasificador de membrana. Unidad de electrodesionización en continuo Unidad UV.</p>
<b>Vapor limpio</b>	<p>El vapor de agua es un servicio muy común en la industria, se utiliza para proporcionar energía térmica a diferentes procesos: transformación de materiales, calefacción, transferencia de calor y como una fuente de impulso. El vapor también es usado en procesos de esterilización de equipos, instrumentos y materiales, o en procesos y equipos donde puede entrar en contacto directo con el producto, es por esto que para la generación de vapor deberá usarse agua WFI.</p>	<p>Pre – filtros. Depósito de almacenamiento. Bomba sanitaria de alta presión. Membranas de Osmosis Inversa (OI). Desgasificador de membrana. Unidad de electrodesionización en continuo Unidad UV. Caldera.</p>



Tabla 45. Presupuesto de Fabricación. Autoría propia

<b>Equipo</b>	<b>Unidades</b>	<b>Precio unitario (USD)</b>	<b>Costo total (USD + I.V.A)</b>
<b>Cabina de flujo laminar</b>	1	\$4,658.80	\$6,106.55
<b>Bascula</b>	4	\$4,860.00	\$25,481.92
<b>Lavadora de jeringas</b>	2	\$59,650.85	\$156,380.66
<b>Autoclave</b>	3	\$138,420.48	\$415,261.44
<b>Túnel de despirogenizado</b>	2	\$84,939.84	\$169,879.68
<b>Tanque de fabricación 300L</b>	2	\$70,828.86	\$141,657.72
<b>Sistema de filtración</b>	2	\$83,400.07	\$166,800.15
<b>Tanque de almacenamiento</b>	2	\$8,512.06	\$17,024.11
<b>Verificadora de jeringas</b>	2	\$865,778.85	\$1,731,557.70
<b>Llenadora/taponadora</b>	2	\$18,040,000.00	\$47,293,664.00
<b>Verificadora de llenado</b>	2	\$865,778.85	\$1,731,557.70
<b>Blisteadora</b>	2	\$698,844.08	\$1,397,688.16
<b>Estuchadora</b>	2	\$40,363.21	\$80,726.41
<b>Generador de vapor limpio</b>	1	\$155,400.00	\$203,698.32
<b>Lavadora industrial de ropa</b>	3	\$29,832.00	\$103,815.36
<b>Compresor 25hp</b>	1	\$ 15,610.06	\$ 25,756.61
<b>Compresor 50 h</b>	1	\$23,415.10	\$38,634.91
<b>Caldera 60cc</b>	1	\$336,792.00	\$84,198.00
<b>Destilador</b>	1	\$93.492.39	\$122,249.82



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



<b>Equipo</b>	<b>Unidades</b>	<b>Precio unitario (USD)</b>	<b>Costo total (USD + I.V.A)</b>
<b>Generador de agua purificada</b>	1	\$38,394.31	\$44,537.39
<b>UMA</b>	4	\$100,000.00	\$400,000.00
<b>Planta de emergencia</b>	1	\$75,607.00	\$87,704.12
<b>Equipo de estantería (Racks)</b>	15	\$4,500.00	\$5,220.00
<b>Patines</b>	6	\$13,480.44	\$15,637.31
<b>Tarimas</b>	10	\$6,740.20	\$7,818.63
<b>Terreno</b>	10,977.09 m <sup>2</sup>	\$60.0 m <sup>2</sup>	\$658,625.40
<b>TOTAL</b>	<b>73</b>	<b>\$21,765,807.06</b>	<b>\$55,131,682.07</b>



Tabla 46. *Room – book* (Catalogo de todos los cuartos). Autoría propia

Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Área de llenado 1 (Área aséptica)</b>	L: 6.78 m A: 7.60 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	4	Clasificación: ISO Clase 5 Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.: 30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: N/A.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Área de llenado 2 (Área aséptica)</b>	L: 6.78 m A: 8.46 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	4	Clasificación: ISO Clase 5 Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.: 30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: N/A.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Área de inspección 1</b>	L: 5.42 m A: 5.42m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 5 Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
Área de inspección 2	L: 5.42 m A: 5.14 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 5. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
Área de fabricación 1	L: 4.59 m A: 5.08 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> <li>• Agua WFI</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
Área de fabricación 2	L: 4.59 m A: 5.08 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> <li>• Agua WFI</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
Área de destilación de agua purificada.	L: 4.59 m A: 2.58 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aire comprimido</li> <li>Electricidad</li> <li>Iluminación</li> <li>Agua PW.</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
Área del tanque de recirculación de PW.	L: 4.59 m A: 3.33 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aire comprimido</li> <li>Electricidad</li> <li>Iluminación</li> <li>Agua PW.</li> </ul>	2	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
Área del tanque de recirculación de WFI.	L: 4.59 m A: 3.33 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aire comprimido</li> <li>Electricidad</li> <li>Iluminación</li> <li>Agua WFI</li> </ul>	2	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Tanque almacenamiento 1</b>	de L: 4.59 m A: 2.92 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aire comprimido</li> <li>Electricidad</li> <li>Iluminación</li> </ul>	2	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Tanque almacenamiento 2</b>	de L: 4.59 m A: 2.92 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aire comprimido</li> <li>Electricidad</li> <li>Iluminación</li> </ul>	2	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 50	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Esterilización</b>	L: 13.88 m A: 6.30 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agua potable</li> <li>Agua purificada</li> <li>Agua WFI</li> <li>Iluminación</li> <li>Electricidad</li> <li>Aire comprimido</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
Área de emblistado 1	L: 12.02 m A: 6.36 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iluminación</li> <li>Electricidad</li> <li>Aire comprimido</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
Área de emblistado 2	L: 12.02 m A: 6.44 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iluminación</li> <li>Electricidad</li> <li>Aire comprimido</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
Área de acondicionado 1	L: 6.85m A: 5.12 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iluminación</li> <li>Electricidad</li> <li>Aire comprimido</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Área de acondicionado 2</b>	L: 6.85m A: 8.61 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iluminación</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Aire comprimido</li> </ul>	1	Clasificación: ISO Clase 6. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Área de ropería estéril.</b>	L: 7.03 m A: 2.25 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aire comprimido</li> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> <li>• Agua WFI</li> <li>• Agua purificada</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 7. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Esclusa de personal para ingreso a área aséptica.</b>	L: 8.02 m A: 1.69 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 7. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Esclusa de materiales (materias primas)</b>	L: 8.02 m A: 4.91 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 7. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Esclusa de materiales (envase)</b>	L: 8.02 m A: 4.92 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 7. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Esclusa de materiales (empaqué)</b>	L: 8.02 m A: 5.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 7. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Área de producto terminado en tránsito</b>	L: 23.64 m A: 8.02 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 7. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Desencartonado de materiales de envase y empaque.</b>	L: 7.10 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Recepción de órdenes para materiales de empaque y envase.</b>	L: 7.10 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Recepción de órdenes surtidas de principio activo.</b>	L: 7.10 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Verificación de peso.</b>	L: 7.10 m A: 6.13 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> <li>•</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Esclusa salida de materia prima.</b>	L: 5.10 m A: 2.09 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Esclusa salida de material de envase.</b>	L: 5.10 m A: 2.09 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Surtido 1</b>	L: 5.10 m A: 3.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Surtido 2</b>	L: 5.10 m A: 3.14 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Muestreo de materia prima</b>	L: 5.10 m A: 2.09 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Muestreo de material de empaque y envase</b>	L: 5.10 m A: 1.99 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Lavado</b>	L: 5.10 m A: 1.99 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Esclusa de personal.</b>	L: 5.10 m A: 1.09 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Esclusa entrada de materia prima.</b>	L: 5.10 m A: 2.09 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Esclusa de material de envase y empaque.</b>	L: 5.10 m A: 2.10 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Recepción de residuos ALU/PVC/Plástico</b>	L: 7.10 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Rechazos de producto terminado.</b>	L: 7.10 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Salida de producto 1 terminado aprobado.</b>	L: 7.10 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>
<b>Salida de producto 2 terminado aprobado.</b>	L: 6.16 m A: 4.00 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	<p>≥ 300 lux</p> <p>1  127 VCA – 15 Amp</p> <p>1  127 VCR – 15 Amp</p> <p>1  200 VCA – 30 Amp</p>



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
Archivo	L: 4.81 m A: 3.14 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
Retención de muestras.	L: 4.81 m A: 6.15 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
Expedientes fabricación.	de L: 4.81 m A: 6.10 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Área	Dimensiones	Acabados	Servicios	BSL	Requerimientos aire	Requerimientos eléctricos
<b>Esclusa de personal.</b>	L: 4.81 m A: 2.09 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 8. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Almacén de materia prima.</b>	L: 19.62 m A: 24.72 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 9. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp
<b>Almacén de producto terminado</b>	L: 19.62 m A: 25.03 m H: 5.00 m	Acabado sanitario, recubrimiento epóxico en pisos, techos y muros Todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electricidad</li> <li>• Iluminación</li> </ul>	3	Clasificación: ISO Clase 9. Temperatura: 18°C – 25°C. % H.R.:30 a 65 %HR. Cambios de aire/hora: 20 a 25.	≥ 300 lux 1  127 VCA – 15 Amp 1  127 VCR – 15 Amp 1  200 VCA – 30 Amp



**Tabla 47. Descripción de consumos de Sistemas Críticos.** Autoría propia

Sistema	Gasto	Voltaje	Frecuencia	HP
Aire comprimido	100 CFM	230	60 hertz	25
	200 CFM	230	60 hertz	50
Agua purificada	600 L/h	230/460	50/60 hertz	---
Agua para fabricación de inyectables	300 L/h	415	50 hertz	---
Vapor limpio	60cc	480	60 hertz	---
HVAC	4,000 CFM	220	60 hertz	5

**Tabla 48. Descripción de consumos de Servicios Generales.** Autoría propia

Servicio	Gasto	Voltaje	Frecuencia	HP
Electricidad	23,000 KW	---	---	---
Agua potable	350 m <sup>3</sup>	230	60 hertz	---
Agua caliente	150,000 cal	220	60	---

**Tabla 49. Descripción de capacidad de equipos en contacto con el producto.** Autoría propia

Equipo	de	Capacidad	Voltaje	Frecuencia	HP	Requerimientos
Lavadora de jeringas		360 pz/hora	230/460	50/60 hertz	---	Aire comprimido: 3 ± 0,5 bar
Autoclave		2,700 L	460	60 hertz	---	Vapor limpio: 250 lbs/ h @ 60 psig. Aire comprimido: 6.2 bar
Túnel de despirogenización		90,000 pz/hora	440	60 hertz	---	---
Verificadora de jeringas		300 g.	220	50/60 hertz	---	Aire comprimido: 6 bar



