

300627
19
ZED

UNIVERSIDAD LA SALLE
ESCUELA DE QUÍMICA
INCORPORADA A LA U.N.A.M.



"PROPUESTA DE REMODELACIÓN DE UN ÁREA
ASÉPTICA PARA CUMPLIR CON REQUERIMIENTOS
DE LA SECRETARÍA DE SALUD Y FOOD
AND DRUG ADMINISTRATION"

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
PRESENTA:

MARGARITA DEL CARMEN GUTIÉRREZ GARCÍA

DIRECTOR: QFB JOAQUÍN GONZÁLEZ ROBLEDO

MÉXICO, D.F.

Angelina Ponce de Leon

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A Dios

*Qui me ha concedido la
oportunidad de vivir infundiendo en
mi alma devoción y fe.*

A mi hermano

*Sociedad amable que me ha hecho
comprender otros puntos de vista.
Cariño y apoyo deferentes.*

Al Equipo Lilly:

*Antonio Puga, Silvia Rodríguez,
Haymín Vázquez, Tere Villanueva,
Socorro Navarro, Manuel
Santiago, Luis Miguel González,
J. Ignacio Corujo.
Gracias por su apoyo.*

A mi Madre

*Modelo de fidelidad, trabajo,
honestidad y carácter que me ha
enseñado a amar todo lo que hago.*

Paciencia cariñosa:

*Exigencia y respeto inalterables
depositario de mi amor
razón de incomparables alegrías
oportuna inspiración.*

En especial a mis amigos de carrera:

*Lorena, Erika, Cecilia,
Rosina, Ma. Luisa, Georgina,
Larissa, Anabel, Sonia M.,
Adriana B., Karen R.,
Alejandro A., Alejandro V,
Sandino, Juan José, con quienes
compartí momentos inolvidables.*

A mi Padre

*Inspirador de mis primeras
cuestionamientos y cómplice en
etapas memorables. Te adoro y te
sigo extrañando.*

Con cariño a mi Director de

*Teoría y Asesorías, con cuya
supervisión y consejo he podido
concluir este proyecto. Gracias por
su constante interés y disposición.*

A mi Consejo:

*Vannia, Alma, Blanca, Verónica,
Enrique, Francisco H., Francisco
G., Guillermo, Gerardo, Gerardo
G., Indalecio, Andrés, Hiroshi y
Alonso, quienes me enseñaron
nuevos horizontes.*

Cariñosamente, a mis profesores de carrera:

*Joaquín González
Martha Mustre
José Luis Nbarnea
Angelina Ochoa
Carlos Martínez
Ohannes Bulbulian
Jorge García
Miguel Ortega
Gabriel Cuevas
Mariano Ramírez
Enrique Calderón
José Antonio García
José Domingo Míndez
Arnulfo Romero
Ricardo Contreras
Araceli Sánchez
Guadalupe Solís
Gerardo Múgica
Ma. Teresa Estrada
Araceli Corral
Beatriz Morales
Rebeca O'Reilly
Blanca Contreras
Eliás García
Leticia Linares
Guadalupe Morales
Andrés Ramírez*

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
OBJETIVOS	<i>i</i>
INTRODUCCIÓN	<i>ii</i>
I. GENERALIDADES SOBRE PRODUCTOS INYECTABLES	
1.1 Antecedentes Históricos	1
1.2 Definición y características	3
1.3 Mecanismo de acción	5
1.4 Esterilidad	6
1.5 Métodos de esterilización y despirogenización	8
II. REGLAMENTACIÓN	
II.1 Secretaría de Salud (SS)	13
II.2 Food and Drug Administration (FDA)	17
II.3 Comisión de las Comunidades Europeas (CEE)	20
III. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE UN ÁREA ASEPTICA	
III.1 Muros, pisos, techos, recubrimientos	24
III.2 Aire	25
III.3 Presiones Diferenciales	27
III.4 Clasificación de áreas	28
III.5 Precámaras (esclusas)	29
III.6 Disposición en línea para fabricación	30
III.7 Sistemas críticos de un área aséptica	30
III.8 Sanitización	33
IV. EQUIPO	
IV.1 Unidades Manejadoras de Aire	38
IV.2 Autoclaves	38
IV.3 Hornos	42
IV.4 Lavadoras de Viales y Ampolletas	43
IV.5 Máquinas llenadoras, taponadoras y engargoladoras	45
IV.6 Sistemas de control de presión y temperatura	46
IV.7 Limpieza <i>in situ</i> , Esterilización <i>in situ</i>	47
IV.8 Soplado/Llenado/Sellado	49
IV.9 Barreras Absolutas	52
IV.10 Sistemas para Evaluar la Integridad	53

ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
V. PERSONAL	
V.1 Descripción de puesto	54
V.2 Vestimenta, calzado	56
V.3 Entrenamiento	58
V.4 Flujo de personal	60
VI. PROPUESTA DE REMODELACION	
VI.1 Definición	64
Demarcación de las condiciones actuales del área	64
Estudio de las necesidades y justificación de la remodelación	65
Especificaciones	69
Estrategia (Plan de Trabajo)	72
Estrategia de inventario	74
Actualización de Procedimientos	75
VI.2 Puesta en Práctica	76
Elección de equipo	76
Elección de constructora	78
Firma de Contrato	79
Diseño preliminar y revisión por parte de Casa Matriz	80
Diseño detallado y aprobación del proyecto	82
Compra de equipo	84
Construcción	85
VI.3 Seguimiento	87
Supervisión de la ejecución	87
Instalación de equipos	89
Calificación de áreas y equipos	90
Validación de procesos	92
Entrenamiento del personal	95
VI.4 Conclusión	97
Entrega del área	97
Detalles administrativos	98
Evaluación de experiencia	99
VII. CONCLUSIONES	100
VIII. BIBLIOGRAFIA	102
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	103
GLOSARIO	104

OBJETIVOS

Los objetivos que se persiguieron durante la elaboración de la presente tesis fueron:

- ⊗ Investigar las regulaciones existentes respecto a la tecnología de cuartos asépticos (clean-rooms) para nuestro país, Estados Unidos y Europa.
- ⊗ Hacer una recopilación de los requerimientos de características físicas, equipo y personal deseables en un área aséptica para poder justificar la necesidad de una remodelación.
- ⊗ Presentar una propuesta de remodelación de un área de fabricación de inyectables que cumpla con los lineamientos que exige la Secretaría de Salud y la Food and Drug Administration (FDA)

INTRODUCCIÓN

La forma farmacéutica inyectable ha incrementado su presencia en el mercado debido principalmente a su rapidez y precisión de acción comparada con otras presentaciones de medicamentos.

Es precisamente debido a ese auge que las compañías farmacéuticas deben evaluar continuamente sus áreas de fabricación y llenado de soluciones inyectables en busca de detalles o procesos susceptibles de corrección y mejora, ya que la calidad de estos productos debe estar totalmente garantizada.

Algunos argumentos que pueden servir de base para que una compañía farmacéutica emprenda una remodelación son:

- Los cambios en regulaciones vigentes por parte de las autoridades correspondientes, que se van adaptando a las necesidades de la industria.
- Las innovaciones tecnológicas, que disminuyen tiempos estándar de producción y aumentan el volumen final producido.
- El *status* que posee la industria en el ramo farmacéutico, que la obliga a estar a la vanguardia en procesos para mantener su lugar o mejorarlo.

En el caso de determinarse que es necesario realizar una remodelación, ésta debe efectuarse optimizando recursos, siguiendo una secuencia lógica que asegure el cumplimiento de los objetivos propuestos inicialmente en el menor tiempo y con los mejores resultados.

INTRODUCCIÓN

En el primer capítulo se hace una reseña sobre los antecedentes históricos de los productos inyectables, se detalla su mecanismo de acción y características principales. También se da la definición de esterilidad; condición inherente a estos productos y se citan algunos métodos, tanto físicos como químicos, para alcanzarla .

En el segundo capítulo se presentan los aspectos sobresalientes que propone la Secretaría de Salud, la Food and Drug Administration y la Comisión de las Comunidades Europeas respecto a las áreas de inyectables.

El área donde se fabrican los productos parenterales debe poseer ciertas características especiales. El tercer capítulo hace referencia a las instalaciones, aire, humedad, temperatura, movimiento de personal y servicios de los que debe estar provista un área de este tipo para evitar que el producto se contamine y sea manejado siempre en condiciones asépticas.

El cuarto y quinto capítulos resumen las expectativas idóneas en lo que respecta a la importancia de contar con equipo calificado y personal capacitado en todas las operaciones que se desarrollen en el área, pues para asegurar un producto inyectable estéril y con la potencia adecuada, no bastan los acabados asépticos y la tecnología de punta.

En el sexto capítulo se han desglosado las fases en las cuales se puede dividir el proyecto de remodelación y los principales puntos que se deben considerar. Se propone un cronograma de actividades y se enumeran los aspectos más sobresalientes para la planeación de todos los eventos que involucra la misma.

C
A
P
Í
T
U
L
O
I

Capítulo I. GENERALIDADES SOBRE PRODUCTOS INYECTABLES

I.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Las inyecciones como forma farmacéutica se desarrollaron a partir de observaciones preliminares como la mordedura de la víbora y el empleo de flechas envenenadas. Algunos otros precursores fueron:

1656 Cristobal Wren inyecta drogas a un perro usando una pluma de ganso aplicada a una vejiga.

1665 Richard Lower efectúa el primer intento de transfusión sanguínea de animal a animal. Es hasta 1818 en que Blutell lo intenta de hombre a hombre con fatídicos resultados.

1689 Miguel Etmüller da a conocer una técnica para administrar medicamentos en las venas.

1809 Francois Magendie hace preparaciones similares a las flechas envenenadas con cierto extracto y las aplica en perros. El principio activo inyectado era la estrocnina. Cabe mencionar que en las primeras décadas del siglo XIX se produce el aislamiento por primera vez de varias drogas: morfina, atropina, estrocnina. Las flechas con *curare* de los indios sudamericanos fueron un antecedente valioso.

1831 Tomás Latta utiliza solución de cloruro de sodio con éxito para tratar una diarrea colérica.

1836 G. V. Lafargue aplica morfina bajo la piel usando lancetas angulares que retira después de algunos segundos. Sin embargo la considera como aplicación local.

1850 Claude Bernard inyecta por primera vez en animales: azúcar, clara de huevo y leche.

- 1853** Carlos Gabriel Pravaz inyecta coagulantes químicos en los vasos de animales de laboratorio por medio de una jeringa rudimentaria.
- 1855** Wood publica su: "Nuevo Método para el tratamiento de la neuralgia por aplicación directa de opiáceos en los puntos dolorosos", siendo el pionero en la inyección de morfina por vía hipodérmica para inducir la analgesia local.
- 1858** Se empiezan a usar agujas más finas para disminuir el daño a los tejidos. El procedimiento se difunde por Alemania e Italia.
- 1867** Joseph Lister presenta su primer trabajo sobre antisepsia quirúrgica y se piensa que la contaminación microbiana puede ser la causa de la supuración de las heridas. Los trabajos de Pasteur indicaron la necesidad de una preparación estéril, lo mismo que una aplicación con técnica aséptica.
- 1881** Koch tuvo la idea de la esterilización por aire caliente y vapor.
- 1883** Hayem propone el uso de soluciones en gran volumen para reponer líquido perdido (sangre, plasma, vómito, diarrea).
- 1884** Chamberlain presenta por primera vez el filtro bacteriológico y Limousin sugiere la distribución en ampollas y la esterilización por calor, surgiendo el primer envase para inyectables.
- 1914** Henriques y Anderson utilizan proteínas hidrolizadas por vía endovenosa.
- 1915** Murlin y Riche realizan los primeros intentos de administración de grasas a animales.

1918 Durante la Primera Guerra Mundial se empleó el paraldehído como anestésico intravenoso y se realizaron experimentos con dilatadores.

1920 Yamakawa aplica por vez primera una emulsión grasa por vía endovenosa.

1937 La identificación de los aminoácidos esenciales para el crecimiento de la rata lleva a W. C. Rose a la preparación de hidrolizados de proteínas para administración en seres humanos por vía endovenosa.

1940-? Los avances en el aislamiento, purificación y síntesis de hormonas (Insulina, Factor de crecimiento), vitaminas, enzimas y factores intrínsecos, permiten su administración por esta vía¹.

I.2 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido, destinados a la administración parenteral, es decir, debajo o a través de una o más capas de piel o mucosas. Existe una modalidad conocida como "implantación", que consiste en la colocación de pequeños gránulos o *pellets* bajo la piel mediante una pequeña intervención quirúrgica².

¹ Helman, J. "Farmacotecnia Teórica y Práctica", Cuarta Edición, Tomo IV, Editorial C.E.C.S.A., Argentina, 1984, pp 1299-1301.

² Lachman, L., et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Third Edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, pp 628.

Las modalidades de aplicación son:

- **Intradérmica**, se usa para pruebas de sensibilidad pues hay poca absorción en la zona que resulta afectada. La jeringa se inserta debajo de la piel con mínima cantidad de alérgeno.
- **Subcutánea**, se usa también en pruebas de sensibilidad, viéndose afectado hasta el tejido blanco bajo la piel. Es de fácil aplicación, pero la reacción tisular reduce la absorción.
- **Intramuscular**, ofrece gran facilidad de aplicación, sin embargo, los volúmenes a administrar deben de ser reducidos, ya que volúmenes grandes producen abscesos, necrosis y dolor.
- **Endovenosa**, se reserva para casos de urgencia en que se desea alcanzar con rapidez niveles plasmáticos altos y cuando se trata de soluciones irritantes como cloruro de calcio. Presenta como ventaja la posibilidad de inyectar grandes volúmenes sin mayores problemas, sin embargo puede producir reacciones adversas inmediatas irreversibles, pues una vez aplicada la inyección, no puede frenarse su efecto. Se emplean principalmente soluciones acuosas debido al peligro de bloqueo de capilares cerebrales, en suspensiones debe tenerse estricto control del tamaño de partícula de fármaco.
- **Intracardiaca**, se usa en casos de extrema urgencia realizando una punción directamente sobre el músculo cardíaco.
- **Intrarraquídea**, se emplea en casos excepcionales (parto) para lograr efectos inmediatos de anestesia, principalmente. Se inyectan directamente en la médula espinal productos de pureza elevada para evitar daño a los tejidos.
- **Intraperitoneal**, se usa para diálisis peritoneal; como ruta de administración de fármacos casi no se emplea debido a la posibilidad de herir una víscera.

Como desventaja se presenta también el posible desarrollo de tromboflebitis, secreción purulenta, abscesos en vena o en tejidos adyacentes o hasta septicemia debido a presencia de contaminación. Es común la infección de catéteres en pacientes post-operatorios y como resultado del efecto irritante sobre la parte interna de la vena se puede producir esclerosis. La inyección rápida de volúmenes grandes presenta efectos desfavorables sobre el flujo sanguíneo y el corazón (hipertensión, accidente vascular cerebral, diuresis), consecuencia de la hipervolemia³.

³ Voel, D. & Voel, J. G., "Biochemistry", Estados Unidos de América, John Wiley & Sons, Inc., 1990, pp.308-311.

1.3 MECANISMO DE ACCIÓN

La administración endovenosa elimina todo el problema de la absorción puesto que el fármaco es introducido directamente en el medio circulante. La administración intramuscular y la administración subcutánea se emplean con frecuencia cuando se desea una respuesta rápida y la vía endovenosa se considera peligrosa. La absorción es más rápida en una masa muscular que en tejido subcutáneo. Debido a que el tejido muscular está más vascularizado que el subcutáneo, existe mayor superficie potencial de absorción; por otro lado, el tejido celular subcutáneo es rico en tejido conjuntivo y el fármaco se debe difundir a través de éste, antes de llegar a la red capilar.

Una vez en el torrente sanguíneo, la mayoría de las moléculas medicamentosas se fijan a proteínas plasmáticas. La naturaleza de la unión es distinta según los principios activos: uniones electrostáticas para moléculas ionizadas, uniones por puente de hidrógeno o fuerzas de Van Der Waals para moléculas no ionizadas. Entre la molécula y la proteína pueden existir uno o varios tipos de uniones.

La albúmina es la proteína plasmática principal (40 g/l). Posee un número considerable de sitios de unión y una gran cantidad de sustancias pueden fijarse a ella, particularmente los aniones (ácido acetilsalicílico, sulfamidas, etc). Las globulinas tienen un papel menos importante, intervienen sobre todo a concentraciones elevadas, aunque ciertas sustancias como los esteroides tienen afinidad selectiva por ellas⁴.

⁴ Aïache, J.M., "Biofarmacia", París, Francia, Coedición de Technique et documentation y Editorial El Manual Moderno, 1983, pp. 34-36.

Existe un equilibrio reversible entre la forma libre y la forma ligada que constituye una forma de almacenamiento plasmático. De la cantidad libre dependerá la difusión del principio activo fuera del medio circulante. La forma libre es la única que se puede fijar en los receptores farmacológicos y ejercer un efecto del que dependa la eficacia clínica de la molécula: la interpretación de la eficacia de un fármaco en función de su "nivel plasmático" debe tener en cuenta la unión plasmática. La forma ligada es inactiva, pero sólo temporalmente, pues a medida que la forma libre se metaboliza y/o elimina, la forma ligada se libera a la forma libre: la unión plasmática modula el efecto farmacológico prolongando la duración y disminuyendo la intensidad del efecto inicial.

Se concibe la repercusión de la unión plasmática sobre el esquema terapéutico: el efecto farmacológico sólo depende de la forma libre. Interesa por tanto, en presencia de una sustancia con una fuerte unión plasmática, saturar primeramente los lugares de unión dando una dosis de choque y a continuación asegurar una dosis de mantenimiento correspondiente a la pérdida cotidiana de fármaco.

1.4 ESTERILIDAD

Se define la esterilidad como la condición de destrucción o eliminación total de microorganismos viables. Este concepto tiene como connotación la duda de si al finalizar un proceso de esterilización el producto quedó realmente estéril, es decir, si el proceso fue absoluto. La probabilidad de éxito se predice en base a la velocidad de muerte microbiana (proyección cinética)⁵.

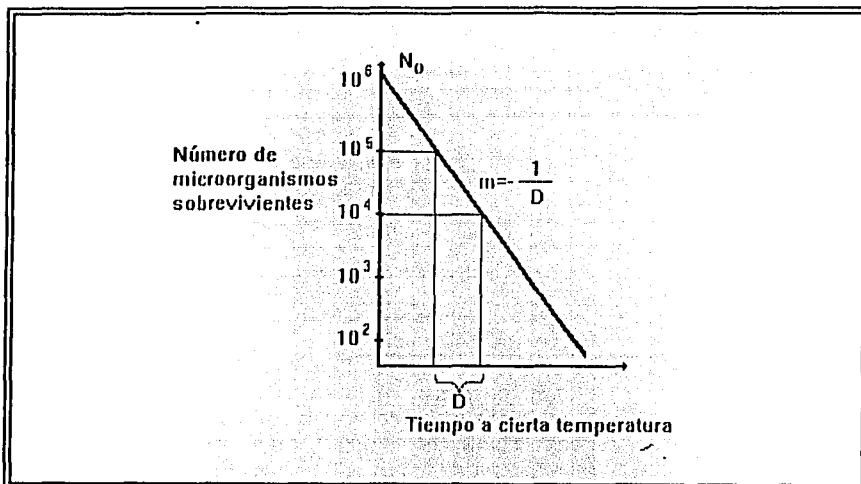
⁵ Lachman, L., et al, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Third Edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, pp. 619.

El sentido absoluto de la esterilidad no puede ser demostrado, pero puede hacerse una aproximación del éxito obtenido. Debe tenerse una probabilidad de que se presente contaminación microbiana no mayor a una en un millón para métodos favorables.

En la tabla 1.1 se citan los términos empleados con mayor frecuencia en Cinética de Muerte Microbiana.

Símbolo	Término	Definición
No	Bioburden	Población de microorganismos vivos por unidad definida, superficie o sistema.
D	Valor D	Es el tiempo (de calentamiento o exposición química) o la dosis (de radiación) requerida para reducir la población microbiana un punto decimal (una unidad logarítmica). Se calcula gráficamente (Fig. 1:1) o mediante la ecuación: $D = \frac{U}{\log N_0 - \log N_u}$ Donde: U=Tiempo o dosis de exposición bajo ciertas condiciones N ₀ = Población microbiana inicial N _u = Población después de exposición U
Z	Resistencia	Número de grados (Celsius o Fahrenheit) requeridos para reducir 1 unidad logarítmica el tiempo o dosis requerida para disminuir la población microbiana en un punto decimal (una unidad logarítmica del valor D). $Z = \frac{T_1 - T_2}{\log D_2 - \log D_1}$
F ₀	Tiempo equivalente del proceso de esterilización	Es el tiempo equivalente a una temperatura de 121°C para una unidad de producto calculado empleando el valor específico de resistencia (Z).
Nu	Probabilidad de no-esterilidad	Es el número de unidades no estériles por lote del número teórico o extrapolado de microorganismos vivos por unidad, definida después de haberlos sometido a un calentamiento por tiempo U a una temperatura T. $Nu = \text{anti log} \left(\log N_0 - \frac{U}{D} \right)$

Fuente: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*.
 Tabla 1.1. Términos de uso frecuente en Cinética Microbiana



Fuente: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*.

Fig. 1.1. Representación Gráfica semilogarítmica de la incidencia de muerte microbiana

I.5 MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN Y DESPIROGENIZACIÓN

Los métodos de esterilización se dividen en dos grandes grupos:

I. Métodos Físicos

A. Métodos Térmicos:

- a. Calor Seco
- b. Calor Húmedo

B. Métodos no Térmicos:

- a. Luz Ultravioleta
- b. Radiaciones Ionizantes
- c. Filtración

II. Métodos Químicos

A. Esterilización por Gas

I. Métodos Físicos

A. Métodos Térmicos.

La efectividad letal del calor en los microorganismos depende de la temperatura del mismo, el tiempo de exposición y la humedad presente. En el rango de temperaturas de esterilización, el tiempo requerido para producir un efecto letal es inversamente proporcional a la temperatura empleada y ésta a su vez se relaciona también inversamente con la humedad presente. Los microorganismos mueren debido a la coagulación de sus proteínas. La experiencia demuestra que la esterilización por estos métodos debe realizarse a las temperaturas más bajas posibles en presencia de humedad.

Los métodos térmicos se dividen en:

a. Calor Seco.

Se usa este método de esterilización para sustancias que resisten temperaturas por encima de 140°C. Por lo regular es suficiente con una exposición de dos horas a 180°C ó 45 minutos a 260°C para matar esporas y formas vegetativas de todos los microorganismos. Normalmente el ciclo incluye una fase de ascenso de temperatura en la cámara antes de iniciar el conteo, la fase de esterilización propiamente dicha y un lapso de enfriamiento hasta la temperatura ambiente⁶.

⁶ *op. cit* pp. 623-624.

b. Calor Húmedo.

El calor húmedo es más efectivo que el seco para esterilización térmica, sin embargo debe recordarse que los ciclos normales de humedad no destruyen los residuos bacterianos de naturaleza lipopolisacárida (pirógenos). El calor húmedo causa la coagulación de las proteínas celulares a una temperatura mucho más baja que el calor seco, debido a que la capacidad térmica del vapor es mucho mayor que la del aire caliente. En el punto de condensación, el vapor libera una energía igual a su calor de vaporización (524 calorías por gramo a 121°C), contrastando con 1 caloría por gramo de aire por cada grado centígrado que libera el aire seco. Como consecuencia, los objetos son calentados en menor tiempo. Cuando se emplea vapor a presión, se provee un cambio más rápido de temperatura con vapor saturado caliente que se aplica al objeto que será calentado. Los ciclos, por lo regular, constan de exposiciones de 20 minutos a 15 libras de presión y a una temperatura de 121 °C, pudiendo variar dependiendo del tamaño del envase que se introduce⁷.

B. Métodos no Térmicos. En estos métodos no se emplea el calor como agente esterilizante, sino luz ultravioleta, filtración y aplicación de gases:

Luz Ultravioleta.

La luz ultravioleta se emplea frecuentemente como auxiliar en la reducción de contaminación microbiana en superficies que se ven involucradas en procesos asépticos. La luz es emitida por lámparas de mercurio gaseoso que emiten casi exclusivamente luz a una longitud de onda de 2537 Angstroms. La luz viaja en línea recta, su intensidad se reduce proporcionalmente con el cuadrado de la distancia que viaja y penetra pobre y selectivamente los materiales en contacto. Penetra bien por el aire limpio, pero su acción germicida se limita a superficies expuestas. Al pasar a través de la materia, se libera energía de los orbitales electrónicos de los átomos involucrados, la energía absorbida causa un estado energizado que altera su reactividad, al ocurrir esto a nivel de ácidos nucleicos celulares, el microorganismo muere o es incapaz de

⁷ *Op cit.* pp. 625-628.

reproducirse. Sin embargo, los microorganismos son capaces de restablecerse después de haber recibido dosis de luz ultravioleta, por lo que se emplea como interfaz para esterilización posterior⁸.

b. Radiaciones ionizantes

Son emisiones de alta energía que se obtienen de isótopos radioactivos como cobalto-60 (rayos gamma) o de aceleradores de electrones (rayos catódicos, rayos beta). Los rayos Gamma tienen la ventaja de ser completamente confiables, sin embargo su fuente (material radioactivo) es cara y la emisión no puede ser detenida como en el caso de los aceleradores. Además, los electrones acelerados tienen la ventaja de proveer una dosis mayor y más uniforme de radiación. Para determinar la dosis se toma en cuenta la radiación absorbida (1 rad=100 ergs absorbidos por gramo). Las radiaciones ionizantes destruyen los microorganismos ya que se interrumpe la reproducción como resultado de mutaciones letales. Se emplean dosis de 2-2.5 megarads para asegurar esterilidad.

c. Filtración.

La filtración se puede emplear para la exclusión de partículas y microorganismos, de soluciones y gases sin necesidad de aplicar calor haciendo pasar la solución o el gas a través de una membrana o cartucho de cierto diámetro que retenga las impurezas. Los filtros no deben alterar las cualidades de la solución o el gas, ni eliminar elementos propios o añadir otros. Por lo general se emplean filtros con poros de 0.2 μm (micrómetros) para considerar que el fluido resultante ha sido esterilizado. Con el fin de evitar la saturación de las membranas se emplean prefiltros con poros de diámetro ligeramente superior al esterilizante. Dependiendo de las características del producto a filtrar se emplean filtros hidrofílicos o hidrofóbicos⁹.

⁸ *Op. cit pp. 629.*

⁹ *Op. cit pp. 628.*

II. Métodos Químicos

a. Esterilización por Gas.

Anteriormente se empleaban como gases esterilizadores el formaldehído y el dióxido de azufre, pero debido a su reactividad y a la dificultad que presentaban para ser removidos del material esterilizado, se emplean actualmente el óxido de etileno y la β -propiolactona.

El óxido de etileno es un éter cíclico inflamable que mezclado con el aire es explosivo. Se emplea en mezclas con bióxido de carbono, diclorometano o triclorometano. Reacciona selectivamente con proteínas de los microorganismos y atraviesa bien polvo y plástico. Se disipa del material esterilizado al contacto con el aire. Se emplea en cámaras presurizadas para esterilización, cuidando de tener humedad real durante el proceso de 50-60%. El tiempo de exposición es de 6 a 24 horas dependiendo del material. Se cree que el óxido de etileno actúa alquilando (sustituyendo hidrógenos, radicales amínicos, carboxílicos o hidroxílicos por radicales etoxilo) metabolitos esenciales para los microorganismos, lo que afecta su proceso reproductivo.

La β -propiolactona es un éster cíclico no inflamable a temperatura ambiente, sus propiedades bactericidas a bajas concentraciones se exacerban empleándola en forma de vapor. Es un agente alquilante al igual que el óxido de etileno. Se usan tiempos de exposición mínimos de 2 horas con una humedad del 70% a una temperatura no menor a 24°C. Como su poder de penetración no es muy elevado, se emplea para esterilizar superficies amplias (por ejemplo cuartos de áreas asépticas)¹⁰.

Además se emplean actualmente: formaldehído, óxido de propileno, ozono, ácido paracético, bromuro de metilo, peróxido de hidrógeno y ácido piperacético entre otros.

¹⁰ *Op. cit pp. 634-636.*

C
A
P
Í
T
U
L
O

II

Capítulo II. REGLAMENTACIÓN

La regulación para la fabricación de productos farmacéuticos y biológicos ha sido controlada por la Federal Food and Drug desde 1906. Con el paso de los años, la autoridad de la FDA se ha visto acrecentada, principalmente con el acta de 1938 sobre "Food, Drug and Cosmetic". En nuestro país además se consideran las disposiciones de la Secretaría de Salud, que se hallan no en forma de Ley sino como iniciativa hasta la fecha.

II.1 SECRETARÍA DE SALUD

En nuestro país aún no existe una legislación para regir los cuartos asépticos, sin embargo, una iniciativa de ley propone las siguientes recomendaciones para el Control de la Fabricación de formas farmacéuticas estériles¹¹:

I. Productos farmacéuticos estériles

1.1 Los productos deben cumplir con la especificación de esterilidad indicada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM): parenterales de pequeño y gran volumen, soluciones y suspensiones oftálmicas, ungüentos oftálmicos y liofilizados. Así mismo, algunas materias primas deben cumplir con la especificación de esterilidad.

1.2 La producción de preparaciones estériles debe llevarse en áreas limpias y el ingreso a éstas de equipo, personal y/o materiales debe hacerse de acuerdo a Procedimientos Estándar de Operación (PEO's), que garanticen que su introducción no afecte su condición de área limpia. Estas áreas deben mantenerse con altos estándares de limpieza y con suministro de aire filtrado de calidad apropiada.

¹¹ "Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica", Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 1993, pp. 5.

1.3 Las diferentes operaciones para la preparación de componentes, productos, llenado y esterilización se deben llevar a cabo en áreas controladas en su biocarga, temperatura y partículas no viables.

1.4 Las áreas limpias para la fabricación de productos estériles deben ser clasificados de acuerdo a las características requeridas de aire en clase 100 (blanca bajo flujo laminar), clase 10000 (blanca fuera de flujo laminar) y clase 100000 (gris claro), según se indica en la tabla 2.1.

ÁREA	Máximo partículas por m ³ 0.5-5.0 μm	Máximo partículas por m ³ > 5.0 μm	Máximo de microorganismos viables por m ³
Clase 100	3530	Cero	3.53
Clase 10000	353000	2470	17.6
Clase 100000	3530000	24700	88.25

Fuente: Control de la Fabricación de Formas Farmacéuticas Estériles.

Tabla 2.1. Clasificación de áreas por número de partículas y microorganismos (SS).

1.5 La clasificación de las áreas debe realizarse en condiciones estáticas, dado que en condiciones dinámicas no siempre se cumple con los estándares de partículas de aire en el punto de llenado, debido a la generación de partículas del mismo producto.

1.6 Las condiciones dadas de partículas viables y no viables en la tabla anterior deben ser mantenidas en la zona circundante a los productos, cuando el producto está expuesto al ambiente.

1.7 El número de cambios de aire por hora debe ser mayor o igual a 20.

2.0 Características de Diseño y Construcción

2.1 El diseño y construcción de las áreas que integran el módulo aséptico debe garantizar que la entrada de supervisores y personal de control sea la estrictamente necesaria. Las áreas se clasifican en grado A, B, C y D. Las áreas de grado B deben ser diseñadas de tal forma que sean supervisadas desde el exterior.

2.2 En las áreas limpias todas las superficies expuestas deben ser lisas, sin grietas e impermeables para minimizar el desprendimiento y acumulación de partículas viables y no viables. El recubrimiento de las superficies debe ser de material resistente para permitir la aplicación diaria de los agentes químicos empleados en la sanitización.

2.3 Para reducir la acumulación de polvos y facilitar la limpieza se debe contar con curvas sanitarias entre piso-muro, muro-muro y muro-techo. Las lámparas deben estar empotradas al techo, contando con mica protectora lisa y las ventanas deben ser diseñadas con doble vidrio y empotradas al muro.

2.4 Las puertas deben ser cuidadosamente diseñadas para evitar sitios de difícil limpieza, por lo que no deben ser empleadas puertas corredizas. Así mismo, las puertas deben ajustar con sus marcos tanto en la parte superior como en la inferior.

2.5 El espesor de los vidrios de puertas y ventanas debe ser tal que garantice su resistencia ante condiciones normales de trabajo (presiones diferenciales de aire, apertura frecuente de puertas, aplicación de sanitizante).

2.6 Los techos de falso plafón deben ser sellados para prevenir la contaminación proveniente del espacio arriba de ellos.

2.7 Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica y servicios de aire deben ser instalados de manera que no corran a través de las partes expuestas de las paredes del interior del cuarto limpio.

2.8 Los lavabos y desagües deben ser evitados hasta donde sea posible y deben ser excluidos de áreas donde se lleven a cabo operaciones asépticas. Deben ser diseñados, localizados y mantenidos de tal manera que se reduzca al máximo el riesgo de contaminación microbiana, deben estar fijos, ser de material que facilite su limpieza y contar con trampas con rompimiento de aire para prevenir el refluo.