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Equipo	Capacidad	Voltaje	Frecuencia	HP	Requerimientos
Tanque de fabricación	300 L	208	---	3 HP	---
Sistema de filtración	0 sq ft	415 V	50 hertz	---	Aire comprimido: 6 bar
Tanque de almacenamiento	300 L	115	---	2 HP	---
Llenadora-taponadora	24,000 piezas/hora	480	50/60 hertz	--	Aire comprimido: 7 bar

Tabla 50. Descripción de capacidad de equipos de acondicionado secundario. Autoría propia

Equipo	Capacidad	Voltaje	Frecuencia	HP	Aire comprimido
Blisteadora	15-50 blister/min	415	50	3	4-6 bar
Estuchadora	150 CPM	220	60	3	6-7 bar

Tabla 51. Descripción de capacidad de equipos periféricos. Autoría propia

Equipo	Capacidad	Voltaje	Frecuencia	HP	Requerimientos
Lavadora	14 Kg.	220	60 hertz	---	---
Cabina de secado	12-18Kg	220	50/60 hertz	---	---
Autoclave	2,700 L	460	60 hertz	---	Vapor limpio: 250 lbs/ h @ 60 psig. Aire comprimido: 6.2 bar
Bomba vacío	4,000 L/h	115/230	50/60 hertz	---	Aire comprimido: 1.2 bar
Verificadora de peso (jeringas)	300 g.	220	50/60 hertz	---	Aire comprimido: 6 bar
Verificadora de peso (caja)	300 g.	220	50/60 hertz	---	Aire comprimido: 6 bar



## Planificación de Capacidad Gruesa

Tabla 52. Plan de Capacidad Gruesa (Año base). Autoría propia

Etapa	Nombre de recurso	Nombre de producto	UM Uso L / año	Jeringas /año	Blíster / año
Fabricación	AÑO BASE				
	Mezclado / Esterilización	Acetato de medroxiprogesterona	19,267	/	/
		Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol	57,761	/	/
	<b>Mezclado Total</b>		<b>77,028</b>	/	/
Acondicionamiento primario	Llenado	Acetato de medroxiprogesterona (c/1 mL)	/	18,645,093	/
		Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol (c/ 1mL)	/	113,382,232	/
	<b>Llenado Total</b>		/	<b>132,027,325</b>	/
Acondicionamiento secundario	Blíster ALU - PVC	Acetato de medroxiprogesterona (c/ 1 pz.)	/	/	18,645,093
		Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol (c/ 1 pz.)	/	/	113,382,232
	<b>Blíster ALU – PVC Total</b>		/	/	<b>132,027,325</b>
<b>TOTAL</b>			<b>299.0</b>	<b>132,027,325</b>	<b>132,027,325</b>



Tabla 53. Plan de Capacidad Gruesa (Año 5). Autoría propia

Etapa	Nombre de recurso	Nombre de producto	UM Uso L / año	Jeringas / año	Blíster / año
AÑO 5					
Fabricación	Mezclado / Esterilización	Acetato de medroxiprogesterona	122,368	--	--
		Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol	59,027	--	--
	<b>Mezclado Total</b>		<b>181,395</b>	--	--
Acondicionamiento primario	Llenado	Acetato de medroxiprogesterona (c/1 mL)	--	115,901,860	--
		Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol (c/ 0.5mL)	--	21,920,558	--
	<b>Llenado Total</b>		--	<b>137,822,418</b>	--
Acondicionamiento secundario	Blíster ALU - PVC	Acetato de medroxiprogesterona (c/ 1 pz.)	--	--	115,901,860
		Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol (c/ 1 pz.)	--	--	21,920,558
	<b>Blíster ALU – PVC Total</b>		--	--	<b>137,822,418</b>
<b>TOTAL</b>			<b>317.0</b>	<b>137,822,418</b>	<b>137,822,418</b>



## 6.5 Calificación de diseño

### Objetivo:

- Asegurar que existe evidencia documental que se cubre con los criterios de calidad en el diseño del equipo, área o sistema.
- Establecer que sea apropiado para lograr resultados requeridos de forma segura, confiable y robusta.

Adicionalmente es una forma de registrar los conocimientos adquiridos por el equipo de proyecto y el usuario final.

Debe contar con la revisión del equipo/sistema/área definido en el PMV.

Esta calificación se aplicará en equipos/sistemas/áreas/procesos nuevos o modificados y consistirá en contrastar el documento de ingeniería básica o las especificaciones técnicas del equipo / sistema / área / proceso contra:

- Requerimientos de usuarios.
- Métodos de cálculo.

### Requerimientos

- Cualquier necesidad o expectativa de un sistema debe estar detallados y reflejar como se usará el sistema donde estará localizado.
- Punto de partida tanto para la validación, como para la verificación.
- Los requerimientos reflejan las necesidades establecidas o implícitas del cliente.
- El desarrollo de los requerimientos incluye la identificación, análisis y documentación de la información acerca del equipo / sistema / área / proceso y su uso propuesto.

Tabla 54. Aspectos que deben revisarse en la Calificación de Diseño. Autoría propia.

Aspectos a considerar en la CD	
<b>Sistemas de seguridad.</b>	Protección de energía eléctrica almacenada que provoque accidentes. Protección de superficies calientes. Dispositivos de bloqueo. Alarmas.
<b>Aspectos de BPF</b>	De fácil limpieza



<b>Aspectos a considerar en la CD</b>	
<b>Estándares de construcción.</b>	Retención de residuos con filtros. Acabados sanitarios. Soldadura. Arreglos. Servicios. Accesos. Materiales de construcción. Acabados.
<b>Requerimientos de Usuario</b>	Capacidad. Temperatura. Presión. Volumen. Visibilidad. Cualquier requerimiento adicional.

Tabla 55. Instrumentos críticos. Autoría propia.

<b>Listado de instrumentos críticos.</b>	
<b>Sistema eléctrico.</b>	Diagrama de cableado. Distribución de potencia. Motores.
<b>Sistema de Control.</b>	Controlador. Sensores de instrumentación.
<b>Interface Hombre- Máquina.</b>	Pantallas de programación ( <i>displays</i> ). Niveles de acceso. Alarmas.
<b>Aspectos de mantenimiento.</b>	Partes de repuesto. Diagnóstico de fallas. Programa sugerido de mantenimiento.
<b>Documentación de soporte.</b>	Manuales.



La base fundamental de generar un proyecto de inversión es el beneficio obtenido de una inversión en relación con los costes que ésta representa, a esto se le conoce como Retorno de Inversión (*ROI*) y es expresado como un porcentaje, de manera breve, el *ROI* es el resultado de los ingresos menos los gastos dividido por los gastos y multiplicado por 100 por ciento.

Es decir, ¿Cuánto valor añadido genera una inversión en relación con el sacrificio financiero que hay que hacer para que sea rentable? Para ilustrarlo, se comenzará por mostrar los precios de venta al público en el gráfico 5. El Producto 1 se refiere al Acetato de medroxiprogesterona (MPA) (150 mg/1mL) donde el único fabricante es Pfizer con el producto Depo- Provera, el Producto 2 se refiere al Acetato de medroxiprogesterona (MPA) (25 mg-5 mg mg/0.5mL) en el cual los fabricantes son Canot Laboratorios (Cyclofemina), Importadora y Manufacturera Bruluart (Femydrol) y Laboratorios Química Son's (Losovu).

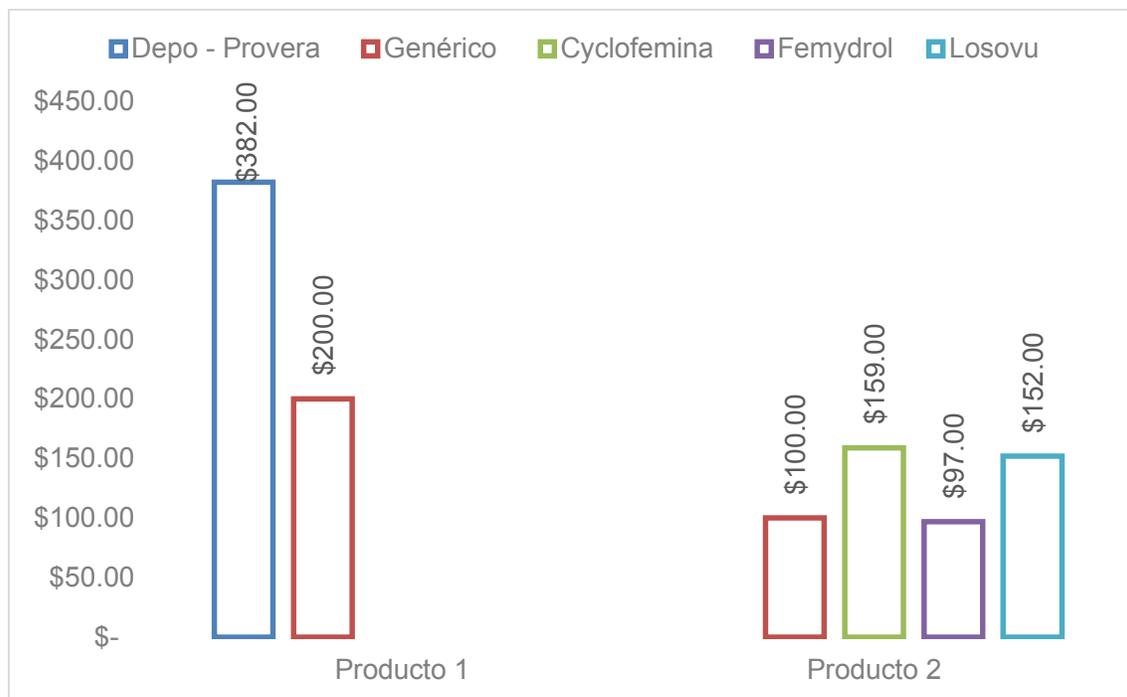


Gráfico 5. Precios de venta al público de productos en el mercado.

También en esta gráfica se visualiza el precio que tendría el producto genérico en el caso para Depro-Provera, el precio oscilaría en \$200.0 de modo que sería 52 por ciento menor al precio del producto de marca, mientras que para el anti



conceptivo el precio fluctuaría en \$100.0 siendo menor en 36 por ciento con respecto a Cyclofemina y Losovu y 3 por ciento mayor con respecto a Femydrol.

Por lo tanto, que para estimar el ROI (*Return of Investment*) se utilizó la fórmula  $ROI = [(Ingresos - Inversión) / Inversión] \cdot 100$ . Además, hay que estimar el precio monetario de jeringas producidas, que representarían los ingresos, pero de éste cantidad sólo el 15 por ciento representa la utilidad, pues entre el 40 al 45 por ciento se cubre los costos de distribución y publicidad (marketing) y finalmente entre el 40 al 45 por ciento representan los gastos del costo de producción.

Lo que en el cuadro 44 se describe son las jeringas producidas de ambos productos a partir del año 2016, esto con el fin de observar en cuanto tiempo se recuperará la inversión, en un proyecto de inversión el tiempo mayor estimado a recuperarlo es a tres años, si el retorno de inversión se recuperará en un tiempo mayor a éste el proyecto no es viable.