- 2.9 El cuarto de cambio o área de vestido debe ser diseñado con esclusa, la cual es usada para proporcionar separación de las diferentes etapas de cambio, minimizando la contaminación microbiana y de partículas del uniforme estéril. Debe tener un adecuado flujo de aire filtrado. Debe contar con separación física cada uno de los cuartos que conforman el área de vestido. El lavado de manos debe ser realizado sólo en el primer cuarto de cambio. El área de vestido deberá estar formada por dos cuartos: en el primero el operario debe lavarse las manos, retirarse el uniforme de planta y posteriormente en el segundo, se colocará el uniforme estéril. Este último debe contar con espejo de cuerpo completo para revisar que el uniforme fue colocado correctamente.
- 2.10 Las puertas de las esclusas no deben ser abiertas simultáneamente. Deben contar con un sistema de advertencia visual y/o audible para prevenir la apertura de más de una.
- 2.22 El área de llenado debe contar con sistema de intercomunicación con el resto de las áreas limpias.

3.0 Condiciones Ambientales

- 3.1 Se debe mantener una temperatura entre 20 y 22 °C para el confort del operario. Sin embargo, ésta puede variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso.
- 3.1 La humedad relativa debe mantenerse entre 40 y 50% y puede variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.
- 3.2 La clase de aire que debe mantenerse en el área, depende del proceso que se realice en ésta.
- 3.3 La iluminación general debe ser tal que los operarios puedan trabajar con comodidad.

II.2 FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA)

Las expectativas clásicas de FDA para procesos asépticos son:

- * No deben repetirse pruebas dobles de esterilidad sin eliminar la posibilidad de contaminación en el laboratorio.
- * Los límites microbianos para monitoreo ambiental deben determinarse estadísticamente.
- * Los límites de control ambiental deben contemplar niveles máximos para organismos viables y no viables. Cuando se exceda el límite de los mismos, el lote debe rechazarse.
- * La cámara de liofilización y condensadores deben ser esterilizados anticipando cada ciclo de liofilización.
- * El monitoreo del personal en busca de contaminación microbiana debe realizarse diariamente en todos los cambios.
- * Las prácticas y políticas para control ambiental deben estandarizarse en todas las instalaciones.
- * Los datos monitoreados de ambiente deben incorporarse al boleto de manufactura.
- * El monitoreo de partículas debe establecerse en base a cada cambio de condiciones.
- * Todas las condiciones de procesos asépticos deben validarse en base a consideraciones de periodicidad.
- * Debe enfatizarse el control y muestreo microbiano antes de reiniciar las operaciones después de cualquier tipo de mantenimiento.
- * Los lugares de muestreo deben ser representativos de las condiciones generales del área.
- * Los llenados simulados (con medio de cultivo) deben emular las operaciones de producción lo más próximo a la realidad, especialmente en lo que atañe a personal, equipo y procedimientos.

La FDA presenta las siguientes sugerencias para áreas asépticas de acuerdo al Código de Regulaciones Federales (Código of Federal Regulations-CFR) 21 parte 211, como principios y prácticas de aplicación general, no como requerimientos legales¹²:

* Deben existir áreas separadas o definidas de operación para prevenir la contaminación; que exista para los procesos asépticos suministro de aire filtrado a través de filtros High Efficiency Particulate Air (HEPA) bajo presión positiva y sistemas de monitoreo ambiental así como mantenimiento del equipo empleado en condiciones asépticas.

* El equipo para control de presión de aire, microorganismos, polvo, humedad y temperatura debe poseer sistemas de filtración de aire adecuados, incluyendo prefiltros y filtros para materia particulada, debe ser usado para mantener un suministro adecuado de aire en las áreas de producción.

* El contenido particulado del aire es significativo desde el punto de vista físico y biológico, por lo que es importante minimizar el número de partículas en el aire para eliminar la posibilidad de contaminación. En la tabla 2.2 se muestra el contenido particulado permitido por pie cúbico.

ÁREA CLASE	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	5µm
1	35	7.5	3	1	-
10	350	75	30	10	-
100	-	750	300	100	-
1000	-	-	-	1000	7
10000	-	-	-	10000	70
100000	-	-	-	100000	700

Fuente: Federal Standard 209D

Tabla 2.2. Contenido particulado máximo por pie cúbico.

¹² "Guideline on Sterile Products Produced by Aseptic Processing", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, 1991, pp. 6-13.

* La velocidad de flujo de aire es normalmente de 90 pies/min \pm 20%. Debe presentarse una incidencia de no más de una unidad formadora de colonia por cada 10 pies cúbicos¹³. Una presión diferencial de 0.05 pulgadas de agua es aceptable así como 20 cambios de aire por hora.

* Deben establecerse límites para la terminación de cada fase de producción con el fin de asegurar la calidad del producto y prevenir contaminación del mismo.

Las expectativas de la FDA para esterilización terminal y procesos asépticos son:

1. Debe existir la identificación matemática para establecer que el proceso aséptico puede realizar un Nivel de Aseguramiento de Esterilidad (*Sterility Assurance Level o SAL*) mayor a 10^{-3} .
2. La liberación de productos que contienen conservadores debe compararse contra la iniciativa propuesta por FDA.
3. Debe existir mayor deliberación y menos confrontación con FDA en este sentido.
4. El empleo de procesos asépticos actualizados como tecnología de barrera o robótica es deseable. La FDA debe dar consideración especial hacia estos avances para asesorar las capacidades de la industria.
5. La eliminación del personal de un área aséptica para las operaciones es esencial.
6. Deben tomarse en cuenta los aspectos relacionados con las instalaciones, sistemas, etc. que se requieran para la administración del fármaco en el hospital con el fin de evaluar el impacto en la seguridad del paciente.
7. La tyndalización y la pasteurización deben ser consideradas como posibles alternativas para el proceso aséptico.
8. Más apropiadamente, debe considerarse Proceso Aséptico y Esterilización Terminal, no Proceso Aséptico sin Esterilización Terminal.

¹³"NASA Standard for Clean Room and Work Stations for Microbiologically Controlled Environment", Publication NHB 5340.2, 1967.

9. Aquellos productos que se encuentren entre los que pueden ser esterilizados terminalmente y aquellos que deben tratarse asépticamente son los de mayor interés, pues las normas se avocan a ellos.
10. Los medios de llenado sólo proveen información inconclusa sobre la posibilidad de obtener un producto aséptico, pues cada llenado es distinto del anterior.
11. La evaluación de seguridad y toxicidad son de suma importancia para productos que se esterilizan terminalmente por primera vez.
12. La FDA considera que la conveniencia no es factor predominante para elegir la alternativa de proceso.
13. La FDA tiene como expectativa no permitir que los productos nuevos tengan más generaciones.
14. Los llenados nuevos deberán involucrar procesos que hayan sido modificados para incorporar un tratamiento letal posterior al llenado aséptico.

II.3 COMISIÓN DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS (CCE)

La fabricación de productos estériles plantea requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende en gran parte de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La Garantía de Calidad reviste una importancia especial por lo que la fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados cuidadosamente¹⁴.

¹⁴ "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea", Vol. IV. Comisión de las Comunidades Europeas, 1992, pp. 69-99.

1. La preparación de medicamentos estériles debe realizarse en zonas limpias con acceso a través de esclusas para el personal o para los productos. Las zonas limpias deberán mantenerse en un grado adecuado de limpieza y estarán dotadas de aire que haya pasado en su integridad a través de filtros de un grado adecuado de eficacia. Los sistemas de aire de flujo laminar deben presentar un velocidad homogénea del aire de 0.3 m/seg para el flujo vertical y de 0.45 m/seg para el flujo horizontal.
2. Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto, llenado y esterilización deberán realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia.
3. Las zonas limpias para la producción de medicamentos estériles se clasifican según las características requeridas del aire en los grados A, B, C y D. La orientaciones dadas sobre el número máximo permitido de partículas corresponde aproximadamente con el U.S. Federal Standard 209D de la forma siguiente: Clase 100 (grados A y B), clase 10000 (grado C) y clase 100000 (grado D).

GRADO	Número máximo permitido de partículas por m ³ 0.5 µm	Número máximo permitido de partículas por m ³ 5 µm	Número máximo permitido de microorganismos viables por m ³
A	3500	ninguna	menos de 1
B	3500	ninguna	5
C	350000	2000	100
D	3500000	20000	500

Fuente: Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea.

Tabla 2.3. Clasificación de áreas por número de partículas y microorganismos (CCE).

4. Cada operación de fabricación exige un nivel adecuado de limpieza del aire para disminuir los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o materiales que se estén manipulando. Las condiciones deberán conseguirse en todo el ambiente de fondo cuando no haya personal en él y se recuperarán después de un breve periodo de limpieza.

La utilización de tecnología de barrera absoluta y sistemas automáticos para disminuir las intervenciones humanas en las zonas de elaboración puede proporcionar ventajas importantes en la garantía de esterilidad de los productos fabricados. Cuando se utilicen estas técnicas, seguirán siendo vigentes las recomendaciones de las directrices complementarias, especialmente las relativas a la calidad y control de aire.

Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: la primera corresponde a los productos que se esterilizan al final del proceso, una vez que se ha cerrado su envase final. En la segunda categoría los productos deben ser manejados en condiciones asépticas en algunas o todas las fases de producción.

5. La preparación de soluciones debe realizarse en un entorno de grado C, con el fin de obtener recuentos bajos de microorganismos y de partículas, ambiente que es adecuado para la filtración y la esterilización. Podría permitirse un entorno de grado D, siempre que se tomaran medidas complementarias para disminuir la contaminación, como el uso de recipientes cerrados.

El llenado de inyectables de gran volumen debe realizarse en condiciones de flujo laminar en un entorno de grado C. Las mismas condiciones se recomiendan para los inyectables de pequeño volumen.

6. La manipulación de los materiales de partida debe realizarse en un entorno de grado C, si se realiza después una filtración estéril; en caso contrario, en una zona de grado A con entorno de grado B.

La preparación de soluciones que deben ser sometidas a filtración estéril durante el proceso debe realizarse en un entorno de grado C; si no se filtran, debe utilizarse un entorno de grado A con entorno de grado B.

La manipulación y el llenado de productos preparados asepticamente, incluidos los inyectables de pequeño y gran volumen, debe realizarse en un entorno de grado A, con un fondo de grado B.

C
A
P
Í
T
U
L
O

III

Capítulo III. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE UN ÁREA ASÉPTICA

III.1 MUROS, PISOS, TECHOS, RECUBRIMIENTOS

En todo cuarto aséptico los techos, paredes y pisos deben estar terminados en materiales que no generen contaminación y que puedan ser limpiados con facilidad por el personal. Debe tener un color atractivo que haga de él un área agradable de trabajo. Deben revisarse consideraciones especiales de diseño, tales como requerimientos para limpieza aséptica (curva "media caña" sanitaria en las aristas del cuarto), control estático, derrame de reactivos, compatibilidad con procesos químicos y gases, etc. y ser especificados los materiales correctos que cumplan con este criterio.

Existen dos métodos básicos de construcción de un cuarto aséptico. En el primer método, éste es totalmente erigido en el sitio. Se basa sobre un diseño convenido y toda la construcción se realiza en el lugar de trabajo. El segundo método es a partir de una construcción en paquete que consiste en unidades modulares prefabricadas. Estos módulos son fabricados fuera del lugar de trabajo y luego se interconectan en gran variedad de configuraciones que se adaptan a los requerimientos del proceso.

Los recubrimientos de un área aséptica deben ser resistentes a limpieza continua y al sanitizante que se vaya a emplear. El recubrimiento ideal es acero anodizado, que es poco reactivo. Se emplean pinturas y recubrimientos epóxicos fácilmente lavables y resistentes. El piso se hace con vaciado de granito para evitar uniones en donde se pueda almacenar suciedad.

Las puertas y ventanas deberán estar emparejadas con la paredes, para reducir al mínimo repisiones donde se pudieran acumular contaminantes. El espesor de los vidrios debe ser tal que garantice su resistencia a la presión diferencial de aire y aperturas frecuentes de puertas. Las puertas deben ajustar con sus marcos en la parte superior y en la inferior. Las ventanas no deberán poder abrirse¹⁵.

III.2 AIRE

Algunas de las sustancias contaminantes que se hallan presentes en el aire que respiramos y su tamaño se muestran en la tabla 3.1.

PARTICULA	TAMANO
Virus	0.3 μm
Bacterias	1-5 μm
Bacterias (Cocci)	2 μm
Humo de cigarro	5-10 μm
Smog	5-10 μm
Poivo	10-30 μm
Pólenes	30-50 μm
Cabello humano	50-100 μm

Fuente: *Clean-room Management & Contamination Control Seminar*

Tabla 3.1. Tamaño comparativo de partículas contaminantes

La contaminación visible y microscópica en un área como resultado de la interacción de las personas, el proceso, las instalaciones, el ambiente, el equipo, productos químicos y partes ensamblables debe ser eliminada continuamente del aire. Los sistemas tradicionales de filtración Heating Ventilating Air Conditioning (HVAC) remueven grandes partículas y proveen aire que es adecuado para las operaciones de rutina, pero en pasos críticos de manufactura y proceso, la presencia de partículas microscópicas puede causar problemas y la filtración HVAC es insuficiente.

¹⁵ Sotres, R., et al, "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios", CIPAM, México, D.F., Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 1989, pp. 2-3.

Un método más eficaz consiste en controlar todo el ambiente de manufactura enfatizando cada variable del sistema: las velocidades de flujo del aire, su dirección y calidad. Las fuentes de contaminación deben ser controladas o eliminadas. Esta tecnología de control se conoce como cuarto limpio (Clean-room).

La tecnología Clean-room ha sido empleada con éxito por hospitales, industrias farmacéuticas, empresas aeroespaciales y electrónicas una vez que se han definido los contaminantes. Se emplean filtros tipo HEPA con eficiencias certificadas de hasta 99.999996% para eliminar todas las partículas con 0.12 μm . Los filtros HEPA son esenciales para mantener un ambiente de manufactura en un cuarto aséptico.

Un filtro HEPA se define como: "Filtro desechable de tipo extendido, seco, dispuesto en un marco rígido que tiene como eficiencia mínima de recolección de partículas en aerosol de dioctilftalato (Di Octyl Phtalate DOP o alternativas) generadas térmicamente de 99.97% . Tiene una caída de presión máxima de 1 pulgada en manómetro de agua cuando se prueba a la capacidad asignada de flujo de aire"¹⁶.

El ambiente debe operar en forma controlada y predecible sin importar la temperatura, humedad y aire contaminado del ambiente externo. Los filtros HEPA pueden controlar adecuadamente los contaminantes aéreos, pero los otros factores deben ser considerados también.

El concepto sobre el cual se basa la tecnología de cuarto aséptico es el **flujo laminar**. El aire puede ser inducido a fluir unidireccionalmente, en forma de capas que pueden ser horizontales o verticales, cuando se mantiene su velocidad de flujo por encima de 70 fpm (feet per minute). Como el aire fluye de la salida hacia la extracción, los contaminantes son conducidos por una corriente de aire limpio. Esto es válido para partículas de tamaño inferior a 1 μm . La corriente de aire que contiene la mayoría de los contaminantes aéreos viaja a través de conductos de aire que contienen varios tipos de prefiltros de menor eficiencia.

¹⁶ "Contamination Education Control", Cleanroom Management & Contamination Control Seminar, Cleanroom Management Associates, pp. 7-11.

Un cuarto limpio con flujo laminar requiere de una velocidad de flujo entre 70 y 110 fpm, realizándose 20 cambios por hora mínimos.

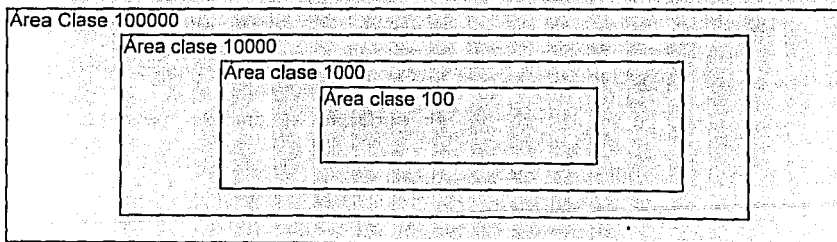
III.3 PRESIONES DIFERENCIALES

El cuarto aséptico es presurizado, por lo general, mantiene una presión interna positiva con respecto a los demás cuartos, esta presión es constante. El aire a presión provee protección para el ambiente del cuarto aséptico cuando las puertas se abren, forzando la expulsión de aire interno para evitar la infiltración de aire altamente contaminado del exterior.

La presión constante de aire es necesaria para asegurar la limpieza del cuarto. Los sistemas de "maquillaje de aire" (make-up air systems) deben ajustar automáticamente las condiciones cambiantes del cuarto tales como la extracción de aire y la apertura o cierre de puertas.

Para evitar que se abran dos puertas de un cuarto al mismo tiempo y se genere una corriente de aire que puede contaminar el área, se emplean sistemas "Interlock", que no permite la apertura simultánea de dos o más puertas que conducen al mismo cuarto, salvo en casos de emergencia.

El área con mayor presión será la clase 100, luego la clase 1000 y así sucesivamente de forma que el área estéril esté protegida contra la entrada de partículas contaminantes que pudieran penetrar por la apertura y cierre de puertas. En la Fig. 3.1 se muestra un diagrama general de ubicación de las áreas.



Fuente: Eli Lilly y Cía. en México

Fig. 3.1. Ubicación general de las áreas de acuerdo a su presión diferencial

La guía para productos estériles producidos por proceso aséptico recomienda una presión diferencial positiva de 0.05" de agua entre las áreas¹⁷.

III.4 CLASIFICACIÓN DE AREAS

Las áreas se clasifican de acuerdo al número y tamaño de partículas que poseen. En la tabla 3.2 se muestran los límites de partículas por pie cúbico para cada clase de área.

ÁREA CLASE	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	5µm
1	35	7.5	3	1	-
10	350	75	30	10	-
100	-	750	300	100	-
1000	-	-	-	1000	7
10000	-	-	-	10000	70
100000	-	-	-	100000	700

Fuente: Federal Standard 209D

Tabla 3.2. Límites de partículas por pie cúbico para cada clase área.

En las áreas clase 1000 y mayores, la filtración por filtros HEPA cubre sólo una parte del techo del área y el aire filtrado se regresa por medio de las rejillas de extracción ubicadas en el perímetro del área (paredes).

El área clase 100 se conoce también como área crítica, pues en ella el producto está en contacto directo con cualquier superficie. Las áreas clase 1000-10000 se llaman también controladas; en ellas se manipula el material y recipientes antes de ser esterilizados. En las áreas clase 100000 o adyacentes se realizan operaciones secundarias que requieren menor calidad de aire que las anteriores.

En las áreas clase 100 ó menores, la filtración por filtros HEPA cubre la totalidad de la superficie del techo y la extracción se realiza en el piso, logrando un flujo de techo a piso. Es posible lograr un área clase 100 con extracción en paredes, pero debe tenerse en consideración la amplitud del cuarto.

¹⁷ "Guideline on Sterile Products Produced by Aseptic Processing", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, 1991, pp. 10.

Las áreas no controladas (>100000 partículas de $0.5\mu\text{m}$ por pie cúbico) son aquellas en las que se realiza el empaque, inspección y almacenamiento. También las oficinas, sistemas mecánicos, etc.

III.5 PRECÁMARAS (ESCLUSAS)

Las precámaras son cuartos con dos o más puertas que separan dos o más áreas de diferente clase o limpieza. Se emplean como interfaz de áreas de mayor limpieza y en ellas pueden realizarse operaciones que permitan tener acceso a la misma¹⁸.

Debido al vasto número de contaminantes que pueden presentarse, las condiciones de limpieza en las precámaras deben ser similares a las del área de fabricación más crítica, por lo que debe ser limpiada con frecuencia.

En la Fig. 3.2 se muestra un diagrama general de paso a través de esclusa.

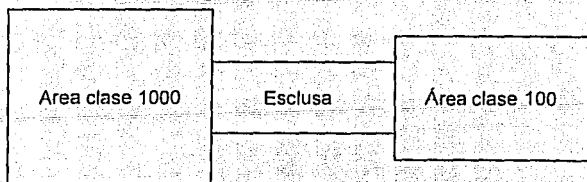


Fig. 3.2. Diagrama general de una esclusa

Fuente: Eli Lilly y Cía. de México

¹⁸ Eli Lilly y Cía. de México.

III.6 DISPOSICIÓN DE LA LÍNEA PARA FABRICACIÓN

Una línea de fabricación involucra la unión de varios procesos que modifiquen al producto para que salga lo más preparado posible. Entre los procesos de una línea de llenado y acondicionado de parenterales se encuentran:

- * Lavado por el interior de viales o ampollitas
- * Esterilización de viales o ampollitas
- * Llenado de producto
- * Taponado del vial o sellado de la ampollita
- * Engargolado (en el caso de viales)
- * Lavado o limpieza del frasco o ampollita por la parte externa
- * Etiquetado
- * Empaque en cajas individuales
- * Empaque en cajas grandes.

Al tener las máquinas en acomodo sucesivo, se ahorra tiempo de transporte del material para el siguiente proceso y es más factible que el producto salga con mayor valor agregado en menor espacio.

III.7 SISTEMAS CRÍTICOS DE UNA ÁREA ASÉPTICA

Los sistemas críticos de un área aséptica son:

- ◆ Agua
- ◆ Vapor
- ◆ Aire

♦ **AGUA**

A pesar de que no se recomienda que exista alimentación de agua en el cuarto limpio, en la fabricación de soluciones inyectables se emplean dos tipos de agua:

- Agua para inyección (Water for Injection-WFI)
- Agua purificada o deionizada (Deionized water-DIW)

En la tabla 3.3 se presentan las características de estos dos tipos de agua.

CARACTERÍSTICA	AGUA PURIFICADA (DIW)	AGUA PARA INYECCIÓN (WFI)
Método de Preparación	Destilación, métodos de intercambio iónico u ósmosis inversa.	Destilación u ósmosis inversa.
Apirogénica	No	Si
Carga microbiana	No más de 800 UFC por 100 ml (mesófilos aerobios no patógenos).	No más de 50 UFC por 100 ml (mesófilos aerobios no patógenos)
Contenido de agente bacteriostático	No	No
Empaque	Recipientes Herméticos	Emplear de preferencia inmediatamente después de su preparación o bien almacenar en condiciones tales que garanticen la conservación de sus características.
Uso	Disolvente farmacéutico	Manufactura de productos parenterales que serán esterilizados.

Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Quinta Edición.

Tabla 3.3. Características de WFI y DIW

El propósito de establecer los límites de acción microbiana es asegurar que el sistema de agua se halla bajo control. Cualquier acción se establecerá según el sistema y el proceso subsecuente del producto en uso.

Los productos parenterales requieren agua sumamente pura sin endotoxinas. En agua para inyección es importante controlar los niveles de endotoxinas (WFI=0.25 EU/ml), pues aunque pasen la prueba de Lisado de amebocitos de *Limulus* (*Limulus amoebocyte* Lysate-LAL) pueden tenerlas. Para manufactura de parenterales se pueden emplear sistemas de ultrafiltración y ósmosis inversa. Mientras que la ultrafiltración no elimina pirógenos, si reduce notablemente los niveles de endotoxinas. La ósmosis inversa tampoco es absoluta.

Se define como límite de acción 10 UFC/100ml para agua para inyección y 100 UFC/ml en el caso de agua purificada¹⁹.

♦ VAPOR

Las tuberías generales deben ir por fuera de las zonas de trabajo, dejando entrar únicamente las terminales de conexión a equipos. Las tuberías deberán estar instaladas de preferencia en forma tal que no corran a través de las partes expuestas de las paredes del interior del cuarto limpio, lográndose con ello que en dichas paredes aparezcan únicamente las salidas correspondientes a cada servicio.

La calidad del vapor libre de pirógenos debe poseer las siguientes características, de acuerdo a la FEUM y United States Pharmacopela (USP):

- ♦ No más de 0.2 ppm de amoniaco
- ♦ Cloruros de acuerdo a requerimientos USP
- ♦ pH de 5.0 a 7.0
- ♦ Sulfatos de acuerdo a requerimientos USP
- ♦ No más de 0.001% ó 10 ppm de sólidos totales
- ♦ No más de 0.25 microohms/cm de conductividad
- ♦ Metales pesados, sustancias oxidables y calcio según requerimientos de USP
- ♦ No más de 0.125 EU/ml, coliformes 0 UFC/100ml, no más de 10 UFC/100 ml

¹⁹ "Guide to Inspections of High Purity Water Systems", Food & Drug Administration, July 1993, pp. 4.

♦ AIRE

El servicio de aire contará con dispositivos adecuados de prefiltración de aire para retener las impurezas mayores a 10 μm . Posteriormente, este aire prefiltrado se someterá a una filtración a través de filtros cuya calidad sea capaz de proporcionar ambientes con la clase correspondiente a cada zona. Así, para las clases 100 a 10000 será necesaria la filtración a través de filtros capaces de retener el 99.97% de partículas de 0.3 μm . De preferencia, estos filtros estarán instalados en los difusores que alimentan las diferentes áreas.

Para satisfacer los otros requerimientos del cuarto limpio, el sistema de aire podrá contar con equipo para calentar, enfriar, humidificar o desecar el aire según las necesidades del proceso y/o confort del personal.

En las áreas críticas es necesario el empleo de flujo laminar y filtración de aire a través de filtros HEPA.

El sistema de alimentación de aire deberá tener la capacidad de generar en cada zona una sobrepresión de aire de 1.00 a 1.25 mm de columna de agua respecto al de la zona adyacente inmediata, tomando como núcleo central el cuarto limpio²⁰.

V.5 SANITIZACIÓN

Para el adecuado funcionamiento operativo de un Cuarto Limpio, e independientemente del mantenimiento de las condiciones establecidas en capítulos anteriores, es necesario que los operadores realicen sanitizaciones periódicas que coadyuven a preservar las condiciones asépticas en las cuales se operan los diversos procesos estériles²¹.

²⁰ Solres, R., et al. "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios", CIPAM, México, D.F., Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 1989, pp. 5-6.

²¹ *Op cit.* pp. 11.

La sanitización de áreas limpias es particularmente importante, por lo que estas áreas deben contar con un programa por escrito y aprobado por el responsable sanitario. Cuando se emplean desinfectantes se deben usar más de un tipo con variaciones periódicas (rotación de germicidas), para prevenir que los microorganismos creen resistencia. El monitoreo debe ser efectuado de manera que se detecte el surgimiento de resistencia de los microorganismos. En vista de la efectividad limitada de la luz ultravioleta, ésta **no** debe ser usada como un sustituto para la desinfección química.

Debe efectuarse la prueba del poder germicida a los desinfectantes. Las diluciones de esta prueba deben ser efectuadas en recipientes limpios y **no** deben ser almacenadas por largos períodos de tiempo. Para la preparación de detergentes y desinfectantes debe emplearse agua purificada y la introducción de estas soluciones al área aséptica debe ser a través de filtración esterilizante por membrana de 0.22 μm .

La fumigación (nebulización con glutaraldehído) del área aséptica debe ser usada para la reducción de contaminación microbiológica en lugares inaccesibles.

Las áreas limpias deben ser monitoreadas en base a programas preestablecidos durante las operaciones, por medio de conteo microbiológico de aire y superficies con el fin de asegurar que el medio ambiente está bajo control. Los resultados de los monitoreos deben ser considerados cuando los lotes están siendo evaluados para aprobación. Es recomendable realizar un monitoreo adicional aunque no haya operaciones de producción, por ejemplo después de una validación de sistemas de limpieza y sanitización.

El uso de medios nutrientes que soporte el crecimiento microbiano, en pruebas para simular operaciones asépticas (llenado estéril) es una parte valiosa en una validación completa de un proceso aséptico. Tales pruebas deben cumplir con los siguientes requisitos como mínimo:

- * Deben simular, tanto como sea posible, operaciones reales, tomando en cuenta factores como complejidad de las mismas, número de personal laborando y duración de la operación.

* El medio seleccionado debe ser capaz de dejar crecer un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que pueden ser encontrados en el medio ambiente de llenado.

* Deben incluir un número suficiente de unidades de producción, para dar un alto grado de seguridad, de que bajos niveles de contaminación, si están presentes, puedan ser detectados. Es recomendable que un número de 3000 unidades de producción esté incluido en cada una de las pruebas de llenado de medio de cultivo. Como resultado, en el blanco no debe haber crecimiento y en las muestras problema, cualquier resultado arriba del 0.1% de unidades contaminadas debe considerarse la prueba como rechazada (de 3000 unidades con 3 contaminadas). Si la prueba realizada excede el porcentaje establecido se repetirá nuevamente y si vuelve a exceder del límite, no se considera validado el proceso; en este caso se realizará una investigación inmediata para detectar dónde se produce el fallo. El proceso no será considerado como revalidado hasta que se realicen dos pruebas consecutivas aceptables.

*El llenado simulado con medio de cultivo deberá ser repetido a intervalos regulares y cuando los siguientes eventos ocurran:

- Antes de proceder al llenado aséptico con una nueva máquina o con un nuevo producto.
- Cuando se produzcan cambios sustanciales como modificaciones en el equipo que esté en contacto directo con el producto.
- Modificaciones que afecten la calidad de aire del área de llenado.
- Cambios sustanciales en el personal de la línea de llenado o después de un período largo de vacaciones.

- Se debe tener cuidado en retirar perfectamente los restos de medio de cultivo empleado en las líneas de llenado durante el estudio de validación, para evitar crecimiento microbiano²².

La desinfección de las zonas limpias es especialmente importante. Estas zonas deben limpiarse frecuentemente a fondo con arreglo a un programa fijado por escrito y aprobado por el Departamento de Control de Calidad. Si se utilizan desinfectantes, se empleará más de un tipo. Deberán realizarse controles periódicos para detectar el desarrollo de cepas resistentes.

Los desinfectantes y detergentes deberán someterse a control para estudiar su contaminación microbiana; las diluciones se mantendrán en recipientes previamente limpiados y no se conservarán durante largos períodos si no se esterilizan. Los envases parcialmente vacíos no se volverán a llenar.

La fumigación de zonas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica de los lugares inaccesibles.

Las zonas limpias deberán controlarse a intervalos establecidos durante las operaciones por medio de recuentos microbianos; si se llevan a cabo operaciones asépticas, el control será frecuente y se tendrán en cuenta los resultados en el momento de aprobar el lote.

²² "Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica", Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 1993, pp. 92-94.

La FDA requiere que las compañías posean procedimientos escritos que detallen el tipo de limpieza realizada para equipos y áreas. Si alguna compañía realiza dos tipos de limpieza dependiendo del lote, se espera que el procedimiento especifique la limpieza para cada uno. La FDA también requiere:

- ◆ Que se tengan procedimientos escritos de cómo validar la limpieza.
- ◆ Que los procesos de validación general que son realizados bajo un estudio de validación, tengan criterios de aceptación y fijen fechas de revalidación.
- ◆ Que los protocolos de validación sean preparados con anticipación para prever las pruebas a realizar.
- ◆ Que los datos que muestre el informe sean concluyentes en cuanto a la validez de la limpieza y determinantes en cuanto a la reducción de residuos a un "nivel aceptable"²³.

²³ "Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes", FDA Publications, July 1993, pp. 1-10.

C
A
P
Í
T
U
L
O

I
V

Capítulo IV. EQUIPO

IV.1 UNIDADES MANEJADORAS DE AIRE

Una Unidad Manejadora de Aire (UMA) debe ser capaz de mantener una presión positiva de aire filtrado en relación a los cuartos adyacentes, en todas las condiciones operacionales y fluir el aire adecuadamente de las áreas críticas a las menos críticas (presión en cascada). Los parámetros recomendados con respecto a la inyección de aire y a las presiones diferenciales son: velocidad de aire promedio de 27 m/min \pm 20% y una presión diferencial mínima de 0.05 centímetros de columna de agua (0.02 pulgadas de columna de agua) entre cuarto y cuarto aséptico y de 0.12 centímetros de columna de agua (0.05 pulgadas de columna de agua) entre cuarto aséptico y cuarto adyacente no aséptico. Estos parámetros pueden ser modificados para áreas de fabricación o manejo de materiales patogénicos, altamente tóxicos, radioactivos y virus o bacterias vivas.

Debe demostrarse que el patrón de flujo no presenta un riesgo de contaminación de partículas generadas por una persona, operación o máquina generadora de éstas o de una zona productora de alto riesgo, por medio de la prueba de humo²⁴.

IV.2 AUTOCLAVES

Las autoclaves se emplean para la esterilización de:

- * Equipo en contacto directo con el producto (agujas, jeringas, filtros, tapones, etc)
- * Equipo en contacto directo con el material de empaque primario.
- * Ropa

²⁴ "Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica", Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 1993, pp. 85-86.