Así pues, la siguiente tabla se propuso la fabricación de jeringas a un solo turno, de esta manera se obtuvo el Retorno de inversión (*ROI*) (*Ver tabla 56*) y los valores que se obtuvieron fueron negativos, del mismo modo se calculó la producción a 2 turnos durante un año laboral 257 días, trabajando de lunes a viernes en un turno de 7 horas cada uno, y se observa que la inversión se recupera dentro del primer año de fabricación, sólo distribuyendo a los estados de la republica que comprenden el Bajío, Guadalajara, Edo. Mex. y D.F.

De este modo, a pesar de que se tiene que considerar que no el 100 por ciento del producto se venderá y considerando también la competencia, éste proyecto es realmente viable pues el *ROI* oscila en un porcentaje estimado del 63 al 66 por ciento.

Como ya se mencionó, es evidente que el proyecto es muy viable para desarrollarse, de esta manera se continua con el desarrollo de la Ingeniería conceptual, que corresponde a la primera etapa de un proyecto de ingeniería, en la cual se comprende el problema o la necesidad específica que plantea el usuario y se plantean diferentes alternativas de solución, éstas alternativas se evalúan bajo criterios técnicos, económicos, seguridad y medio ambiente, de ésta manera se opta por la alternativa más conveniente; el desarrollo de la tesis sólo se concibió hasta ésta ingeniería pues en cuanto a lo que respecta de Ingeniería básica se desarrolla



la alternativa seleccionada en la etapa de la ingeniería conceptual a un nivel de precisión que permita obtener una idea muy clara de cómo se visualizará el proyecto, se establecen las dimensiones generales del sistema y la programación de las etapas constructivas así como el cálculo de presupuestos por agregados detalle general, que implica el desglose de una serie de cálculos en los cuales de acuerdo al servicio (energía eléctrica, agua potable, sistema contra incendios, etc, etc.) deberá ser el especialista quién lo desarrolle; por esta razón es que sólo se desarrolló un ejemplo de lo que sería la Ingeniería conceptual del diseño de éste complejo farmacéutico.



Tabla 56. Análisis de Retorno de Inversión (ROI).

2016							
Producto 1:	19,512,369 piezas/ año						
Producto 2:	113,905,859 piezas/ año						
	Producto	Piezas. Fabricadas	Ingreso (MXN)	Utilidad (MXN)	Suma utilidad (MXN)	Inversión (MXN)	ROI %
1 turno	Producto 1:	6,504,123	1,300,824,575.16	195,123,686.27	195,123,686.27	937,925,315.04	- 79.20
	Producto 2:	37,968,620	3,796,861,960.78	569,529,294.12			
2 turnos	Producto 1:	13,008,246	2,601,649,150.33	390,247,372.55	1,529,305,960.78		63.05
	Producto 2:	75,937,239	7,593,723,921.57	1,139,058,588.24			
2017							
Producto 1:	19,583,795 piezas/ año						
Producto 2:	114,473,706 piezas/ año						
	Producto	Piezas. Fabricadas	Ingreso (MXN)	Utilidad	Suma utilidad (MXN)	Inversión (MXN)	ROI %
1 turno	Producto 1:	6,527,932	1,305,586,327.92	195,837,949.19	768,206,478.60	937,925,315.04	-18.10
	Producto 2:	38,157,902	3,815,790,196.08	572,368,529.41			
2 turnos	Producto 1:	13,055,863	2,611,172,655.83	391,675,898.37	1,536,412,957.20		63.81
	Producto 2:	76,315,804	7,631,580,392.16	1,144,737,058.82			
2018							
Producto 1:	20,743,922 piezas/ año						
Producto 2:	114,966,012 piezas/ año						
	Producto	Piezas. Fabricadas	Ingreso (MXN)	Utilidad	Suma utilidad (MXN)	Inversión (MXN)	ROI %
1 turno	Producto 1:	6,914,641	1,382,928,104.58	207,439,215.69	782,269,274.51	937,925,315.04	-16.60
	Producto 2:	38,322,004	3,832,200,392.16	574,830,058.82			
2 turnos	Producto 1:	13,829,281	2,765,856,209.15	414,878,431.37	1,564,538,549.02		66.81
	Producto 2:	76,644,008	7,664,400,784.31	1,149,660,117.65			

**Producto 1:** Acetato de medroxiprogesterona (150 mg/ a mL)

**Producto 2:** Acetato de medroxiprogesterona/ Cipionato de estradiol (25 mg – 5 mg/ 0.5 mL)



## 6.6 Desarrollo del Análisis de Riesgos aplicando como herramienta el Análisis de Modo y Efecto de la Falla.

El análisis de riesgo es una herramienta que mejora la toma de decisiones cuando se presenta un problema relacionado con la calidad, su uso requiere de herramientas de apoyo como el AMEF que una vez realizado correctamente ayudará a determinar las acciones tomadas en caso de presentarse una falla dentro del diseño y construcción de una planta para la fabricación de jeringas pre-llenadas estériles que a su vez asegurará que el producto sea de calidad para el paciente. De este modo, se realizará la evaluación de los riesgos potenciales que se presentan dentro del proceso del diseño y construcción de una planta farmacéutica. Para realizar el AMEF se crearon dos tablas, en las cuales están detallados los criterios de Severidad (S), Ocurrencia (O) y Detectabilidad (D), los valores están designados del número 1 al número 5. (Ver tabla 57); en la segunda tabla se determina el Número Probable de Riesgo (NPR, Ver tabla 58).

Tabla 57. Escalas de Severidad/Ocurrencia/Detectabilidad. Autoría propia.

Valor	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD
1	Baja	Rara vez	Fácil de detectar
3	Media	En ocasiones	Detección ocasional
5	Alta	Frecuentemente	Difícil de detectar

Tabla 58. Escalas de Número Probable de Riesgo (NPR). Autoría propia.

<b>NPR &lt; 9</b>	Nulo / Bajo Riesgo
<b>9 ≥ NPR &lt; 25</b>	Riesgo intermedio / Requiere acciones
<b>NPR ≥ 25</b>	Riesgo alto / Acciones inmediatas



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES

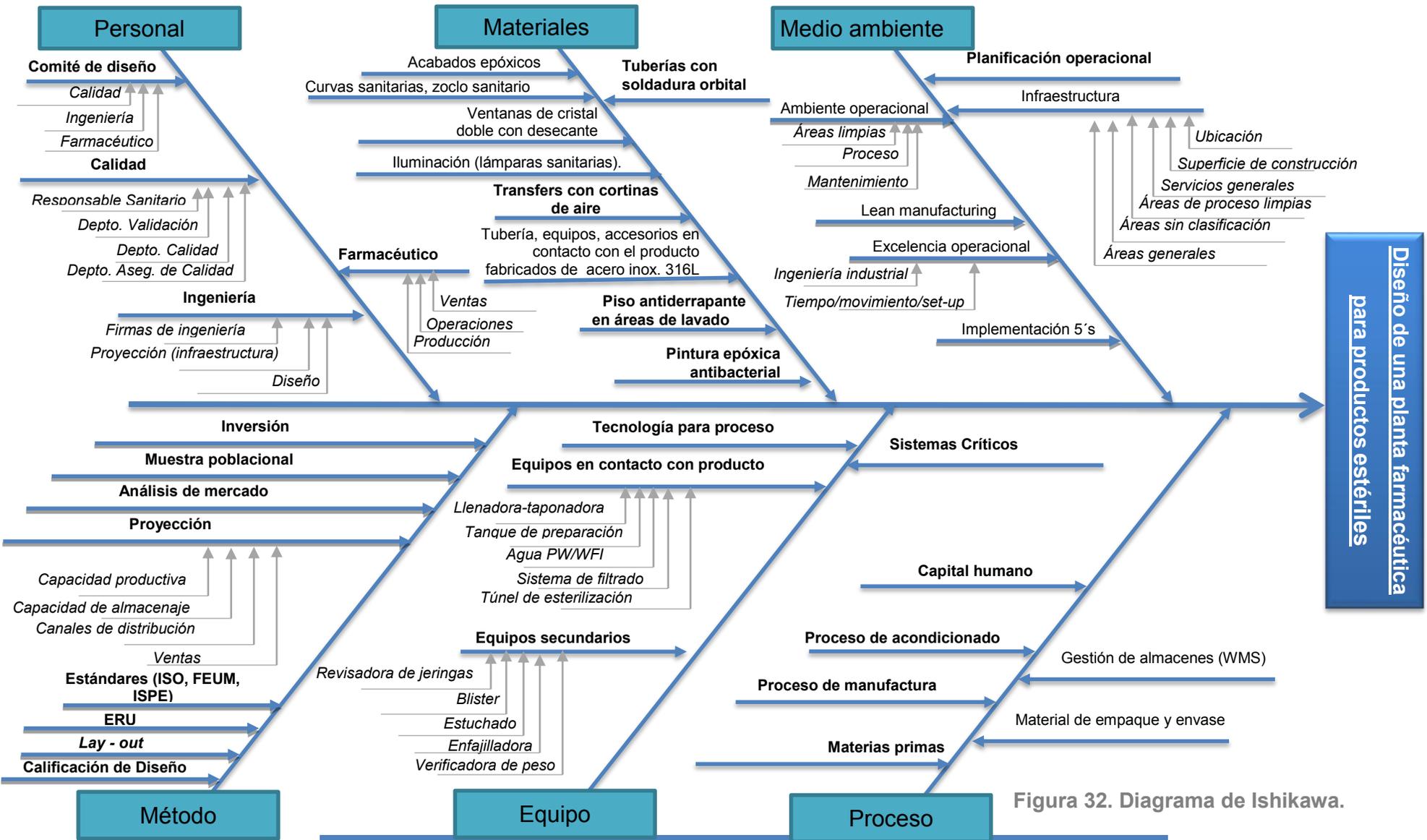


Figura 32. Diagrama de Ishikawa.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



Tabla 59. Matriz de Análisis de Modo y Efecto de la Falla.

FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Comité de diseño	Grupo de personal especializado, encargado de la gestión de recursos y actividades, para el desarrollo de las diferentes ingenierías. Conformado por Calidad (Responsable Sanitario, Depto. Validación, Depto. Calidad, Depto. Aseg. de Calidad),	Las necesidades de cada departamento no son recabadas completamente.	Dentro del ERU no estarán especificadas las necesidades básicas de cada departamento.	Falta de comunicación y coordinación entre personal.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva.
		Coordinación en el flujo de información.	No revisar de manera detallada, o pasar por alto condiciones o elementos importantes de las bases de diseño.	No se establecen tiempos estrictos de entregas de revisión a cada grupo de personal.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	Ingeniería (Firmas de ingeniería, Proyección, Diseño) y Farmacéutico (Ventas, Operaciones, Producción).	Conocimiento de procesos de fabricación.	El presupuesto destinado a estos rubros no será el correctamente estimado.	No determinar capacidades adecuadas para equipos, sistemas críticos, servicios generales.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Elaborar diagrama de flujo del proceso, en el cual describa condiciones de proceso y puntos críticos de control.
Inversión	Cantidad monetaria (USD), que mediante subsidios puede ser otorgada, para el desarrollo o ampliación de un complejo o planta farmacéutica.	No integrar los requisitos estipulados para obtener un subsidio federal.	No obtener a tiempo, de acuerdo con la planificación operacional, el o los recursos destinados a áreas de mayor relevancia.	No determinar a qué área será encaminado dicho subsidio.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	Justificación de cambios de alcance en base a PMI.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		En México no se han terminado hacer los estudios clínicos para poder demostrar seguridad en pacientes humanos.	El tiempo para conceder el registro se extenderá para salir a la venta el producto.	Socio comercial trasnacional, potencial, para entrar a distribuir en el mercado mexicano, sólo ha mostrado estudios de seguridad y eficacia de su país de origen.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	En base a NOM-177-SSA1-2012, establecer primeramente un estudio piloto mediante un diseño replicado para conocer la variabilidad intrasujeto, y después proceder a un estudio completo de bioequivalencia.
Muestra poblacional	Subconjunto extraído de la población, para inferir características de toda la población.	Poco uso de métodos anticonceptivos hormonales.	Bajas ventas, poca rentabilidad.	No establecer una estrategia de marketing adecuada que a través de los agentes de ventas llegue la adecuada información a los médicos.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	5	3	75	Realizar un Control de Cambios por Cambio de alcance, en donde en base a la filosofía a la Gestión de Proyectos apegados a PMI (Project Management Institute) se determina si el proyecto es viable o no lo es.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		Determinar biológicamente las características de la población acorde a la descripción de las condiciones de menopausia y post-menopausia.	Sesgo en la obtención de números que determinen el correcto estimado de la población con ésta característica.	Información inadecuada acerca de los padecimientos.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	En base al estudio piloto mediante un diseño replicado, determinar dichas características en base a los sujetos en estudio.
Análisis de mercado	Recopilación y análisis de información para demostrar la viabilidad comercial de un proyecto.	Estimar cantidad de usuarias de métodos anticonceptivos hormonales.	Las capacidades de equipos de producción, no podrán ser correctamente estimadas.	No lograr determinar la capacidad de manufactura de la planta.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	3	15	Establecer los cálculos de capacidad al 80%.
		No evaluar el porcentaje de mujeres con padecimientos que refieran como tratamiento MPA (150 mg/1 mL).			Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	3	3	3	27	



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
						5	1	1	5	
Proyección	Idear, trazar o proponer un plan para determinar capacidad productiva, capacidad de almacenaje, canales de distribución y ventas.	La capacidad productiva esta sobre limitada.	Cambio en la Planificación de Capacidad Gruesa. Cambio en cotización de equipos.	Inadecuado análisis de mercado.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	En cualquier cálculo de capacidad realizarlo al 80%.
		Capacidad de almacenaje está sobre estimada.			Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	En cualquier cálculo de capacidad realizarlo al 80%.
Estándares, Normas, Guías	Documentos que exponen y explican requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación.	No delimitar cuales son las guías y cuáles son las normas aplicables al propósito del proyecto.	Al no estar claramente definidas dichas guías se podrá generar confusión en la delimitación de estándares y especificaciones.	Desde el ERU no se establece la bibliografía que respalda al proceso y el diseño del complejo farmacéutico.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	El Comité de Diseño en un PNO debe establecer que las normas nacionales son las que se aplicaran, mientras que cualquier otro documento sólo aplica como guía de ayuda.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
ERU	El propósito del documento es describir las Especificaciones de Requerimientos de Usuario para reunir las necesidades de cada área y delimitar cuál es su alcance.	El documento es demasiado robusto en cuanto a información que no es necesaria.	No estarán claras y definidas las necesidades y requerimientos de los usuarios.	Debe elaborarse un PNO en el que estén definidos los puntos a abordar en el ERU.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	3	3	45	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva.
Lay - out	Plano general, que se desarrolla para visualizar de manera general la disposición de las áreas por las que estará conformado una construcción.	No se registran las revisiones y aprobación de cambios en el lay - out.	Generación de no conformidades.	No se siguen las Buenas Prácticas de Documentación.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	3	15	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva.
Calificación de Diseño	Es la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado	Generar exceso de información.	Re-trabajo y tiempo de espera.	Varias pruebas realizadas durante la Puesta en marcha, SAT y FAT, para equipos, pueden tener trazabilidad con la CD.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	En base a un PNO emitido por el Comité de Diseño, generar la información de acuerdo a lo estipulado en dicho PNO.
		Pruebas descritas en el protocolo no	Generación de no conformidades.	No se realizó un adecuado Plan	Revisión de documentación generada, en	5	3	1	15	Revisar la conformidad generada y apegado



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		cumplieron con especificación.		de Puesta en Marcha.	base a PNO's correspondientes					a normatividad hacer el cambio que la generó.
Material de empaque y envase	A los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el medicamento o remedio herbolario, y a los componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa o suministra el medicamento o remedio herbolario y no están en contacto directo con él.	Determinar si las jeringas, caucho y émbolos serán adquiridos estériles.	Generar un procedimiento validado para, dentro del proceso de producción, determinar la integridad de esterilidad.	No se especificó en ERU.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Realizar un análisis de costo/tiempo/capacidad para determinar que ruta es más factible, adquirirlos estériles o esterilizarlos dentro del proceso.
		Jeringas pre-llenadas de vidrio tipo II.	El registro ante COFEPRIS será retornado.	El vidrio tipo II calizo con tratamiento, es utilizado para preparaciones orales, además para productos inyectables que hayan demostrado estabilidad.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Justificar mediante estudios de estabilidad, en base a NOM-073-SSA1-2005, las razones por las cuáles se utiliza éste tipo de vidrio.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		Aguja de mayor calibre.	La aplicación al paciente será dolorosa e incómoda.	Desde el desarrollo del producto no se eligió el adecuado calibre de aguja para que el producto fluya correctamente.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	3	45	Revisar que de acuerdo al tipo de suspensión a administrar y por la vía a administrar el calibre debe ser el adecuado para no causar incomodidad al paciente.
Gestión de almacenes (WMS)	Un sistema de gestión de almacenes (WMS) es una aplicación de software que da soporte a las operaciones diarias de un almacén. Los programas WMS permiten la gestión centralizada de tareas, como el seguimiento de los niveles de inventario y la ubicación de existencias.	Personal que no ha sido capacitado en el uso del sistema.	Generación de No Conformidad en la CO, a futuro, pues no se demuestra que el personal esté capacitado para su uso.	No se realizó capacitación a los operarios.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	Revisar el numeral 5.12.3.4 de la NOM-059-SSA1-2013, para cumplir con las BPF.
		No se ha realizado la Calificación al software.	Se generarán desviaciones, No Conformidades.	Mal planeamiento de Puesta en marcha del sistema.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	Revisar el numeral 5.12.3.3 de la NOM-059-SSA1-2013, para cumplir con las BPF.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Capital humano	Mano de obra capacitada y calificada como factor de producción dependiente no sólo de la cantidad, sino también de la calidad.	Falta capacitación del personal.	No se cuenta con mano de obra capacitada y calificada para el debido desempeño dentro de sus respectivas áreas.	No se genera un plan de capacitación continua.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Establecer planes de capacitación a todo el personal que labora dentro del complejo farmacéutico (vigilancia, cocineros, intendentes, operadores, todos los departamentos).
Proceso de manufactura.	Operaciones unitarias involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.	En base a la capacidad de manufactura del complejo, no se ha determinado las líneas de producción.	Retraso en la selección de tecnología de fabricación.	Comunicación entre el comité de diseño.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Establecer los cálculos de capacidad al 80%.
		No se ha delimitado si el proceso será un proceso aséptico o por esterilización terminal.			Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Determinar la vía de fabricación teniendo como base información de los principios activos, estabilidad, degradación, formulación y de esta manera establecer las necesidades de fabricación.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Proceso de acondicionamiento.	Operaciones involucradas en el procesamiento del producto a granel, para colocarlo en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.	No se especifica en ERU la cantidad de líneas por las que estarán conformado las áreas de acondicionado.	Retraso.	En la Planificación de capacidad gruesa aún no se detalla.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Realizar revisiones periódicas durante la recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva.
		No se ha generado información que determine las características que tendrá el empaque secundario.	Retraso en el registro ante COFEPRIS del producto.	Retraso de flujo de información por parte del proveedor.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	3	1	1	3	En base a la información generada del estudio de estabilidad acelerada, se determinará el tipo de empaque secundario.
Materias primas.	Cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento incluyendo aquellos que no se encuentren	Determinar el tamaño de los principios activos.	El filtro para esterilizar la suspensión, retendrá todo el principio activo.	Durante el desarrollo de la formula no se observó la granulometría de los principios activos.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	3	1	5	15	De acuerdo a los estudios de pre-formulación de ambos productos se determinará el tamaño de partícula, información proporcionada por el



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	presentes en el producto final.									Depto. Inv. Y Desarrollo.
		No se establece el proveedor de las materias primas.	Inconsistencia de calidad en la fabricación.	No se ha generado una calificación de proveedores.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Los estudios de pre-formulación, formulación y estabilidad determinarán los proveedores que principios activos y excipientes.
Sistemas críticos	Sistemas que tienen impacto directo en los procesos y producto.	Determinar número de UMA's y sus respectivas capacidades.	Retraso en la cotización del sistema.	No se calculó la capacidad para determinar los metros cúbicos de aire necesarios por área.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Establecer los cálculos de capacidad al 80%.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		Determinar la tecnología de proceso para generar agua grado inyectable.	Coordinar las capacidades del sistema de agua purificada con el sistema de agua grado inyectable.	Establecer, primeramente, la generación de agua purificada.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisión de las necesidades de la capacidad de generación y tipo de agua purificada a generar.
		Aún no se determina la tecnología para generar vapor limpio.	Retraso en la cotización del sistema.	No se conoce la capacidad a abastecer de vapor limpio hacia equipos de proceso.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisar a que equipos se abastecerá de vapor limpio.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		No se ha fijado la capacidad de producción de agua purificada.	Retraso en la cotización del sistema.	No se conoce el tamaño de lotes de fabricación de ambas suspensiones.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Establecer los cálculos de capacidad al 80%.
		No se ha establecido la calidad de aire comprimido a generar.	No se cumple con requerimientos regulatorios.	La revisión de la norma ISO 8573-1:2010, dará una visión clara de los requerimientos de aire comprimido.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisar la norma ISO 8573:2010, para determinar la calidad de aire comprimido necesaria.
Servicios generales.	Dentro de los cuales están energía eléctrica, agua potable, agua caliente, agua helada, sistema contra incendios, gases especiales.	Falta establecer dentro de ERU las características de cada servicio y la cantidad de sistemas de cada uno de éstos.	Estos servicios abastecen principalmente a los sistemas críticos, debe haber trazabilidad en las capacidades de ambos.	No se ha requerido información a proveedores.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	En Ingeniería Básica deberá establecerse un documento que describa las características de dichos sistemas y servicios.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Tecnología para proceso	Es la selección de equipos de proceso de acuerdo a la capacidad de manufactura, estimada durante la proyección.	No se ha determinado la capacidad de manufactura del complejo farmacéutico.	Falta de cotización de toda la línea de fabricación. Retraso en generación de <i>lay-out</i> .	Aún no se conoce el tipo de proceso de fabricación.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Establecer los cálculos de capacidad al 80%, de esta manera el 20% restante permitirá generar fluctuaciones que no impacten de manera significativa los avances ya generados.
Equipos en contacto con producto.	Equipos en los que las superficies internas en contacto con el producto son construidos en acero inoxidable 304.	Qué utensilios de pesado, sistema de vapor limpio, sistema WIP (Washing in place), los puntos de uso de aire comprimido y el sistema PW/WFI, deberán ser revisados para considerar las partes donde es necesario el uso de acero inox 304.	No se cumple con regulación. Esta en duda la calidad del producto.	Desde el inicio no se visualizaron las condiciones de los equipos en contacto con producto.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Todo equipo, accesorio y/o utensilio en contacto con producto debe cumplir las características de ser Ace. Inox. 316L. Partes Externas 304. Pulido interno 240 ° Grit - 180 ° Grit.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
		Especificar previamente al proveedor de equipos que los siguientes equipos tienen contacto primario con producto: Tanque de preparación, llenadora - taponadora, sistema de filtración estéril, sistemas de transferencia de producto, autoclaves, para que lo considere en la cotización.	Equipos que tiene contacto directo con producto y son construidos en otra tipo de aleación, simplemente no se cumplirá con el requisito regulatorio.	Estos equipos deberán ser construidos en acero inoxidable 304, las partes en contacto con producto, pues de esta manera se asegurará que no se dañará la estabilidad e inocuidad el producto.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Todo equipo, accesorio y/o utensilio en contacto con producto debe cumplir las características de ser Ace. Inox. 316L. Partes Externas 304. Pulido interno 240 ° Grit - 180 ° Grit.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Equipos secundarios.	Equipos construidos en acero inoxidable 316L, los cuales no tiene contacto directo con el producto.	Requerir cotización de equipos como la revisadora de jeringas, blisteadora, estuchadora, enfajilladora, verificadora de peso, deberán ser construidos, en las partes que tiene contacto con producto en su envase primario, en acero inox 316L.	Este tipo de acero tiene buena resistencia a la corrosión en general, buena resistencia (dureza), maleabilidad.	No se estableció la calidad de material de construcción de éste tipo de equipos.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Todo equipo, accesorio y/o utensilio en contacto con producto debe cumplir las características de ser Ace. Inox. 316L. Partes Externas 304. Pulido interno 240 ° Grit - 180 ° Grit.
Acabados epóxicos.	Éste tipo de acabados deben ofrecer seguridad, resistencia y fácil mantenimiento. Están conformados, principalmente, por resina (es el	El producto no adhiere.	Retraso en el programa de construcción pre-establecido. Nuevamente volver a comprar más producto.	Éste tipo de productos en base a resinas cuentan con tiempo limitado de almacenado y sellado en su envase original.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada aplicación.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	y endurecedor (permite la reactividad de las moléculas para formar la malla de pegado en el producto.	La pigmentación no es uniforme.	Evita, a pesar del uso y los rayones que el color no se desvanezca ni se vea rayado.	El personal no realizó adecuadamente el proceso de pigmentación.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	
		Detalle de terminado del piso.	No considerar el uso de un piso antiderrapante, por ejemplo terminado de naranja, pone en constante peligro la integridad del capital humano.	No se consideró éste detalle en el terminado de pisos de las áreas de lavado.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada aplicación.
		No se realizó el sellado del mortero epóxico.	Éste paso evita filtraciones y fisuras. No hay garantía de tener un piso monolítico	No hay supervisión del personal.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada aplicación.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
			de fácil mantenimiento.							
		No dejar el tiempo de secado pre-establecido por el cliente.	Tiempo de espera. Defectos que nuevamente tendrán que volver a repararse.	Condiciones climáticas. Descuido de trabajadores.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada aplicación.
Curvas sanitarias	Acabado redondeado que se da a las aristas de las uniones piso/pared/techo, con curvas en ángulo de 45 grados.	Tipo de piso (concreto).	El tipo de subsuelo determinará la maleabilidad del tipo de piso.	Subsuelo de arcilla.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	1	15	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada ejecución.
		No se consideró el radio de la curva sanitaria.	La curva sanitaria evitará la acumulación de polvo y partículas, así como facilitar la limpieza de las áreas.	Requisito regulatorio.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada ejecución



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Tuberías con soldadura orbital.	La soldadura orbital es un proceso en el cual la unión de piezas se realiza en forma circular. Es un tipo de soldadura TIG (Tungsten Inert Gas), que es realizada por fusión donde se usa un electrodo de tungsteno no consumible y se denomina soldadura orbital, porque se hace girar u "orbitar" el electrodo alrededor del material o producto a ser soldado, este tipo de soldadura es usado para trabajar con tuberías o piezas cilíndricas, es también usado para efectuar procesos de soldado en superficies consideradas "difíciles"	No todas las tuberías cuentan con soldadura orbital.	Una tubería con soldadura orbital elimina la probabilidad de tener orificios por los cuales puedan albergarse microorganismos, garantizando así el libre fluido de cualquier líquido sin riesgo de contaminación.	El comité de diseño no dispuso personal encargado para inspeccionar.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	3	15	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
						5	1	1	5	
Canceles.	Barreras físicas o visuales que separen áreas comunes, teniendo como opción instalarlos de piso a techo de cualquier dimensión, como mamparas a media altura, con paneles, pasos de banda, paneles desmontables y rejillas y estructuras auto-soportables.	No considerar cancelos desmontables, para el paso de equipo.	Visualizar a futuro el posible cambio o compra de nuevos equipos, romper muros generaría un mayor costo.	No se contempló éste requerimiento en Ingeniería básica.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's.
Puertas	Durante la selección de puertas se debe considerar el empaque perimetral, el tipo de paneles, tipo de perfiles, y el sistema de apertura.	No se solicitaron curvas sanitarias en todo el perímetro y esquinas.	Causa de generar No Conformidad en CD.	Contemplar en Ingeniería de Detalle.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.
		Elección de puertas corredizas en áreas limpias.	Deben de tener empaque perimetral, incluyendo el arrastre, que no permita la mezcla de un cuarto a otro.; riel que evite	Considerar un diseño que se ajuste a las necesidades de cada área.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
						5	1	1		
			acumulación de partículas.			5	1	1	5	
		Las puertas abatibles no cuentan con empaques perimetrales en el canto.	Será causa de fugas de aire acondicionado y pérdidas de presión.	Durante la Puesta en marcha no se consideró este detalle.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.
		Uso de perfiles aleación 6063/temple 05.	Las puertas pueden no ser resistentes a la corrosión, al uso diario,	Dejar fuera la consideración de éste detalle.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.
Ventanas de cristal doble con desecante	En ventanas de doble vidrio, los granulos de sílice dentro de la franja perimetral de aluminio absorben la humedad del aire de entrada en el espacio entre ambos paneles. Si no fuera por el desecante de	Ventana que sobre pasa 2.00 m de longitud.	El proveedor debe agregar un atezador de cristal de más de 10 mm de espesor por el ancho de la ventana., para garantizar la transparencia pero sobre todo se pone en riesgo	Sede considerar en Ingeniería de Detalle éste tipo de aspectos.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	sílice, la humedad presente entre los paneles condensaría cuando el vidrio se enfría por debajo de la temperatura de rocío.		seguridad del capital humano.							
Iluminación	Luminario para cuartos limpios para empotrar, generalmente son fabricados en lámina de acero en pintura en polvo poliéster de aplicación electrostática color blanco y curada al	Todas las lámparas deben tener como montaje el sistema de empotrar y sus componentes deberán ser de láminas de acero R.F.	Acumulación de partículas, polvo, etc. Generación de No Conformidad durante CD.	Dentro de ERU no se consideró.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	horno, con 93% de reflectancia; difusor acrílico prismático o cristal claro termotemplado, armado con tornillos de seguridad inoxidables y sellado con cinta equipada con balastro de encendido rápido o instantáneo.	La luminosidad dentro de las áreas sobrepasa el estándar fijado en ERU.	Mayor gasto de energía eléctrica.	Falla de cálculo en Ingeniería de Detalle.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	1	3	15	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.
Transfers con cortinas de aire.	Son barreras de separación críticas entre ambientes de áreas de diferentes niveles de limpieza y entre áreas contaminadas y no contaminadas. Básicamente ayudan a mantener la presurización y direccional de flujos de aire entre áreas	Determinar el tipo de transfer.	El tipo de transfer a diseñar, determinará el uso de éste, pues las cortinas de aire mantienen el transfer negativo con respecto a todas las áreas adyacentes, y todo el aire que se inyecta y que se infiltra es extraído, impidiendo con	No se han determinado los tipos de transfer y en donde estarán situados.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes .	5	1	3	15	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	adyacentes cuando pasa personal o equipamiento entre áreas.		ello la contaminación cruzada.							
Tubería, equipos, accesorios en contacto con el producto fabricados en acero inoxidable 304.	Los aceros inoxidables son aleaciones de hierro con un mínimo de un 10,5% de cromo. Sus características se obtienen mediante la formación de una película adherente e invisible de óxido de cromo. La aleación 304 es un acero inoxidable austenítico de uso general con una estructura cúbica de caras centradas. Es esencialmente no magnético en estado recocido y sólo puede endurecerse en frío. Su bajo contenido en carbono con respecto a la aleación 302 otorga una mejor resistencia	No se estableció el tipo de material de construcción para equipos que tienen contacto con producto.	La NOM-059-SSA1-2013 establece equipos en contacto con producto deben ser construidos en acero inoxidable 304, por tanto durante la CD se generarán No Conformidades, que serán imposibles de cerrar hasta la nueva compra del equipo.	Desconocimiento del requisito.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	a la corrosión en estructuras soldadas.									
Piso antiderrapante en áreas de lavado.	El piso antiderrapante es un recubrimiento epóxico catalizado, exento de solventes y con textura antiderrapante gruesa	Revisar requerimientos donde especifiquen el tipo de acabado del piso.	Un piso que no tenga terminado antiderrapante es una potencial causa de accidentes.	No revisar detalladamente está especificación.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	3	15	Revisión durante el proceso de recabación de necesidades hasta la aprobación definitiva de las ERU's/Ing. Conceptual/Ing. Básica.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Pintura epóxica antibacterial.	Esmalte epóxico antibacterial base agua es un recubrimiento de resina epóxica, catalizado y formulado para combatir la formación de algas, hongos y bacterias.	No se realiza correctamente la aplicación de la pintura.	Para lograr un excelente acabado de la película, la superficie debe estar seca y libre de polvo, grasas, pintura deteriorada y sales de fraguado. Toda superficie previamente pintada debe ser lijada, para promover la adherencia sobre ella.	No hay supervisión.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	1	1	5	Durante la fase de construcción realizar las inspecciones necesarias para asegurar la adecuada ejecución
Ambiente operacional.	Es el conjunto de condiciones, circunstancias que afectan el uso adecuado de las unidades	No establecer las condiciones adecuadas que ayuden a fijar un Sistema 5 S.	Esta práctica de calidad ayudará al mantenimiento integral del complejo farmacéutico.	No visualizar una metodología que encamine la implementación de las 5 S.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	3	45	Establecer un ambiente operacional que tenga como visión implantar un Sistema 5 S.