Como ya se mencionó en el Capítulo I, las autoclaves esterilizan mediante vapor saturado, lo que permite reducir el tiempo de esterilización en comparación con el horno. Para asegurar que cada ciclo de esterilización se halla bajo control, se debe realizar la calificación de la autoclave y la validación del proceso. Algunos parámetros que se toman en cuenta para la calificación son:

- La calidad del vapor con que se alimenta el autoclave
- La calibración de los manómetros
- La presencia de dos puertas
- La despresurización, funcionamiento de válvula de seguridad y la válvula de escape de vapor
- La salida hacia drenaje debe tener una válvula contra sifoneo
- El sello de la puerta debe estar en excelentes condiciones

Para la validación de las autoclaves se considera que:

- ✓ Los patrones de carga deben ser reproducibles
- ✓ La temperatura a la que se esterilice debe ser de 121°C
- ✓ Debe establecerse la penetración de calor
- ✓ La distribución de calor debe tener como diferencia máxima de temperatura 2°C
- ✓ Los indicadores biológicos empleados deben revelar un ciclo correcto

Los indicadores biológicos son preparaciones que sirven para monitorear el ciclo de esterilización. Se presentan como preparaciones de esporas de microorganismos resistentes a elevadas temperaturas y su cuantificación es indicio del proceso de esterilización.

Algunos aspectos de interés práctico respecto a la esterilización por vapor son:

- ◆ Siempre es necesario asegurar el desplazamiento del aire hacia la parte inferior de la cámara de esterilización.
- ◆ Las autoclaves deben disponer de una descarga de aire que estará ubicada en su parte inferior.
- ◆ Los recipientes que contienen material a esterilizar deben permitir el desplazamiento del aire hacia abajo por su posición en la cámara de la autoclave.
- ◆ Los materiales textiles evacúan mejor el aire ocluido cuando se les esteriliza en paquetes envueltos con liencillo o papel poroso, que también permita conservar la esterilidad.
- ◆ Facilitar la eliminación del aire, su desplazamiento permanente hacia abajo dentro de la cámara y su eliminación continua por el sistema de evacuación del condensado.
- ◆ Se asegura la eliminación del aire mediante la lectura de un termómetro colocado en la línea de evacuación, una vez que su temperatura está en equilibrio con la presión del sistema. Por ejemplo, 121 °C para la presión de 1 atm.
- ◆ No se considera útil un dispositivo de vacío parcial.
- ◆ Es muy práctico y disminuye el tiempo correspondiente al ciclo de esterilización la incorporación a la autoclave de una bomba de vacío que asegure la evacuación prácticamente completa del aire y una penetración eficaz del vapor.

El diseño de las autoclaves comprende detalles fundamentales de orden general y otros específicos para cada tipo de material a esterilizar. Los detalles indispensables para uso farmacéutico son:

- Debe poseer doble puerta para entrada y salida de material ya estéril.
- La tubería conductora de vapor proveniente de un generador central debe estar provista de un sistema de eliminación de óxido, cuerpos extraños y de condensado, para evitar que penetren al interior del autoclave.

- La posición del distribuidor de vapor en la parte superior de la cámara, debe permitir el ingreso del vapor con un flujo laminar y con desplazamiento del aire hacia abajo.
- El drenaje del aire debe asegurarse por un sistema de evacuación colocado en la parte inferior de la cámara, cuya forma más simple es una válvula regulable.
- Como complemento y para facilitar el drenaje, se debe colocar una trampa eficaz de vapor, cuya capacidad de evacuar agua condensada y sobre todo aire debe controlarse perfectamente para que la temperatura sea en realidad uniforme en la cámara. Es conveniente colocar una desviación (*by-pass*) para evitar que obstrucciones accidentales de la trampa de vapor detengan el proceso.
- Siendo el punto aconsejado para la evacuación del aire el que tarda más tiempo en alcanzar la temperatura de equilibrio, es allí donde se debe colocar el termómetro para su lectura.
- El instrumental de control debe comprender la determinación de presión, temperatura y un dispositivo de seguridad contra escapes de vapor saturado caliente.
- El ingreso de aire que se debe producir al terminar el ciclo de esterilización debe ser de aire estéril. A ese efecto, se debe emplear un filtro bien armado y esterilizado que asegure tal condición. No es aconsejable confiar en filtros de algodón, sino que se debe dar preferencia a los materiales cerámicos o metálicos con poros de diámetro inferior a $0.3\mu\text{m}$.
- Debe tenerse la seguridad de que no se pueda producir una contaminación de la autoclave por retroceso del condensado o del aire en el punto de evacuación, ya sea porque se ha producido vacío en el equipo o por sobrepresión en la línea de descarga.

No sólo es indispensable revisar y controlar una autoclave al adquirirla, sino durante toda su vida útil. Debe ser sometida a pruebas de presión hidráulica con un exceso mayor al 50% de la presión de trabajo. No se deben observar pérdidas de líquido en ninguna de las conexiones, ni deformaciones en la cubierta ni en el fondo.

Se debe controlar también la hermeticidad en pruebas de vacío, la seguridad de las válvulas y el tiempo de conservación del vacío en la autoclave cerrada²⁵.

Antes de introducir el material a la autoclave se envuelve y se coloca un fragmento de cinta adhesiva "*masking testigo*", la cual una vez que se llegue a la temperatura deseada cambia de color demostrando que se esterilizó. La cinta puede cambiar de color antes de la temperatura adecuada, pero es indicio del proceso. El material esterilizado, dependiendo de su uso posterior tiene vigencia de hasta 3 días, pero debe procurarse su empleo a la brevedad posible.

IV.3 HORNOS

Se emplean para esterilizar productos que estén completamente secos, como material de vidrio o en la esterilización de vaselina en recipientes herméticos. La construcción de los hornos es relativamente simple, ya que consta de una caja, por lo general de cobre o acero inoxidable, con doble puerta, con ingreso del aire caliente en la parte inferior y con una salida regulable colocada en la parte superior. Se busca una mayor velocidad de calentamiento, un mejor aprovechamiento del calor evitando que se disipe en el ambiente y que se presente temperatura homogénea. El horno, al igual que la autoclave debe ser calificado y validado.

Entre los sistemas más importantes se hallan:

- Pared metálica doble que crea una cámara de aire entre ambas.
- La cámara puede estar rellena con material aislante o la pared externa estar recubierta de un material aislante.
- El sistema de calefacción puede estar colocado en la parte lateral, entre las dos paredes, con una separación que facilite y oriente la convección del aire caliente.

²⁵ Helman, J., "Farmacotecnia Teórica y Práctica"; Cuarta Edición, Tomo IV, Editorial C.E.C.S.A., Argentina, 1984, pp. 1299-1307.

- Un circulador de aire colocado debajo de la columna de calefacción, que provoque una convección forzada, aumenta la homogeneidad y la velocidad del calentamiento.
- La fuente de calor, inicialmente de gas, se ha sustituido por calefactores eléctricos y en ocasiones por tubos que producen calor en la zona del infrarrojo.
- En hornos industriales calentados al infrarrojo se pueden emplear cintas metálicas de transporte con largo suficiente y velocidad controlada, que permitan conducir un proceso de esterilización continua.
- El dispositivo anterior puede usarse como sistema de coordinación de una línea de producción continua y que vincule la zona de lavado, por ejemplo, de ampollas para inyectables, su secado y esterilización, volcando las ampollas estériles en el área de llenado aséptico. A este arreglo se le conoce como Túnel de Esterilización.

IV.4 LAVADORAS DE VIALES Y AMPOLLETAS

El lavado tiene por objeto reducir el número de microorganismos que luego serán destruidos en la esterilización y eliminar las partículas extrañas que acompañan al material nuevo o los pirógenos y otros depósitos orgánicos originados en el manejo anterior de material usado.

Los envases nuevos contienen por lo general polvo, fibras, películas químicas, que se eliminan con el simple lavado. Los pirógenos permanecen luego de la utilización de envases recuperados y son difícilmente eliminables aún con detergentes en caliente. En general, no se emplean detergentes para lavar envases nuevos para evitar el riesgo de que permanezca algún residuo en el interior.

Algunos modelos de lavadoras de envases requieren que los operadores acomoden los mismos en charolas con agujas. Se cierra la máquina y dentro de la cámara son lavados. Una vez terminado el ciclo (60 segundos aproximadamente), el operador saca los envases y los coloca en charolas para su posterior esterilización.

El lavado puede alternar ciclos de agua fría con caliente; este choque térmico ocasiona contracción y expansión del envase que permite la eliminación de cualquier película adherida.

En otros modelos, los frascos o ampollitas son introducidos a la máquina lavadora recién desempacados de las cajas, y automáticamente se van acomodando mediante una banda transportadora en las agujas de las que sale agua purificada, aire o vapor alternativamente. Los frascos o ampollitas giran a velocidad regular montadas en las agujas del "carrusel". Anteriormente, el operador sacaba los frascos lavados manualmente y los llevaba a esterilizar, pero en la actualidad existen líneas de producción que hacen pasar los envases recién lavados hacia un túnel donde se esterilizan eliminando la posibilidad de contaminación por parte del operador. El lavado debe realizarse con vapor puro y los enjuagues con agua para inyección para dar una mayor seguridad a la operación.

Otra forma de lavar envases es mediante aplicación de ondas ultrasónicas. En este proceso se transmite energía ultrasónica en un medio líquido que origina variaciones de presión dando como consecuencia un colapso en las hendiduras microscópicas (cavitación). Los envases se limpian cuando ocurre cavitación en la superficie sucia del recipiente. Este proceso, sin embargo, no ha sido usado en gran escala pues requiere instalaciones complejas y costosas.

Se ha reportado que los enjuagues en biftuoruro de amonio son eficaces para disolver películas delgadas que se han adherido al envase²⁶.

En ocasiones, el proceso de lavado finaliza con la aplicación de silicón grado médico por la parte interna del envase, esto con el fin de que permita un vaciado total del líquido en su interior y una aplicación suave de las jeringas pre-llenadas²⁷.

²⁶ Olson, W. P. & Groves, M.J., "Aseptic Pharmaceutical Manufacturing Technology for the 1990's", Interpharm Press, Inc., July 1987, pp. 26-28.

²⁷ Ansel, J. "General Guidelines for the Processing of Glass Containers for Parenteral Products", Bulletin of the Parenteral Association, 31 (1):47 (1977).

IV.5 MÁQUINAS LLENADORAS, TAPONADORAS Y ENGARGOLADORAS

Existen varias máquinas de llenado y de llenado y cerrado para distintos volúmenes de producción. En el caso de ampollitas, los dispositivos de cierre en todos los casos, acompañen o no a las máquinas de llenado, son mecheros que proporcionan una flama graduable, fina, con estrecho margen de amplitud. Tanto el llenado como el cierre deben realizarse en el cuarto aséptico bajo flujo laminar.

En ocasiones es preciso desplazar el aire contenido en la ampollita introduciendo un gas inerte, como el nitrógeno para prevenir el deterioro o prolongar el tiempo de vida útil de un producto que se descompone con facilidad por el oxígeno. Algunas máquinas poseen una especie de distribuidor (manifold) o bien agujas que proveen dicho gas una vez que se ha introducido la solución. Las ampollitas que ya han sido llenadas y se les ha suministrado nitrógeno pasan luego a los mecheros, cuya flama incide sobre un lugar del cuello de las mismas y ya próximo al punto de fusión del vidrio, con una pinza se toma la extremidad de la caña y se estira hasta separar este extremo en el momento de la fusión. Una brevísima exposición a la flama redondea el cierre.

Las máquinas llenadoras de viales poseen por lo general un disco de alimentación donde se colocan los viales recién esterilizados. Estos, mediante una banda transportadora son llevados a la sección de llenado, donde gracias a varias válvulas, la dosis aspirada por el pistón es impulsada a través de la aguja para llegar al vial y éste se llena de la solución. Después de esta sección se halla el distribuidor (manifold) de nitrógeno; algunas máquinas incluyen también taponadora, donde le es colocado al vial el tapón, sillconizado o no, previamente esterilizado.

Una vez que el vial ha sido llenado y taponado, mediante una banda transportadora puede pasar a la engargoladora, máquina que le coloca el sello metálico para sujetar el tapón de goma a la boca del frasco. Esta operación puede realizarse bajo flujo laminar, pero no es imprescindible, pues el vial ya está tapado.

Los viales, ampollas y frascos para suero que son llenados deben ser sometidos a un control de la dosis administrada. Este control puede realizarse tomando el peso de cada vial o ampolla comparándolo con los límites propuestos o bien mediante un muestreo cada determinado tiempo de un número representativo de elementos, según el tamaño de lote y las especificaciones del producto.

Existen sistemas de control de dosis que poseen varias balanzas conectados a una computadora central. En cada balanza (dentro del área aséptica, por ejemplo) se introducen los viales o ampollas cuyo peso es registrado y esos valores son transmitidos a la computadora en otra área donde pueden tener acceso a los mismos las computadoras conectadas en red y obtener representaciones gráficas o datos estadísticos. En caso de que exista alguna desviación en la dosis, se advierte y puede ser corregida de inmediato. Esta computadora puede estar conectada a una impresora para obtener registros de cada lote de producto²⁸.

Además existen sistemas de control de dosis que cuentan con una balanza únicamente conectada a la computadora central (sin red) donde los datos están exclusivamente a disposición del Departamento involucrado. Este control también puede hacerse de forma manual, pesando el producto lleno y restando la tara del envase cada determinado tiempo.

IV.6 SISTEMAS DE CONTROL DE PRESIÓN Y TEMPERATURA

En el área aséptica es indispensable contar con sistemas de monitoreo de las condiciones ambientales, principalmente en lo que respecta a presiones diferenciales y temperaturas. Para tal efecto existen programas que además de monitorear las 24 horas del día las presiones de cada cuarto y compararlas con las de los cuartos adyacentes, avisan en caso de alarma y permiten que se controle desde la computadora la apertura o cierre de compuertas de las UMA's para regular el paso del aire a los cuartos.

²⁸ Mettler Toledo Systems

Para monitorear las condiciones ambientales se pueden emplear también equipo que no esté conectado a una computadora central. La apertura o cierre de compuertas se puede realizar manualmente, aunque no sea lo idóneo.

La tecnología de "Edificios Inteligentes" puede usarse para estas áreas, con el fin de mantener bajo control más parámetros (temperatura, humedad, iluminación, cambios de aire por minuto, flujo de aire, servicios, etc.).

IV.7 LIMPIEZA *IN SITU*, ESTERILIZACIÓN *IN SITU*

Los sistemas para limpiar y esterilizar tanques sin desplazarlos de su lugar mediante conexiones hacia una central que controla el lavado y esterilización (Cleaning in Place-CIP y Sterilizing in Place-SIP) han tenido gran desarrollo en tiempos recientes, debido principalmente a la posibilidad de semi-automatizar o automatizar el proceso.

Se emplea un dispositivo esférico con orificios (*spray-ball*) que aplica agua o detergente a presión en el tanque y luego aire para secarlo.

En propuestas recientes para SIP para mantener la esterilidad se emplea como método la nebulización de:

- ⇒ Peróxido de hidrógeno
- ⇒ Acido paracético
- ⇒ Mezcla de ácido paracético-peróxido de hidrógeno²⁹

²⁹ Haas, P.J., "Engineering Design Considerations for Barrier Isolation Systems", Pharmaceutical Technology, February 1995, pp. 30-32.

Los procesos totalmente automatizados requieren especial atención, como el uso de tuberías sanitarias de preferencia con válvulas de la misma categoría. Es importante que el personal que estará en contacto con las operaciones de CIP/SIP esté consciente de los problemas que pueden ocurrir con las válvulas y reciba entrenamiento para limpiar todo el sistema. El proceso debe estar registrado por escrito y validado totalmente.

En sistemas más complejos deben revisarse nuevamente los diagramas de flujo de tuberías para ubicar las válvulas y evaluar su funcionamiento. En la mayoría de las ocasiones, los problemas con las válvulas desembocan en prácticas deficientes de limpieza. Los venteos correspondientes juegan un papel importante también para controlar las presiones dentro de los tanques, principalmente en el caso de SIP.

Otro elemento crítico es la documentación del proceso de limpieza, donde se debe identificar el tiempo de cada paso y el tiempo total.

Es importante considerar los puntos fríos para la validación del proceso de esterilización (salida del vapor y conexiones de filtros) para asegurar una distribución uniforme de temperatura.

Además, debe considerarse el aspecto microbiológico. Es más importante establecer medidas preventivas que correctivas una vez que se ha presentado crecimiento bacteriano. Deben tomarse medidas para evitar proliferación: Secar el equipo antes de guardarlo y bajo ninguna circunstancia debe permitirse que quede agua en el tanque. Esto es de particular importancia en lo que respecta a la presencia de pirógenos en el equipo³⁰.

El material lavado mediante CIP tiene vigencia de 72 horas y el equipo esterilizado por medio de SIP debe ser usado antes de 48 horas.

³⁰ "Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes", FDA Publications, July 1993, pp. 4-5.

IV.8 SOPLADO/LLENADO/SELLADO³¹

El término Soplado/Llenado/Sellado (Blow/Fill/Seal-BFS) se refiere a la tecnología, equipo y procedimientos desarrollados en Alemania, en los cuales el moldeo del recipiente, su llenado con la solución farmacéutica y la subsecuente elaboración del sello se verifican asépticamente en una secuencia de operaciones ininterrumpida sin exposición de ninguno de los elementos involucrados hacia ambientes no estériles.

Los lineamientos de la FDA describen el proceso aséptico como una secuencia en la que el producto con fármaco, el envase y su tapón son sometidos a procesos de esterilización por separado para su posterior ensamblaje. El área donde se llena el producto es la de mejor calidad y la más crítica. Sin embargo, la FDA reconoce que existe mala interpretación en alto grado respecto a sus lineamientos y aún diferencias considerables entre compañías.

Los pasos que se mencionan a continuación explican el proceso³²:

1. **EXTRUSIÓN.** El tubo plástico es extruido a base del granulado tomado del molde de soplado. La Fig. 4.1 muestra este paso.

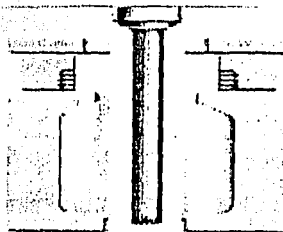


Fig. 4.1. Extrusión BFS.

³¹ Olson, W. P. & Groves, M.J., "Aseptic Pharmaceutical Manufacturing Technology for the 1990's", Interpharm Press, Inc., July 1987, pp. 195-218.

³²rommelag Kunststoff-Maschinen Vertriebsgesellschaft mbH

2. **MOLDEO.** El molde principal se cierra, sellándose el fondo. La unidad de mandril especial se asienta sobre el cuello del envase, soplando el segmento del tubo mediante aire comprimido hacia el recipiente. El recipiente es moldeado al vacío. La Fig. 4.2 muestra este paso.

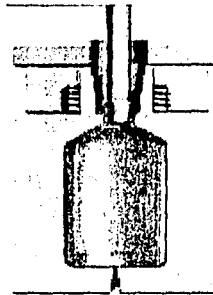


Fig. 4.2. Moldeo BFS

3. **LLENADO.** La Fig. 4.3 muestra la forma en que se realiza el llenado; el líquido pasa a través de la unidad de mandril especial -medido exactamente por la instalación de dosificación- en el recipiente.

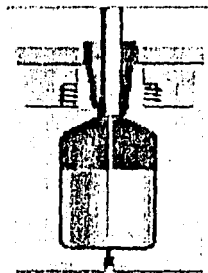


Fig. 4.3. Llenado BFS

4. **CIERRE.** Después del levantamiento de la unidad de mandril especial se cierra la mordaza, moldeando mediante vacío el cierre de cabeza deseado. En la Fig. 4.4 se muestra este paso.

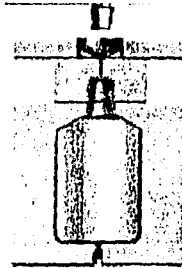


Fig. 4.4. Cierre BFS.

4. **SEPARACION.** La Fig. 4.5. muestra cómo una vez abierto del molde de soplado, el recipiente queda separado de la instalación, para comenzar el próximo ciclo. Por medio de un sistema de transporte, el envase pasa a preparación ulterior. El tiempo total del ciclo es de 9 a 20 segundos dependiendo del tamaño y complejidad del envase.

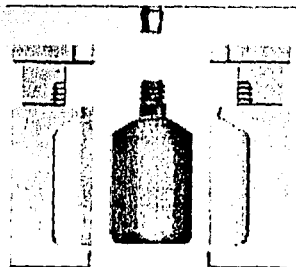


Fig. 4.5. Separación del molde BFS.

Para la elaboración del recipiente se emplea principalmente polietileno de alta, media o baja densidad o mezclas de polipropileno. Pueden emplearse otros plásticos si se comprueba que no son tóxicos y que no poseen sabor ni olor. El envase plástico es más económico que el de vidrio y también puede ser reciclado.

Como la extrusión se efectúa a temperaturas entre 170 y 230°C, garantiza la esterilidad del envase formado. Se han hecho pruebas de inoculación bacteriana y de endotoxinas a la resina antes del llenado para retar la esterilidad del proceso.

En el caso del desafío de esterilidad para llenado, sólo un vial de 638 se halló contaminado, sin embargo el microorganismo encontrado no era el mismo que se agregó a la resina. No se halló evidencia de endotoxinas mediante LAL, verificándose una reducción del orden de 300 veces. En resultados estadísticos a lo largo de pruebas durante varios años se tiene: de 106 corridas con medio de cultivo (398,486 unidades llenadas) sólo 16 resultaron contaminadas.

La aguja especial empleada para llenar la solución se esteriliza mediante SIP a 130°C sin desensamblarla. Durante el proceso, el sistema de llenado se baña continuamente con un flujo de aire proveniente del filtro HEPA protegiéndolo así de la contaminación, aunque no tenga flujo laminar. Se asegura la esterilidad de la solución que se llena mediante filtración esterilizante.

IV.9 BARRERAS ABSOLUTAS

Una cabina de aislamiento total consiste en una especie de bolsa de PVC transparente hermética que encierra cierto volumen de aire, protegiendo todo lo que se encuentra en el interior de cualquier tipo de contaminación externa. Se opera la maquinaria localizada en el interior mediante guantes, semi-trajes o trajes completos o "Scalair".

El interior se esteriliza mediante vapores al 34% de una mezcla de ácido peracético, ácido acético, peróxido de hidrógeno, oxígeno y agua. El material se introduce haciéndolo pasar a través de una barrera líquida con sanitizante o mediante un autoclave de doble puerta y/o túnel de esterilización.

Entre las ventajas de la incorporación de barreras absolutas se encuentran: sólo se requiere esterilización dentro de la cabina, da niveles de aseguramiento de esterilidad (SAL's) de 10^{-6} , no requiere vestimenta especial del operador, la protección del personal y al producto es total, equipo y transferencia de material son protegidos del personal y ambiente, el intercambio de guantes no rompe la esterilidad del sistema³³.

IV.10 SISTEMAS PARA EVALUAR LA INTEGRIDAD

La calidad del sello de las ampollitas y el cierre de viales puede ser evaluado por varios métodos. Algunos de ellos se muestran en la tabla 4.1³⁴.

MÉTODO	CARACTERÍSTICAS
Retención de Vacío	El aire se evacúa del contenedor y se detectan fisuras de la ampollita por una pérdida de vacío.
Presión Neumática	La cabeza de la ampollita se presuriza para provocar ruptura. Las ampollitas pueden sumergirse invertidas en una solución en busca de burbujas.
Cámara de vacío	Se colocan las ampollitas invertidas un cámara de vacío y se espera a que aparezcan rupturas.
Inmersión en colorante	Consiste en la inmersión de ampollitas en una solución coloreada con o sin aplicación de presión. En este método es importante considerar la cantidad de colorante de acuerdo a la carga de ampollitas.
Inmersión microbiológica	El vial con medio de cultivo se invierte en una cámara cerrada y se rocía una suspensión de microorganismos (como <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Detección electrónica	El vial o ampollita es revisado en toda su longitud por medio de impulsos eléctricos a cierto voltaje. Las fisuras se detectan por diferencia de potencial eléctrico.

Fuente: *Aseptic Pharmaceutical Manufacturing Technology for the 1990's*
 Tabla. 4.1. Métodos para evaluar integridad

³³ Olson, W. P. & Groves, M.J., "Aseptic Pharmaceutical Manufacturing Technology for the 1990's", Interpharm Press, Inc., July 1987, pp. 219-245.

³⁴ *Op. cit.* pp. 181-193.

C
A
P
Í
T
U
L
O
V

Capítulo V. PERSONAL

La influencia de los operadores en las operaciones de llenado, especialmente durante llenados manuales o semi-automáticos es de trascendental importancia. Ya se ha visto que aunque los equipos e instalaciones sean excelentes, son insuficientes para garantizar un llenado aséptico exitoso si no se cuenta con personal capacitado.

V.1 DESCRIPCIÓN DE PUESTO

El área de fabricación de inyectables debe contar con personal capacitado para realizar una amplia gama de actividades, desde limpieza y sanitización hasta llenados asépticos. En la tabla 5.1 se muestran las funciones básicas y relaciones del personal.

PUESTO Y ESCOLARIDAD MÍNIMA	FUNCIONES BÁSICAS	SE RELACIONA CON
Supervisor de Inyectables Pasante de QBP, QFB o QFI	<ul style="list-style-type: none"> -Planear la producción interna -Verificar las operaciones del Departamento -Analizar constantemente la capacidad de producción -Cerrar boletos -Controlar rendimientos -Verificar el buen funcionamiento del equipo -Controlar presupuesto -Controlar materiales indirectos -Difundir procedimientos -Evaluar personal a su cargo -Prevenir accidentes -Capacitar al personal -Control de costo -Mejorar métodos de trabajo 	<ul style="list-style-type: none"> -Control de Producción -Control de Calidad -Supervisados -Compras -Proveedores -Mantenimiento

PUESTO Y ESCOLARIDAD MÍNIMA	FUNCIONES BÁSICAS	SE RELACIONA CON
Técnico especializado en fabricación de inyectables Pasante de QBP, QFB o QFI	<ul style="list-style-type: none"> -Fabricar productos inyectables -Verificar parámetros de proceso -Enviar muestras a Control de Calidad -Enviar boleto de manufactura -Mantener inventario de materiales directos -Verificar el buen funcionamiento del equipo -Evaluar personal a su cargo -Difundir procedimientos -Destilar agua -Solicitar mantenimiento 	<ul style="list-style-type: none"> -Supervisor del Área -Planeación -Control de Calidad -Jefe de Seguridad -Personal de Inyectables -Mantenimiento -Control Microbiológico -Control Químico
Operador calificado en fabricación de inyectables Dos años de QBP, QFB, QFI o Técnico Químico con un año mínimo de experiencia	<ul style="list-style-type: none"> -Limpieza -Fabricar inyectables -Verificar materias primas -Mantenimiento -Vigilar y cumplir reglas de seguridad -Mantener registros actualizados -Esterilizar materiales y equipo -Conocer y aplicar procedimientos -Registrar las operaciones realizadas -Destilar agua -Solicitar mantenimiento 	<ul style="list-style-type: none"> -Supervisor del Área -Planeación -Control de Calidad -Jefe de Seguridad -Personal de Inyectables -Mantenimiento -Control Microbiológico -Control Químico
Jefe de Grupo de Preparación de Recipientes Pasante de QFB, QBP o QFI	<ul style="list-style-type: none"> -Vigilar la preparación de recipientes -Coordinar la clasificación de productos -Documentar boletos de manufactura -Entregar granel -Coordinar el lavado de ropa -Solicitar materiales indirectos -Verificar el buen funcionamiento del equipo -Proporcionar información para evaluaciones -Evaluar personal a su cargo 	<ul style="list-style-type: none"> -Supervisor del Área -Almacén -Control de Calidad -Jefe de Seguridad -Personal de Inyectables -Mantenimiento -Control Microbiológico -Control Químico
Operador calificado de llenado estéril Preparatoria o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> -Limpiar y sanitizar áreas de trabajo -Lavar y esterilizar el equipo -Esterilizar uniformes -Recibir productos -Llenar productos estériles -Controlar llenado de productos -Esterilizar ampolletas llenadas -Llenar registros y boleto de manufactura -Entregar graneles -Elaborar reporte diario de labores -Solicitar mantenimiento 	<ul style="list-style-type: none"> -Supervisor -Operadoras de llenado -Jefe de Grupo de Clasificación -Mantenimiento

PUESTO Y ESCOLARIDAD MÍNIMA	FUNCIONES BÁSICAS	SE RELACIONA CON
Operadora de llenado estéril y clasificación Preparatoria o equivalente	-Limpiar el área de trabajo -Esterilizar uniformes -Verificar esterilidad -Controlar llenado de productos -Llenar registros y boleto de manufactura -Clasificar productos -Elaborar reporte diario de labores -Solicitar insumos al jefe de grupo -Solicitar mantenimiento	-Supervisor -Jefe de Grupo de Clasificación -Mantenimiento
Operador de preparación de recipientes Preparatoria o equivalente	-Limpiar equipo y área de trabajo -Recibir y lavar materiales -Esterilizar materiales -Controlar parámetros de proceso -Llenar registros y boleto de manufactura -Elaborar reporte diario de labores -Solicitar insumos -Solicitar mantenimiento	-Supervisor -Jefe de Grupo de Clasificación -Mantenimiento

Fuente: Eli Lilly & Cia. de México

Tabla 5.1. Funciones básicas y relaciones del personal de Inyectables.

V.2 VESTIMENTA, CALZADO

La ropa de calle no debe ser llevada a las áreas limpias y el personal que entra al cuarto de cambio debe portar el uniforme de la planta. La correcta colocación del uniforme estéril debe seguir un procedimiento por escrito, así como el lavado, preparación y esterilización del uniforme.

El personal involucrado en la manufactura, proceso o empaque de productos farmacéuticos usará ropa limpia de acuerdo a las tareas que desempeñen, para evitar contaminar el área o al producto deberá usar ropa que proteja al producto de la posible contaminación de cabeza, cara, manos y brazos³⁵.

Los accesorios como el reloj de pulsera, cualquier tipo de joyería y los cosméticos no deben ser usados en áreas limpias. Así mismo, se debe verificar que el personal tenga las uñas recortadas y sin pintura.

³⁵ "Code of Federal Regulations 21" Parts 200 to 299, Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, April 1994, pp. 82.

La ropa y su calidad tienen que adaptarse al proceso y el lugar de trabajo y debe ser usada de tal manera que evite que el producto se contamine, por lo que el uniforme debe ser de un material que no desprenda fibras o partículas³⁶. Se recomiendan overoles de tela de fibra larga ya sean desechables (Tyvek®) o fácilmente lavables (nylon, zarga).

Los requisitos para transitar en áreas Clase 10000 son³⁷:

1. Solicitar autorización del Supervisor del Departamento.
2. Traer uniforme de trabajo con gorro cubriendo todo el cabello y zapatos limpios de uso exclusivo dentro de la planta.
3. Solicitar uniforme completo de uso exclusivo dentro del área.
4. Limpiar de nuevo las suelas de los zapatos en el tapete del vestidor.
5. Lavarse manos y brazos hasta arriba de los codos con el jabón germicida del lavabo.
6. Secar con aire.
7. Asegurar tapabocas cubriendo boca y nariz.
8. Abrir el paquete de ropa estéril.
9. Cubrir cara y cabeza con capuchón, amarrar las cintas atrás.
10. Sujetar el uniforme por el lado interno del cuerpo del mismo, las piernas caen en vertical y sin rozar objeto alguno, meter pies y piernas, subir hasta la entrepierna, desenrollarlo manipulándolo por el interior, meter brazos y subir el cierre. Bajar las piernas, enrolladas hasta el momento. Sentarse y poner cubiertas a los zapatos. Sin rozar la ropa amarrar las cubiertas a los tobillos.
11. Abrir el paquete de guantes estériles e introducir las manos al estilo cirujano.
12. No exceder el máximo de personas permitido en esta área.

Los requisitos para transitar por áreas clase 100000 son²⁴:

1. Use uniforme y zapatos limpios.
2. Ponga overol o bata sobre el uniforme, cubrezapatos y gorro que cubra todo el cabello.

³⁶ "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea", Vol. IV. Comisión de las Comunidades Europeas, 1992, pp. 73.

³⁷ Eli Lilly & Cía. de México

La ropa usada en las áreas limpias debe ser lavada de tal manera que **no** recoja contaminantes particulados, que se adicionen y que puedan desprenderse más tarde. Es deseable contar con lavanderías separadas para tal ropa. Si las fibras son dañadas por una limpieza o esterilización inapropiada que originen desprendimiento de partículas, deben ser desechadas. Las operaciones de lavado y esterilización deben seguir Procedimientos Estándar de Operación (PEO's)³⁸.

V.3 ENTRENAMIENTO

Cualquier persona que se vea involucrada en la fabricación, proceso o empaque de productos farmacéuticos debe tener educación, entrenamiento y experiencia para estar capacitada en el desempeño de sus actividades. El entrenamiento debe enfocarse hacia las operaciones particulares que desempeñe la persona según sus actividades asignadas. El entrenamiento debe realizarse en operaciones particulares de acuerdo a las Prácticas Adecuadas de Manufactura vigentes (Current Good Manufacturing Practices) y a los PEO's.