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Lean manufacturing	Define la forma de mejora y optimización de un sistema de productos focalizándose en identificar y eliminar todo tipo de "desperdicios" (sobreproducción, tiempo de espera, transporte, exceso de procesado, inventario, movimiento, defectos).	No implementar correctamente la filosofía de "Lean Manufacturing".	Se logrará la mejor calidad, con el menor costo y el menor tiempo de entrega.	Desconocimiento de la mejora de procesos.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	3	45	El Comité de Diseño debe proponer una estrategia de trabajo bajo los conceptos, técnicas e implantación de filosofía de "Lean manufacturing".
Just in time	"Just in time" (JIT), literalmente quiere decir "Justo a tiempo". Es una filosofía que define la forma en que debería optimizarse un sistema de producción.	Calidad deficiente.	La ventaja competitiva ganada deriva de la capacidad que adquiere la empresa para entregar al mercado producto solicitado, en un tiempo breve, en la cantidad requerida.	Revisar la mejora de procesos y/o proveedores.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	3	45	El Comité de Diseño debe proponer una estrategia de trabajo bajo los conceptos, técnicas e implantación de filosofía del "Just in time".



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
Excelencia operacional.	Es un enfoque sistemático para lograr un desempeño de clase mundial en la productividad, la calidad y la prestación de servicios y/o productos, pues implica usar la capacidad total de la compañía (procesos, tecnología y talento humano) para implementar estrategias de optimización que garanticen la efectividad de las operaciones, para el éxito de la empresa.	Necesidad de reducir los costos de operación.	Mejorar la efectividad operacional del capital humano y procesos.	No saber controlar la planificación, ejecución y control de la producción.	Revisión de documentación generada, en base a PNO's correspondientes	5	3	3	45	El Comité de diseño debe establecer las bases para alcanzar y mantener un desempeño de producción y calidad a la altura de las más grandes empresas trasnacionales.
Implementación 5 S.	Es una práctica de Calidad ideada en Japón referida al "Mantenimiento	No conocer cómo se implementa un proceso de implantación 5's.	Habrá poco conocimiento sobre cómo	Determinar las causas que originen un problema.	Revisión de documentación generada, en	5	3	3	45	Establecer un ambiente operacional que tenga como visión



ANÁLISIS DE RIESGO EN EL DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES



FUNCION COMPONENTE	DEFINICIÓN	FALLA POTENCIAL	EFECTO DE FALLA	CAUSA DE FALLA	CONTROLES ACTUALES DE DETECCIÓN	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECTABILIDAD	NPR	ACCION RECOMENDADA
	Integral” de la empresa, no sólo de maquinaria, equipo e infraestructura sino del mantenimiento del entorno de trabajo por parte de todo el capital humano.		resolver problemas.		base a PNO’s correspondientes					implantar un Sistema 5 S.



Se desarrolló la metodología de la Gestión de riesgos de calidad para el diseño y construcción de éste complejo farmacéutico, a partir del surgimiento de las guías ICH Q8, Q9 Y Q10 la gestión de riesgo se ha introducido como parte del sistema de gestión de calidad en la industria farmacéutica, que tal como se enuncia en el numeral 6.10.1, de la NOM-059-SSA1-2013, *debe considerarse la aplicación formal y sistemática de la gestión de riesgos con la finalidad de identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, y apoyar a la organización en la toma de decisiones*, de esta manera se generó en primer lugar un diagrama de Ishikawa para visualizar las relaciones múltiples de causa - efecto entre las diversas variables que intervienen en el proceso del diseño de una planta farmacéutica para productos estériles.

Consecuentemente, el diagrama de Ishikawa (*Ver figura 32*), se desarrolló mediante una tormenta de ideas el diagrama de Ishikawa para poder identificar los puntos críticos dentro de los procesos, equipos, personal, medio ambiente, etc. Y así de esta manera priorizar los puntos críticos y posteriormente analizar la severidad, ocurrencia y detectabilidad de cada una de ellas mediante un Análisis de Modo y Efecto de la Falla (AMEF) (*Ver tabla 59*), ésta herramienta fue elegida pues se trata de un método analítico estandarizado para eliminar los riesgos de forma sistemática, es decir, se clasifican ubicándolos dentro de parámetros de severidad, detectabilidad y ocurrencia, y consecuentemente la multiplicación de éstos tres parámetros dictamina el Numero Probable de Riesgo (NPR) que indica si el riesgo es bajo y entonces se puede aceptar dicho riesgo, o por otra parte si el riesgo es intermedio y se requiere tomar acciones a corto y/o mediano plazo para mitigarlo o controlarlo, o definitivamente el riesgo es catalogado como un riesgo alto en donde se deban de tomar acciones inmediatas para mitigarlo o controlarlo (*Ver tablas 57, 58*).

Por consiguiente, el desarrollo de la metodología del análisis de modo y efecto de la falla, *ver tabla 59*, (AMEF o FMEA, Failure Mode and Effects Analysis; en España también se le conoce como Análisis Modal de Fallos y Efectos –AMFE-) para el diseño de éste complejo farmacéutico que permite identificar las fallas potenciales de diseño, o proceso, a partir de un análisis de su probabilidad de ocurrencia, formas de detección y el efecto que lo provocan; estas fallas se jerarquizan y para aquellas que vulneran más el proceso de diseño, o de fabricación, se generan acciones para eliminarlas o reducir el riesgo asociado con las mismas.



Los objetivos principales que se persiguen con la aplicación de esta herramienta son:

- Evitar los costos potenciales que se presentan por fallas que no se identifican hasta un estado avanzado.
- Aumentar la calidad del producto para garantizar la seguridad y eficacia, (AMEF – Proceso).
- Aumentar la cantidad de procesos bajo control.
- Crear procesos que sean entendibles para el personal involucrado.
- Adquirir conocimientos sobre peligros en los procesos.
- Determinar las medidas del control del riesgo.

Uno de los factores críticos para la implementación efectiva del AMEF es el tiempo, en el sentido de que la acción se dé antes del evento de la falla, y no después de la falla; de tal forma que el AMEF cobra más valor si se desarrolla en las etapas tempranas de diseño de instalaciones, producto y/o procesos.

De cualquier forma, en productos y procesos ya operando se debe aplicar el AMEF, ya sea por primera vez o actualizando los análisis hechos con anterioridad, como una forma de identificar el tipo de fallas potenciales y establecer prioridades para actuar sobre estas fallas.

Como resultado del seguimiento de esta metodología y con la finalidad de resumir el AMEF de diseño realizado se muestra el gráfico 6 que ilustra las tendencias de riesgos que fueron evaluadas mediante el Número de prioridad de riesgo (NPR), que como se señaló en el marco teórico es un procedimiento para ayudar a priorizar acciones,  $NPR = Severidad (S) \times Ocurrencia (O) \times Detección (D)$ .

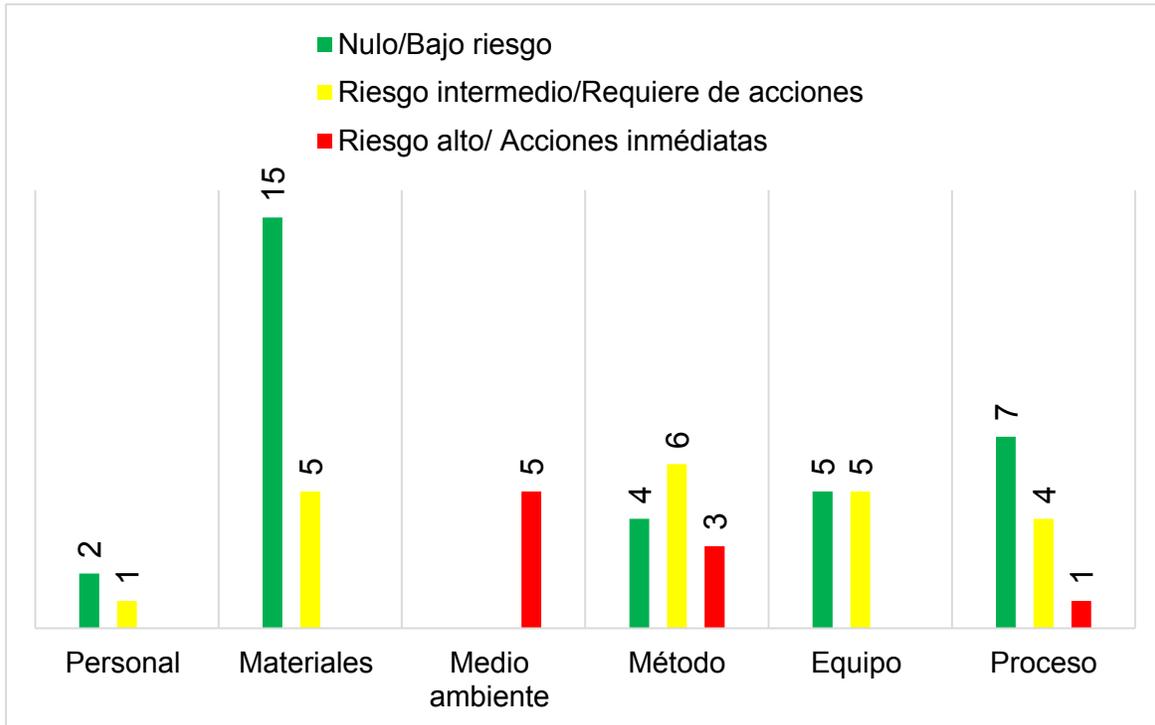


Gráfico 6. Tendencia de resultados del Análisis de Riesgos, utilizando como herramienta estadística el AMEF.

La gráfica 6 muestra que donde existen posibles riesgos, con acciones que deban ejercerse de forma inmediata, se encuentran, sobre todo, en medio ambiente, y en menor escala, método y proceso.