Cada persona es responsable de supervisar la manufactura, proceso y empaque de los productos fabricados y deben tener la educación, entrenamiento y experiencia para desempeñar las funciones asignadas de tal manera que se tenga la certeza de la identidad, seguridad, calidad y pureza del producto.

Debe existir el mínimo posible de personal calificado para realizar y supervisar la manufactura, proceso o empaque de los productos³⁹.

Todo el personal, incluyendo a las personas de mantenimiento que trabajen en las áreas asépticas debe ser entrenado para que posean conocimientos básicos de higiene y microbiología.

³⁸ "Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica", Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 1993, pp. 87-88.

³⁹ "Code of Federal Regulations 21", Parts 200 to 299, Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, April 1994, pp. 82.

Debe darse continuidad al entrenamiento inicial y documentarse ambos (el entrenamiento inicial y el de sostén). Es insuficiente que se exija sanitización durante operaciones asépticas si el personal no está convencido de la importancia de la misma en cuanto a la reducción de la contaminación. Es deseable el empleo de elementos audiovisuales como diapositivas o grabaciones para la demostración de instrucciones programadas. La verificación de problemas de higiene, sanitización y tecnología farmacéutica en el proceso aséptico ayuda a un mejor conocimiento del personal y al control del mismo.

Los operadores con infecciones de la piel, heridas abiertas y eczema, especialmente en la cara, cuello, brazos y manos o con fiebre, resfriado o cualquier otra infección contagiosa, no podrán entrar al área aséptica. El operador debe notificar su condición al Supervisor del área para ser exento de la entrada a la misma mientras persista la infección. Debe realizarse una evaluación médica antes de que reinicie sus labores. Después de haber viajado a algunos países debe realizarse una evaluación médica adicional⁴⁰.

Deben eliminarse acciones como las que se mencionan a continuación:

- Moverse rápidamente o correr
- Sentarse o recargarse sobre el equipo
- Escribir sobre el equipo o sobre la ropa
- Sacar ropa del cuarto de vestido (precámara)
- Emplear ropa exclusiva del cuarto estéril fuera de él
- Usar ropa gastada o deteriorada⁴¹

⁴⁰ "Validation and Environmental Monitoring of Aseptic Processing", Committee on Microbial Purity, Journal of Parenteral Science & Technology, Vol 44, No.5, September-October 1990, pp. 276.

⁴¹ "Contamination Education Control", Cleanroom Management & Contamination Control Seminar, Cleanroom Management Associates.

V.4 FLUJO DE PERSONAL

El personal que opera en el cuarto limpio se desplazará del vestidor general del Laboratorio al vestidor del cuarto limpio en donde entrará a través de un paso con doble puerta, procediendo después de colocarse el uniforme conforme a los PEO's establecidos antes de entrar al cuarto limpio. Una vez terminada su labor, regresará al laboratorio a través del vestidor del cuarto limpio, en donde dejará los uniformes, botas, cofias usados en forma tal que se evite la diseminación de contaminantes, especialmente si se han llenado polvos.

El flujo de personal dentro del cuarto limpio deberá ser en forma tal que se tenga que hacer el mínimo de desplazamientos, evitando el cruce con el flujo de materiales y con el flujo de los demás operadores que trabajan en la zona⁴².

Debe minimizarse el acceso de visitantes y personal no entrenado a las áreas. Si el acceso es necesario, los visitantes deben recibir supervisión especial.

Los requerimientos de vestido aplican para **todas** las personas, incluyendo visitantes, mantenimiento y gerencia⁴³.

⁴² Solres, R., et al, "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios", CIPAM, México, D.F., Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 1989., pp. 9-10.

⁴³ Eli Lilly y Cía. de México.

C
A
P
Í
T
U
L
O

V
I

VI. PROPUESTA DE REMODELACIÓN

En este capítulo se presenta un panorama general de actividades que deberán ser coordinadas para remodelar un área de fabricación de inyectables. El tipo de remodelación puede variar de empresa a empresa, dependiendo del equipo que será instalado, el presupuesto, el tiempo y los recursos adicionales disponibles. Sin embargo, existen acciones comunes que deben considerarse durante cualquier empresa de este tipo.

El proyecto de remodelación de un área productiva por parte de una compañía farmacéutica es de carácter económico, de operación dentro de la categoría de *producción de bienes*. Es decir, la decisión final sobre su realización se hace en base a una demanda efectiva capaz de pagar el precio del bien o servicio que el proyecto produzca (carácter económico); se considera de operación pues se racionalizan los factores de producción y cae en la categoría de *producción de bienes* dentro del ramo farmacéutico.

La estrategia de desarrollo adoptada se pondrá en práctica mediante una serie de instrumentos que operan a diferentes niveles (grado de desagregación de las variables manejadas: global, sectorial, rama productiva, empresa), dimensiones (distintas naturalezas de estas variables: económicas, sociales, políticas, físicas), escalas (ámbito espacial, nacional, local) y horizontes de tiempo (a corto, mediano o largo plazo).

El primer problema en la técnica de elaboración de un programa consiste en determinar cuáles son las metas de crecimiento posible para una economía dada. Esto no puede resolverse sin una previa revisión de los hechos pasados y las posibilidades presentes y tiene que ser el resultado de un análisis laborioso. En primer lugar, es necesario examinar la manera como el país ha evolucionado en los últimos años y los factores dinámicos que han actuado en su desarrollo para hacer lo que se podría llamar un diagnóstico de la economía nacional. Importa especialmente determinar la tasa de crecimiento y el esfuerzo realizado por alcanzarla. Por otra parte, habrá que estudiar las probables tendencias futuras y las posibilidades de que varíen o persistan los factores

internos y externos que han actuado en el último período. El conjunto de estos elementos permitirá apreciar las potencialidades de crecimiento de la economía y señalar el grado de esfuerzo necesario para alcanzar diversas tasas de desarrollo⁴⁴.

Debe considerarse que el aumento de capital nacional, o sea, la inversión que se piensa llevar a cabo, tenga consistencia interna, es decir, que guarde relación lógica con las actividades que se vienen realizando y que, en caso de buscar una modificación profunda de estas actividades, se tenga en cuenta la existencia de factores condicionantes sociales e institucionales que tienen en general inercia propia. Esto implica un análisis previo de lo *que se quiere hacer, cómo hacerlo, con quién y dónde*, así como *qué resultados directos arroja*, que sean mensurables desde el punto de vista económico⁴⁵.

La empresa interesada en remodelar su área productiva debe analizar los siguientes puntos:

- √ La existencia de demanda suficiente o de una necesidad a cuya atención la comunidad esté dispuesta a asignar los recursos indispensables.
- √ La implantación de una técnica de producción adecuada y económicamente factible, dado el volumen de producción previsto.
- √ Una localización adecuada.
- √ La capacidad financiera o endeudamiento suficiente para atender tanto la instalación del proyecto como su operación.
- √ La disponibilidad suficiente de insumos y factores requeridos para el proyecto, dadas la técnica y la capacidad de producción adoptadas.
- √ Alguna evidencia de que los ingresos provenientes de la colocación de los bienes o servicios que se van a producir serán suficientes para cubrir sus egresos financieros, así como para obtener una rentabilidad mínima sobre el capital.

⁴⁴ "Análisis y proyecciones del desarrollo económico: I. Introducción a la técnica de programación", (E/CN.12/363), publicación de las Naciones Unidas, pp. 8.

⁴⁵ "Guía para la presentación de proyectos", 21a. Edición, Instituto Latinoamericano de Planificación Económica y Social ILPES, Siglo XXI Editores, México 1994, pp. 26.

El proyecto de remodelación se ha dividido en cuatro fases que muestra la tabla 6.1.

FASE	PASOS
I. DEFINICIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Demarcación de las condiciones actuales del área • Estudio de las necesidades y justificación de la remodelación • Especificaciones • Estrategia (plan de trabajo) • Estrategia de inventario • Actualización de procedimientos
II. EJECUCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Elección de equipo • Elección de la constructora • Firma de Contrato • Diseño preliminar y revisión de Casa Matriz • Diseño detallado y aprobación de proyecto • Compra de equipo • Construcción
III. SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Supervisión de la ejecución • Instalación de equipo • Calificación de áreas y equipos • Validación de procesos • Entrenamiento de personal
IV. CONCLUSIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Entrega del área • Detalles administrativos • Evaluación de experiencia

Tabla 6.1. Fases del proyecto de remodelación de un área de fabricación de inyectables.

VI.1 DEFINICIÓN

Esta fase se divide a su vez en :

- Demarcación de las condiciones actuales del área
- Estudio de las necesidades y justificación de la remodelación
- Especificaciones
- Estrategia (plan de trabajo)
- Estrategia de inventario
- Actualización de Procedimientos

Se considerará la planeación para transformar un área de fabricación de soluciones y/o suspensiones inyectables líquidas, de tal forma que se aprovechen al máximo las instalaciones que se tengan, modificando el proceso de llenado tradicional por tecnología de Soplado/Llenado/Sellado y considerando la adecuación de las áreas anteriores para nuevos usos. Sin embargo, el análisis que se presentará puede ser adaptado a remodelaciones para llenados tradicionales.

• Demarcación de las condiciones actuales del área

Para saber cuándo es necesario realizar la remodelación, deben efectuarse varias inspecciones en busca de procesos que puedan ser mejorados, defectos en las instalaciones, equipo que pueda ser sustituido, formas de corregir los flujos de personal, mejorar los tiempos estándar de producción o aumentar el volumen de la misma.

La revisión se realiza a nivel interno por parte de los Departamentos de: Producción, Control de Calidad, Servicios Técnicos, Laboratorios de Control Microbiológico y Químico, Seguridad, Taller Mecánico, Operación y Servicios, Ingeniería y Planeación. A nivel externo puede ser inspeccionada por casa matriz, por personal enviado por la Secretaría de Salud o por inspectores de la FDA. Los comentarios sirven de base para ubicar las necesidades del área.

• **Estudio de las necesidades y Justificación de la remodelación**

Una vez que se han definido las condiciones actuales, se realiza un estudio de las necesidades que se tienen para el área. Este estudio debe realizarse desde varios puntos de vista⁴⁶:

⇒ **TÉCNICO**

El aspecto técnico involucra procesos, requisitos y rendimientos. Los **procesos** técnicos poseen relaciones internas, en cuanto a la adecuación del proyecto a los objetivos propios y relaciones externas, ubicando al proyecto como parte de todo el proceso económico.

Los **requisitos** técnicos se refieren a la existencia y a la disponibilidad de todos los elementos cuya movilización y utilización son indispensables para que el proyecto se realice. Los requisitos pueden ser: de tipo material (insumos físicos); de tipo humano (mano de obra especializada) o de tipo institucional (legislación técnica específica). Los requisitos técnicos deben ser especificados y cuantificados.

En cuanto a los problemas de **rendimiento técnico**, se refieren en general a la relación entre insumos y productos.

⇒ **ECONÓMICO**

Todos los aspectos del proyecto deben enfocarse considerando que su realización requiere la movilización de factores de producción, es decir, de elementos naturales, humanos o creados por el hombre, combinados en una función de producción. Su tratamiento corresponde al análisis económico que tiene por objeto los problemas de distribución y utilización, examinándolos tal como se presentan en el contexto de una sociedad concreta.

⁴⁶ "Guía para la presentación de proyectos", 21a. Edición, Instituto Latinoamericano de Planificación Económica y Social ILPES, Siglo XXI Editores, México 1994, pp. 40-50.

Los aspectos del proyecto se refieren a la determinación de la eficiencia económica al nivel de la empresa y de la economía del país en su conjunto. En general se consideran a nivel de: funciones de producción (forma precisa de combinar factores para obtener cantidades definidas de producto) y alternativas del empleo de los mismos factores con otros objetivos identificados a la luz del mismo tipo de análisis que está en la base del proceso.

La evaluación económica del proyecto de remodelación se hace para demostrar que es rentable y que la productividad económica en el empleo de los factores utilizados se considera satisfactoria, ya sea según criterios económicos de la empresa o según los criterios de política económica o social adoptados por las autoridades públicas que aprobarán el proyecto.

⇒ FINANCIERO

Los recursos para sufragar los gastos en que deberá incurrir la entidad responsable del proyecto en la fase de ejecución y los resultados financieros que dará constituyen los elementos básicos del análisis financiero del proyecto. Debe tenerse en cuenta, además, que el proyecto tiene un período de maduración, es decir, que transcurrirá cierto tiempo entre el momento en que empiezan las inversiones y el momento en que el proyecto comienza a rendir ingresos. En el caso de producción de bienes existe otro lapso entre el empleo de los insumos y el pago por el uso o consumo de los mismos. Durante estos períodos es necesario incurrir en diversos gastos, antes de que el proyecto empiece a producir plenamente sus beneficios y, en consecuencia, se requiere de capital para financiarlos. Los parámetros básicos que deben considerarse son: volumen de crédito a obtener, plazo de amortización, período de gracia que pueda concederse, la tasa de interés, las condiciones y los períodos de los desembolsos.

El examen de los aspectos financieros debe completarse con un análisis de la sensibilidad de los parámetros principales del proyecto a variaciones en las hipótesis que sirvieron de base a su cálculo.

⇒ ADMINISTRATIVO

Los aspectos administrativos incluyen una dimensión legal o jurídica y otra estrictamente funcional o técnica. La organización destinada a realizar el proyecto debe atender las exigencias resultantes del aparato jurídico-legal del país que la condiciona, a veces en forma muy estricta y, por otro lado, está sujeta a reglas y normas que resultan de la técnica de administración. Estos aspectos deben analizarse para definir y justificar la organización que se propone para administrarlo.

⇒ INSTITUCIONAL

Las condiciones institucionales prevalecientes configuran la elaboración y ejecución del proyecto, según su naturaleza e importancia. Una parte de los aspectos que se analizan en relación con el marco institucional se presenta en la forma de factores condicionantes, que se estudian como problemas administrativos del proyecto. Otra parte se considera específicamente como institucional, que incluye la legislación pertinente, elementos de política general y de política económica y otros datos de carácter social.

El conjunto de problemas que se plantean en este aspecto afecta a distintos elementos de decisión. Entre ellos pueden citarse la obtención de diversos insumos físicos, la posibilidad de seleccionar las técnicas que se emplearán, las oportunidades de comercialización y el aprovechamiento de economías externas.

En el caso del proyecto de remodelación de una área aséptica las entidades involucradas son: Secretaría de Salud, Food and Drug Administration, Normas de construcción vigente del DDF, Normas técnicas para instalaciones eléctricas de SECOFI, Normas de seguridad de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social y del Instituto Mexicano del Seguro Social, Reglamento de Instalación de Gas, Normas de Seguridad de Bomberos y *Current Good Manufacturing Practices (CGMP's)*.

Para realizar la remodelación de un área de fabricación tradicional de inyectables, se asume que ésta cuenta con las características "normales" de operación:

- Área de llenado clase 100 con flujo laminar y condiciones ambientales controladas.
- Areas de diferente calidad en cuanto a nivel de partículas.
- Los recipientes prefabricados son lavados, esterilizados y luego llenados por medio de una máquina llenadora. A continuación son sellados (ampolletas) o taponados y engargolados en áreas de calidad inferior a la de llenado.
- Se destina tiempo y recursos humanos a la preparación de los materiales que se emplean para el llenado.
- El equipo se esteriliza por separado y luego se reúne en el momento del llenado aséptico.

Se propone la implantación del sistema Soplado/Llenado/Sellado que tiene como ventajas:

- ✓ Área de llenado clase 100 sobre la máquina llenadora (puede bajarse la especificación en caso de que se aisle la máquina mediante técnicas de aislamiento de barrera).
- ✓ Pueden eliminarse áreas de diferentes clases si se tiene aislada con burbuja las máquinas llenadoras.

- ✓ Los recipientes estériles son moldeados en la máquina, inmediatamente llenados y luego sellados, con lo que se evita la contaminación por residuos de lavado o material particulado del área.
- ✓ Como los recipientes son moldeados *in situ*, no se emplean recursos adicionales.
- ✓ El equipo que emplea la máquina es limpiado y esterilizado mediante CIP/SIP.
- ✓ La construcción en módulos permite la división en zonas "grises" y "blancas" de la instalación, la protección completa del producto, el diseño de acuerdo a la aplicación y obtener bajos costos de producción y elevados rendimientos.

• **Especificaciones**

La calidad del proyecto se define por las especificaciones del mismo. Las especificaciones incluyen todos los requisitos de importancia para cumplir con la medida de la calidad del proyecto, por lo que debe tenerse suma precaución al definir las pues éstas se convierten en el factor de control para el cumplimiento del estándar de ejecución y afectan directamente tanto el presupuesto como la planificación del mismo⁴⁷.