Con respecto al factor medio ambiente, es debido a la implementación de estrategias que deriven en una mejora de la calidad, que implica capacitación de personal, por otra parte el seguimiento de la filosofía “Just in time” y “Lean manufacturing”, que se enfocan, respectivamente, en producir los elementos que se necesitan, en las cantidades que se necesitan, en el momento en que se necesitan, y la eliminación de todos los desperdicios, permitiendo reducir el tiempo entre el fabricación y el envío del producto, mejorando la calidad y reduciendo los costos.

En el factor método los riesgos altos se derivan de la falla en inversión, análisis de mercado y muestra poblacional; y en proceso se deriva de la falla en el uso de material de empaque y envase.



Si bien, el propósito de cualquier acción que se recomienda, para controlar el riesgo o mitigarlo, debe ser las evaluaciones de los riesgos, disminuyendo severidad, ocurrencia y detección, esto implica lo siguiente:

- Reducir severidad (S): sólo la revisión del proceso o el diseño permiten alcanzar reducciones en las evaluaciones de severidad hechas con el AMEF; un cambio en el diseño del producto o el proceso, no implica que se vaya a reducir la severidad. Cualquier cambio en este sentido debe ser revisado para determinar su efecto sobre la funcionalidad del producto o proceso. La máxima efectividad de este enfoque se da cuando se aplica en las etapas iniciales del diseño del proceso. Por ejemplo, la tecnología del proceso, que se debe considerar al inicio del proceso, puede ayudar de manera relevante a reducir la severidad de las fallas.
- Reducir ocurrencia (O): para reducir la ocurrencia de las fallas puede ser necesario revisar el proceso y el diseño. Una reducción en los niveles de ocurrencia puede lograrse eliminando o controlando una o más de las causas del modo de falla mediante la revisión del proceso o del diseño. De particular utilidad, en este caso pueden ser los métodos estadísticos orientando a entender las fuentes de variación del proceso y lograr así una reducción de la ocurrencia de las fallas, además parte fundamental es el conocimiento ganado con esto puede ser de utilidad para identificar controles adecuados.
- Detección (D), por lo general para mejorar los controles de detección se requiere conocimiento y entendimiento de las causas dominantes de la frecuencia de inspección del departamento de calidad no es una acción efectiva y debería utilizarse solo como una medida temporal, mientras se obtiene mayor información para que se puedan implementar acciones permanentes sean preventivas o correctivas.

Por todo lo anterior, el AMEF es un documento vivo que debe ser revisado cuando haya un cambio en el diseño de instalaciones / producto / proceso. Otro elemento a considerar en el mantenimiento de los AMEF es hacer revisiones periódicas, enfocándose a la valoración de ocurrencia y detección. Esto es particularmente necesario donde ha habido cambios en el producto o en el proceso, o mejoras en los controles del proceso. Es importante que los AMEF sean parte de la documentación básica del proceso y que para las principales fallas se tenga un historial y una versión actualizada del AMEF.



## 7. Conclusiones

Se presentó una investigación documental en el cual se mostró de manera teórica la secuencia del desarrollo de las ingenierías para la construcción y puesta en marcha de una planta farmacéutica, en donde se desarrolló un caso teórico del diseño de un complejo farmacéutico para la fabricación de jeringas pre-llenadas estériles; en donde si bien los conocimientos regulatorios y científicos del desarrollo de las áreas de producción que aporta un químico son parte esencial, realmente no serían los suficientes sin un grupo de trabajo completo que incluya ingenieros eléctricos, ingenieros arquitectos y/o arquitectos, ingenieros en control y automatización, ingenieros mecánicos y una serie de disciplinas que involucran el adecuado diseño para el correcto funcionamiento de una planta farmacéutica.

Por otra parte, el giro farmacéutico nacional está pasando por un periodo de transición en el que están fragmentados a nivel global, mantenerse en el mercado y hacer negocios requiere de características únicas, para poder sobrevivir en un mundo altamente competitivo; tomando en cuenta esto las empresas están obligadas a aportar soluciones rápidas a problemas sencillos y repetitivos, adoptando metodologías sencillas que se apoyan en el entendimiento de los procesos, en equipo de trabajo, la toma de datos y en función a estos la toma de decisiones que ayuden a mejorar los procesos de manufactura.

Los beneficios de una exitosa implementación de Gestión de Análisis de Riesgos son varios, ya que la filosofía de la prevención y de la mejora continua ayuda a eliminar las ineficiencias existentes, algunos de los beneficios son los siguientes:

- ⊕ La reducción de costos operativos.
- ⊕ La reducción de tiempo y dinero, al detectar puntos críticos de control, operaciones críticas, controles de proceso y controles de producto terminado.
- ⊕ Proporciona medios para prevenir errores y cualquier no conformidad e implementar acciones preventivas.
- ⊕ Garantiza la más alta calidad de los medicamentos como productos para el paciente.
- ⊕ Trabajo en equipo.
- ⊕ Fomentar el entendimiento y análisis de procesos.



- ⊕ Proporcionar a los clientes productos con cumplimientos de las actuales BPF y BPD al menor costo posible.
- ⊕ Motivar a todo el personal de la organización para que trabaje activamente en la búsqueda de la calidad.
- ⊕ Evitar reprocesos, retrabajos y rechazos.
- ⊕ Evitar quejas, devoluciones relacionadas con la calidad del producto.
- ⊕ Mejorar la productividad y rendimientos.
- ⊕ Mejorar la confiabilidad del proceso de manufactura y reducir la variabilidad del proceso.
- ⊕ Ayuda a seleccionar el diseño óptimo.
- ⊕ Establece prioridades en las oportunidades de mejora.
- ⊕ Predecir potenciales problemas inevitables en el diseño y manufactura e implementar acciones correctivas.
- ⊕ Reducir tiempo en los ciclos de diseño y desarrollo del producto.
- ⊕ Cumplir con las regulación nacional vigente.

El análisis de mercado permitió establecer de manera real los lotes de producción basados en la demanda poblacional, esto se realizó contemplando sólo algunas ciudades de la República Mexicana (Monterrey, Querétaro, León, Toluca, Guadalajara, D.F.) por su poder adquisitivo, la población femenina en México es dos veces mayor que la masculina, basados en el ROI y tomando como base el análisis de mercado, la terapia hormonal es un importante campo a cubrir; pues el elevado costo de éste tipo de terapia es debido a la poca competencia que en ésta existe.

Asimismo, el desarrollo de proyectos de ingeniería desde el establecimiento de Especificaciones de Requerimientos de Usuario, Ingeniería Conceptual, costos de inversión y financiamiento, permite establecer las oportunidades de crecimiento de proyectos de éste tipo, pues para que un proyecto sea económicamente rentable la inversión debe recuperarse en los primeros tres años de ponerlo en marcha.

Finalmente, en éste trabajo se desarrollaron los planos concernientes al diseño de éste complejo farmacéutico, tomando como guía los requerimientos regulatorios de la NOM-059-SSA1-2013, éstos se muestran en la sección de anexos, el desarrollo de los planos: arquitectónico, flujo de personal, materiales, material de empaque y envase, clasificación de áreas, sistema de presiones diferenciales y de equipos de proceso se realizaron con la intención de ilustrar y complementar el desarrollo de éste proyecto de ingeniería.



## 8. Propuestas

- a) Desarrollar la Calificación de Diseño de la proyección del complejo farmacéutico para jeringas pre-llenadas estériles.
- b) Desarrollar el Análisis de Riesgos para el proceso de manufactura de jeringas pre-llenadas estériles.



## 9. Referencias Bibliográficas

1. Agalloco J, Akers J, Madsen R. Aseptic Processing: A review of current industry practice. *Pharmaceutical Technology* 2004:126-150.
2. Bhatia A., et. al. A Basic Design Guide for Clean Room Applications. PDHonline Course M143 (4PHD). Disponible en: <http://www.pdhonline.org/courses/m143/m143content.pdf>
3. Blair J., The Ins and Outs of Prefilled Syringes. *Pharmaceutical & Medical Packaging News*; 11 (5): 40-43. <http://www.pmpnews.com/epublish>
4. Butler SS, Colombo G, Martini A, inventors; Pharmacia & Upjohn Spa, Upjohn Co, assignee. Stabilized steroidal suspension. US Patent WO 2001087262 A2.2001 Nov 21. [Consultado: 18 de Febrero de 2013]. Disponible en: <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0187262A2&KC=A2&FT=D>.
5. Castañeda M., Castañeda P., Ríos A., “ Diseño y Construcción de Plantas Farmacéuticas”, México: Asociación Farmacéutica Mexicana; 10 y 11 de octubre 2012
6. Chaurasia S., et.al. Comprehensive review on aseptic fill/finish manufacturing as per regulatory guidelines. *Journal of Current Pharmaceutical Research*; 5(1):19-27, 2011.
7. Clarke, E. Coverley G. (1986). Clarke’s isolation and identification of drugs: In pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material. 2a ed. The pharmaceutical press. London.
8. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª Ed. México: Secretaría de Salud Pública, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014.
9. European Commission, EudraLex - Volume 4. EU Guidelines to “Good manufacturing practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 1. Manufacture of Sterile Medicinal Products. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm). [recuperado el 14 de julio de 2015].
10. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Uso de métodos anticonceptivos en la última relación sexual por grupo de edad. Mujeres. ENSANUT 2012.



<http://ensanut.insp.mx/doctos/seminario/M0203.pdf> [recuperado el 18 de septiembre de 2015].

11. European Commission, EudraLex - Volume 4. EU Guidelines to “Good manufacturing practice. Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Chapter 1. Pharmaceutical Quality System. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm). [recuperado el 14 de julio de 2015].
12. Gentilesrl.com [Internet]. GENTILE Instalaciones Termomecánicas y Aire Acondicionado Farmacéutico, 2009. Disponible en: <http://www.gentilesrl.com.ar/airemodular.php>
13. Goodman Louis, Gilman Alfred., Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5ª Ed. México: Interamericana; 1978.
14. Guidance for Industry, “Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice”, U.S. Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration, Pharmaceutical CGMPs, August 2003.
15. Haleem R.M., et al. Quality in the pharmaceutical industry – A literature review. Saudi Pharmaceutical Journal (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH Harmonised Tripartite Guideline, Quality Risk Management Q9, Current Step 4 version dated 9 November 2005. <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines>.
17. International Society for Pharmaceutical Engineering, Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities, Volume 3: “Sterile Manufacturing Facilities”, 2<sup>nd</sup> Edition, September 2011.
18. International Society for Pharmaceutical Engineering, Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities, Volume 4: Water and Steams Systems, January 2001.
19. International Society for Pharmaceutical Engineering, Pharmaceutical Engineering Guides for New and Renovated Facilities, Volume 5: Commissioning and Qualification, March 2001.
20. ISO, International Organization of Standarization, 14644 – 4. Cleanrooms and associated controlled enviroments – Part 4: Desing, construction and start – up.



21. ISO, International Organization of Standardization, 8573-1. Compressed air – Part 1: Contaminants and purity classes. 3<sup>th</sup> Ed. 2010.
22. ISO, International Organization of Standardization, 8402. Gestión de la Calidad y Aseguramiento de la Calidad.
23. ISO, International Organization of Standardization, 17511:2003. Productos sanitarios para diagnóstico in vitro. Medición de magnitudes en muestras de origen biológico. Trazabilidad metrológica de los valores asignados a los calibradores y a los materiales de control
24. Kaeser Compresores. Técnica de aire comprimido. Fundamentos, consejos y sugerencias. <http://www.kaeser.com/>
25. Lachman L, Lieberman H, Kanig J, “The theory and practice of industrial pharmacy”, 3er Edición, EUA, Ed. LEA & FEBIGER, 1986.
26. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The theory and Practice of Industrial Pharmacy. En: Avis KE, Akers MJ. 3th Edition. Editorial LEA & FEBIGER. Estados Unidos, 1986. p. 619 – 635.
27. Lazos R., Uso de certificados de calibración, 2002. Notas. México: CENAM. Disponible en: <http://www.cenam.mx/publicaciones/gratuitas/> [recuperado el 24 de septiembre de 2015].
28. Ley General de Salud, Capitulo II, “Distribución de competencias”, 26<sup>a</sup> Ed. México: SISTA S.A. de C.V., 2007.
29. Lieberman H, Lachman L, Avis K, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Vol. 1. Marcel Denker, Inc. 1993:1 – 13.
30. Longworth A., et. al. Developments in the packaging of pre-filled syringes. European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences; 2009, 14(3):35-39.
31. Martín R., García T., La preparación del aire comprimido en la industria farmacéutica. Pharmatech. (8):50-52. Mayo/Junio 2014.
32. Metrología de Materiales. Guía sobre la calificación de equipo de instrumentos analíticos, 2004. México: CENAM. Disponible en: <http://www.cenam.mx/publicaciones/gratuitas/> [recuperado el 24 de septiembre de 2015].
33. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Capítulo 11. Sistemas de agua contra incendios. Gobierno de España. [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/pdfs/11\\_leq.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/agenBiologicos/pdfs/11_leq.pdf).



34. Nema S., Ludwig., Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medications. Volume 2: Facility Design, Sterilization and Processing. Informa Healthcare, USA. 2010.
35. Nieto Domínguez S, (2014). "Impacto de la metrología en la Industria Farmacéutica". Trabajo escrito vía cursos de educación continua. UNAM, Facultad de Química. México.
36. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
37. Norma Oficial Mexicana NOM-249-SSA1-2010, Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación.
38. Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Schem. Annex 20: Quality Risk Management, Implementation of ICH Q9 in the pharmaceutical field an example of methodology from PIC/S. marzo, 2014.  
[http://www.picscheme.org/pdf/65\\_psinf012010exampleofqrmimplementation-copy1.pdf](http://www.picscheme.org/pdf/65_psinf012010exampleofqrmimplementation-copy1.pdf)
39. Proyecciones de la población 2010-2050 (s.f.). Recuperado el día 03 de septiembre de 2015 de <http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones>
40. Reglamento de Insumos para la Salud, Capítulo I, "Disposiciones Comunes", Sección Primera, "Características y condiciones sanitarias", 3 de Febrero 1998.
41. Remington A. "Farmacia" tomo II, 19ª Edición, Buenos Aires, Argentina, Ed. Medica Panamericana, 1999.
42. Remington G. The science and practice of pharmacy. 21<sup>st</sup> Ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2005.
43. Sánchez Machado, Vidal Cárdenas y García Bello: Proyectos de abasto de agua potable y sus implicaciones para ser evaluados, en Contribuciones a las Ciencias Sociales, septiembre 2009, [www.eumed.net/rev/cccss/05/mcb.htm](http://www.eumed.net/rev/cccss/05/mcb.htm).
44. Sarfaraz KN. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing. Formulations Sterile Products. Vol. 6. CRC Press. USA, 2004. P. 3 – 21.
45. Soria R, Martínez M. Generalidades del Análisis de Riesgo. México; Revista enFarma 2012:22,24.
46. Spirax Sarco, Inc. Clean and Pure Steam Systems Biopharmaceutical Industry Technical Reference Guide. 1<sup>st</sup> Ed. 2010.



47. Torres S., et. al. Calidad y su evolución: una revision. Diemens. Empress; 2 (10):100-107, 2012.
48. U.S. Government Printing Office, Code of Federal Regulations, Title 21, Part 211, 514, 314.  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart>
49. Wagner A., Advanced in Prefilled Syringe Technology. Innovations in Pharmaceutical Technology. (24):73-75. 2007.



# Anexo 1

## Plano arquitectónico.



# **Anexo 2**

## **Plano de flujo de personal/ flujo de materiales de envase y empaque.**



# **Anexo 3**

## **Plano de Sistemas de Presión y Sentidos Diferenciales.**



# Anexo 4

## Plano de Clasificación de áreas.

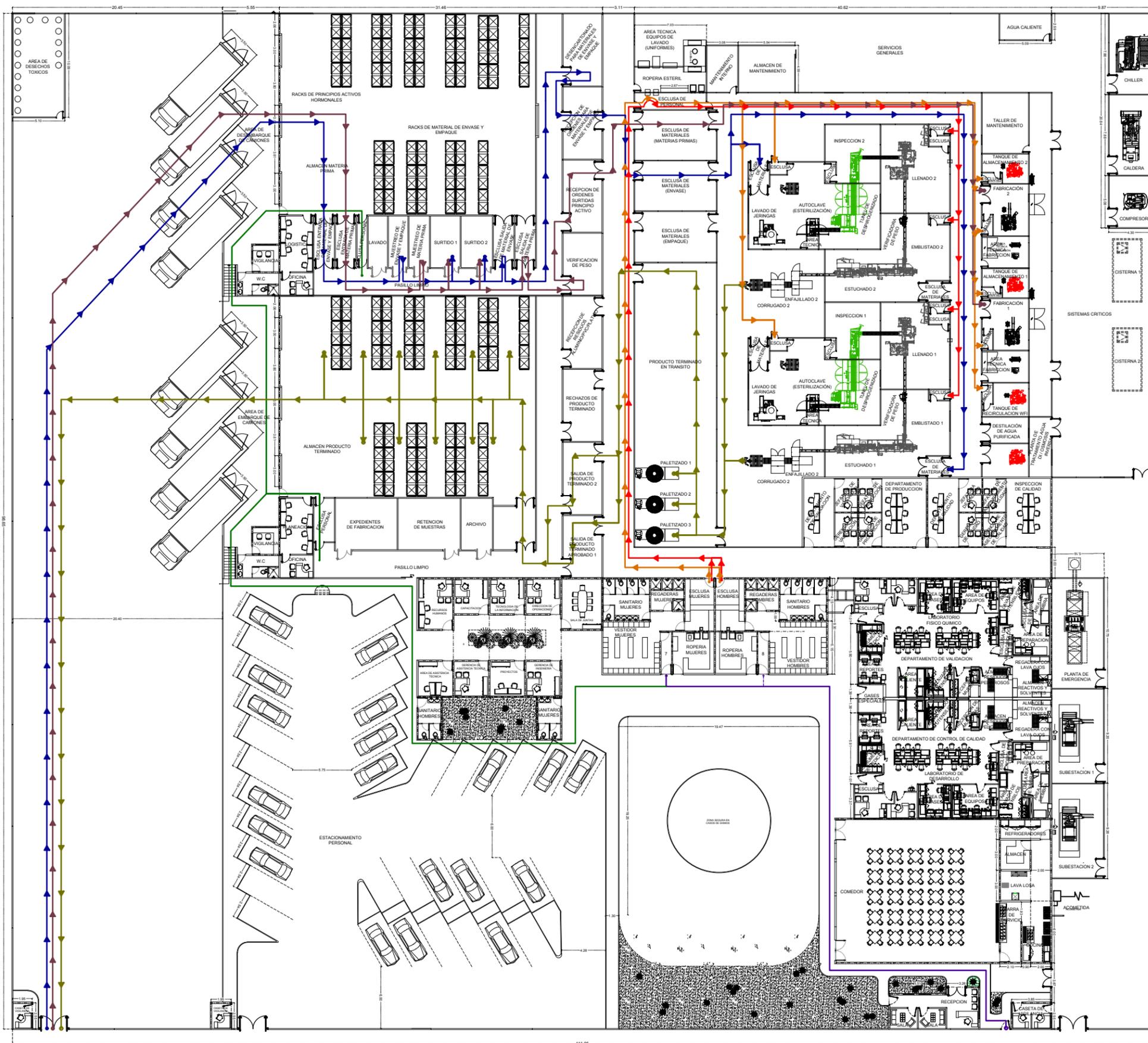




**SOGU Pharmaceutical Lab.**  
Laboratorios S.A. de C.V.

**SIMBOLOGIA:**

- Flujo de personal externo. —
- Flujo de personal de áreas de fabricacion. —
- Flujo de personal de areas de acondicionamiento. —
- Flujo de personal de Ingreso o almacenes. —
- Flujo de material de envase y empaque. —
- Flujo de principio activo/materia prima. —
- Flujo de producto terminado. —



LOCALIZACION: PARQUE INDUSTRIAL QUERÉTARO. (PIQ)

PROYECTO: PLANTA FARMACÉUTICA PARA FABRICACIÓN DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES.

PROPIETARIO: DIANA VÁZQUEZ CHÁVEZ.

PLANO: FLUJO DE PERSONAL y MATERIAL  
CLAVE: **F-02**

FECHA: OCTUBRE/2015

ESCALA: 1:100



SOGU Pharmaceutical Lab.  
Laboratorios S.A. de C.V.

DATOS TECNICOS:

ISO-CLASE 5  
≥ 18 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicado concepto de cascada.

ISO-CLASE 6  
≥ 12 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicado concepto de cascada.

ISO-CLASE 7  
> 10 Pa

ISO-CLASE 8  
> 5 Pa

ISO-CLASE 9  
Presión positiva.

Nota:  
Descripción del flujo de presiones diferenciales.

- Presión positiva (+) con respecto a donde no se generan polvos.
- Presión negativa (-) donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes.

LOCALIZACIÓN: PARQUE INDUSTRIAL QUERÉTARO. (PIQ)

PROYECTO: PLANTA FARMACÉUTICA PARA FABRICACIÓN DE JERINGAS PRE-LLENADAS ESTÉRILES.

PROPIETARIO: DIANA VÁZQUEZ CHÁVEZ.

PLANO: SISTEMA DE PRESION Y SENTIDOS DIFERENCIALES

FECHA: OCTUBRE/2015

ESCALA: 1:100

CLAVE:

S-03