Las especificaciones que se considerarán son las mismas que se han estipulado en el Capítulo II (Reglamentación) en cuanto a áreas físicas, personal y equipo. Sin embargo, cabe mencionar que la FDA no hace distinción entre el llenado tradicional y el Soplado/Llenado/Sellado aunque sí menciona y acepta la "Tecnología de barrera".

El sistema de envasado Blow/Fill/Seal satisface las normas internacionales de los envases asépticos tanto en la industria de productos alimenticios como en el sector farmacéutico⁴⁸.

⁴⁷ "Guía para la presentación de proyectos", 21a. Edición, Instituto Latinoamericano de Planificación Económica y Social ILPES, Siglo XXI Editores, México 1994, pp. 21-26.

⁴⁸ rommëlag Kunststoff-Maschinen Vertriebsgesellschaft

La tabla 6.2 muestra los acabados que se recomiendan para las distintas áreas.

ACABADO	ÁREA ESTÉRIL	ÁREA LIMPIA	ÁREA GENERAL
Equipo	Partes de contacto y exteriores lisos.	Partes de contacto lisas, pintura mínima	Partes de contacto lisas y pintadas
Paredes y divisiones	Lisas, fácilmente limpiables, resistentes a impacto	Lisas, fácilmente limpiables, resistentes a impacto	Lisas, resistentes a impacto
Pisos	De terrazo epóxico o equivalente con curva sanitaria	Que soporten tráfico frecuente, curva sanitaria	Que soporten tráfico frecuente
Techos	Con curva sanitaria, sin uniones, conexiones de servicios selladas	Sin uniones, conexiones de servicios selladas	Puede tener uniones en ángulo recto con pared
Puertas Ventanas	Lisas, lavables, puertas resistentes a impacto	Lisas, lavables, puertas resistentes a impacto	Puertas resistentes a impacto

Fuente: Eli Lilly y Cia. de México.

Tabla 6.2. Especificaciones para acabados de un área de fabricación de inyectables.

En la tabla 6.3 se definen los requerimientos para cada tipo de área.

REQUERIMIENTO DEL ÁREA	ÁREA ESTÉRIL	ÁREA LIMPIA	ÁREA GENERAL
HVAC	Sí	Sí	Sí
TEMPERATURA	Controlada a 18°C + 2°C	Controlada a 20°C + 2°C	Controlada a 22°C + 2°C
CONTROL DE HUMEDAD	No (a menos que se produzcan liofilizados o se envasen polvos)	No	No
CONTROL DE PRESIONES	Cascada positiva	Cascada Positiva	Cascada Positiva
FLUJO DE AIRE FILTRACIÓN	30-35 cambios por hora empleando filtros HEPA remotos para clase 10000 con campanas de flujo laminar clase 100	30 cambios por hora empleando filtros HEPA remotos clase 100000	Cambios por hora de acuerdo al nivel de ocupación del cuarto empleando filtros de 85% de eficiencia.
Retornos de aire	Sí	Sí	Sí

Fuente: Eli Lilly y Cia. de México.

Tabla 6.3 . Especificaciones para cada tipo de área.

El establecimiento de los flujos de personal y equipo es de gran ayuda para diseñar el área. En la tabla 6.4 se muestran las especificaciones idóneas para estos flujos.

FLUJO DE:	ÁREA ESTÉRIL	ÁREA LIMPIA	ÁREA GENERAL
Material y Equipo	Unidireccional	Unidireccional	Aleatorio
Personal	Unidireccional a través de precámaras y vestidores	Unidireccional a través de precámaras	Acceso General
Vestimenta Personal	Exclusivo para el cuarto limpio	Exclusivo para el área	General de la planta

Fuente: Eli Lilly y Cla. de México.

Tabla 6.4 . Especificaciones de flujo de personal.

El área estéril y el área limpia deben contar con los siguientes servicios:

- * Agua purificada
- * Drenaje (sólo el área limpia)
- * Aire comprimido
- * Vapor (2.5kg/cm²)
- * Sistema contra incendio
- * Electricidad
- * Agua caliente (sólo en área limpia)
- * Agua para inyección
- * Agua helada (sólo en área limpia)
- * Vacío

• **Estrategia (Plan de Trabajo)**

Se consideran dos principales estrategias para realizar la remodelación:

- 1.- Especificación de las actividades
- 2.- Estudio de tiempo

1.- ESPECIFICACIÓN DE LAS ACTIVIDADES

Las actividades que se han considerado para las fases ya se mencionaron en la tabla 6.2 de este capítulo. Sólo se mencionará que deberá considerarse para cada una la adquisición a terceros de bienes, de derechos o servicios así como el aprovisionamiento, almacenamiento, distribución interna y vigilancia.

2.- ESTUDIO DE TIEMPO.

Para distribuir el tiempo se ha considerado el empleo de un diagrama tipo GANTT (tabla 6.5), que consiste en barras horizontales que muestran gráficamente la relación entre los pasos del proyecto⁴⁹.

⁴⁹ Haynes, M. "Administración de Proyectos", Grupo Editorial Iberoamérica, S.A. de C.V., México, 1992. pp. 30-32.

DIAGRAMA TIPO GANTT

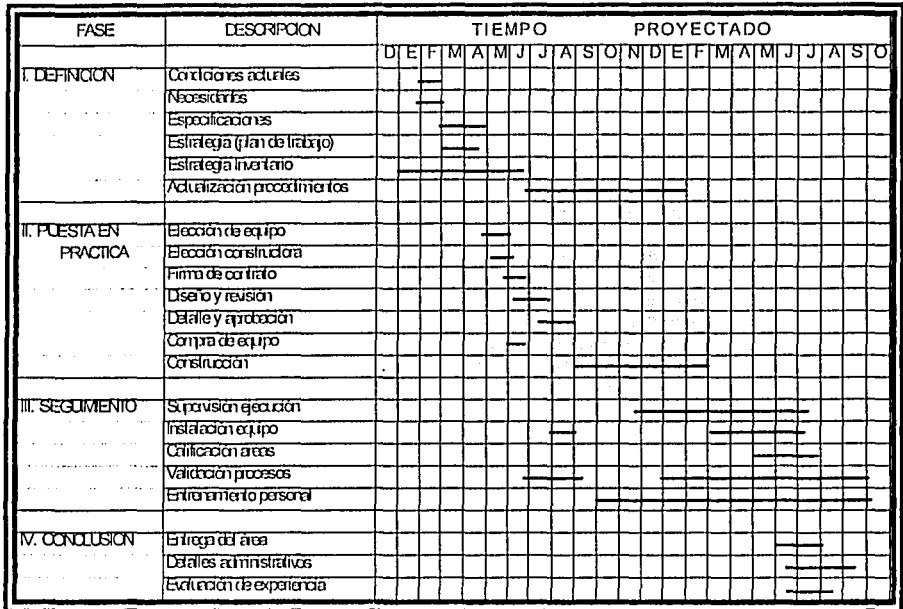


Tabla 6.5. Diagrama tipo Gantt del proyecto de remodelación

En el diagrama de la tabla 6.5 se han calculado los tiempos de acuerdo a aproximaciones llamadas "optimistas", "pesimistas" y "más probables", de acuerdo a consultas con expertos de cada actividad y relacionándolos mediante la siguiente ecuación:

$$T_e = \frac{T_o + 4T_m + T_p}{6}$$

Donde:

T_e = Cálculo del tiempo estimado

T_o = Tiempo optimista (el más corto)

T_m = Tiempo más probable

T_p = Tiempo pesimista (el más largo)

• Estrategia de Inventario

La estrategia de inventario consiste principalmente en aumentar la producción unos meses antes de la remodelación con el fin de mantener los productos siempre en existencia y satisfacer la demanda prevista.

El Departamento de Planeación debe estar en contacto con el de Producción para tratar de anticipar cualquier retraso que se tenga en el plan de remodelación y tratar de minimizar sus efectos en el almacén de producto terminado.

Se sabe que por lo regular un aumento de inventario de 1.5 meses por cada mes de paro de labores es aceptable, sin embargo para productos cuyas ventas aumentan en ciertos meses se recomienda aumentar el inventario 2 meses por cada mes de inactividad.

En caso de que hubiera sido insuficiente el inventario planeado para la remodelación, una vez terminada ésta, también se requeriría de una planeación de la producción *a posteriori* para aumentar nuevamente el inventario y mantenerlo en el rango normal de operación de la empresa.

• **Actualización de procedimientos**

Para planear cualquier transformación de área se hace imprescindible contar con procedimientos estándar de operación (*Standard Operation Procedures-SOP's* o *Normalized Operation Procedures-NOP's*) para que todo el personal conozca cómo manejar el equipo, cómo entrar, cómo vestirse, etc. La actualización de los procedimientos del área anterior reviste gran importancia, pues es evidencia detallada por escrito sobre la manera en que se realizan determinadas operaciones de las distintas áreas.

En la elaboración de los procedimientos debe reunirse información de:

- Procedimientos anteriores del mismo equipo
- Procedimientos afines por parte de la Casa Matriz
- Manuales de operación e instructivos
- Experiencia de los operadores involucrados en el proceso

y reunir toda la información en un lenguaje y formato accesibles que faciliten la localización de información en caso de necesidad. Una forma de presentar la información es *Information Mapping*. Este método separa la información en pequeñas unidades basadas en función del lector y no en el tema. Así, algún material escrito está planeado para que no sea leído por algunos lectores, presentando detalles para lectores inexpertos y facilitando a especialistas o lectores experimentados la búsqueda de la información que necesitan⁵⁰.

Lo ideal sería que antes de efectuar la remodelación ya se contara con estos procedimientos aprobados y que todo el personal tuviera conocimiento de los mismos, sin embargo en ocasiones existen operaciones que sólo se pueden explicar armando u operando los equipos. Para lograr esto es recomendable iniciar la actualización de los procedimientos tan pronto como se conozca el plan de trabajo. Sin embargo, no debe olvidarse que en ocasiones se debe esperar hasta que el área se halle en operación normal para poder anexar comentarios o enfatizar acciones.

⁵⁰ Horn, R. "Desarrollo de Procedimientos, Políticas y Documentación", *Information Mapping, Info-Map*, pp.2-2,2-4.

VI.2 PUESTA EN PRÁCTICA

Esta fase se divide a su vez en :

- Elección de equipo
- Elección de constructora
- Firma de contrato
- Diseño preliminar y revisión de Casa Matriz
- Diseño detallado y aprobación de proyecto
- Compra de equipo
- Construcción

• Elección de equipo

Es obligación de la compañía elegir y comprar el equipo. Algunas consideraciones que debe tener presentes el Ingeniero responsable para la elección del mismo son:

- La preparación de dibujos y especificaciones del equipo
- La solicitud de ofertas por parte de los proveedores
- Evaluación de ofertas y recomendaciones
- Preparación de órdenes de compra
- Revisión y aprobación de los planos del proveedor

Para la elección del equipo (considerado como bien de capital) debe convocarse a una junta con la presencia de los departamentos: Producción, Instrumentación, Validación, Compras, Ingeniería, Eléctrico, Servicios, Instrumentación y contar con la aprobación de Gerencia y Dirección. Durante ésta, el proveedor explicará las ventajas y desventajas del equipo; cada quien debe exponer sus puntos de vista acerca del mismo, sus preguntas y comentarios para lograr definir la conveniencia del mismo.

De igual forma, puede pedirse consentimiento a la Casa Matriz para la compra o recomendaciones del proveedor.

Respecto a la alternativa técnica de máquina llenadora Blow/Fill/Seal deben considerarse los siguientes elementos de decisión:

↳ *Condiciones iniciales.* Los antecedentes que han llevado a elegir el BFS se basan en el hecho de que se asegura una mejor disponibilidad en términos de calidad, cantidad y costo.

↳ *Tipo de equipo.* El equipo es importado, fabricado en Alemania, por lo que debe requerirse información sobre disponibilidad y seguridad de suministro de las fuentes internacionales de abastecimiento (algunas casas tienen representantes de servicio en México), disponibilidad de divisas, normas institucionales vigentes sobre uso de divisas, posibles efectos de las relaciones comerciales internacionales sobre la seguridad del suministro, disponibilidad y adecuación de los medios de transporte.

↳ *Justificación.* Debe indagarse sobre el equipo: capacidad diseñada, capacidad de sobrecarga, vida útil de partes especiales, consumo de energía, dimensiones y peso total, plazos de entrega ofrecidos, costo y vía de transporte, requisitos técnicos de instalación, gastos de montaje, garantías ofrecidas sobre capacidad, calidad del producto y plazo de entrega, personal recomendado para la operación (número y grado de preparación), posibilidades de entrenamiento al personal, existencia de servicio local de asistencia técnica, número de unidades similares con uso y su ubicación.

Deben considerarse también las dimensiones del cuarto donde se instalará el equipo para procurar conceder suficiente espacio a las personas y a los materiales que se requieran en él.

• **Elección de constructora**

La elección de la casa que se encargará de la obra es de trascendental importancia pues definirá la calidad del proyecto final. Por lo regular se someten a concurso varias casas competentes en el ramo y se evalúan por separado. Se exponen las características que requiere el área (cuartos presurizados, plafón sellado, recubrimientos epóxicos, ventilación de cuartos y filtración del aire, consideración de precámaras, etc.).

A cada casa se le aplica un cuestionario por escrito (en inglés de preferencia) en donde se pide que expliquen sus antecedentes como: constructora (tamaño, personal, nivel de interés en el proyecto, experiencia en México, referencias), experiencia en áreas estériles (en diseño o construcción a nivel industria u hospital), experiencia en Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAM's o GMP's-*Good Manufacturing Practices*) y situación financiera.

Luego se pide una entrevista con alguno de los representantes de la casa constructora y se abordan los siguientes temas:

- ⊗ Experiencias previas en el ramo farmacéutico, se pide que especifiquen con cuál compañía, la fecha en que se realizó la obra, si fue nacional o multinacional y el tipo de trabajo realizado
- ⊗ El tamaño de la constructora, estabilidad y personal disponible
- ⊗ La carga de trabajo que tengan actualmente
- ⊗ La distribución del personal
- ⊗ La experiencia en calificación y verificación de áreas
- ⊗ Experiencia en diseño de bloques estériles
- ⊗ Conocimientos básicos sobre GMP's
- ⊗ Organización y calendarización del proyecto
- ⊗ Tiempo estimado para la realización del proyecto
- ⊗ Promedio de salarios
- ⊗ Experiencia con personal

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Una vez que se tienen los cuestionarios y los resultados de las entrevistas se analizan en una sesión en la que intervienen Gerencia de Producción, Producción, Servicios Técnicos de la compañía y de la Casa Matriz, Mantenimiento e Ingeniería. Ahí se evalúa cada casa y se comentan sus ventajas y desventajas. En ocasiones vale la pena pagar un poco más si la constructora garantiza la entrega del área a tiempo y con la calidad requerida. Aunque una constructora esté muy interesada en el proyecto, si no tiene organización muy clara o si no lo comprende bien, es preferible no arriesgar los recursos de la compañía.

Algunas constructoras que pueden considerarse para la obra son: *LASA, De Vecchi, John Brown, Pharmaceutical Support* y *GACSA*.

• Firma de Contrato

En el contrato con la constructora deben especificarse las obligaciones y derechos de ambas partes. El Ingeniero de la compañía y el Ingeniero de la constructora deben estar de acuerdo para:

- Prestar servicios de arquitectura y diseño.
- Preparar dibujos detallados y especificaciones técnicas para el proyecto.
- Dar consideraciones sobre costos, alternativas de diseño y soluciones consistentes con la misión del proyecto.
- Estar en comunicación con los gerentes del proyecto o con sus representantes asignados.
- Publicar minutas de las juntas a las que asista.
- Proveer los planos, hojas de cálculo y especificaciones para que el proyecto sea aprobado legalmente.
- Proveer una matriz de control de costos.

No es responsabilidad de los Ingenieros:

- ⊗ El diseño de los interiores, de instrumentación ni del desarrollo del proceso.
- ⊗ La obtención de autorización por parte de la Secretaría de Salud.

El contrato debe ser firmado por una parte por algún representante de la Compañía (Ingeniero responsable o director de área) y por la otra el Ingeniero jefe del proyecto de la constructora. Debe revisarse cuidadosamente antes de proceder a la firma y esclarecer cualquier duda que surja.

• **Diseño preliminar y revisión por parte de Casa Matriz**

En la fase de diseño preliminar el Ingeniero de proyecto de la constructora dará 10 juegos de copias del diseño preliminar para revisión y aprobación de la compañía. El diseño preliminar incluye planos, altitudes y otros dibujos así como especificaciones en suficiente detalle para ilustrar el proyecto. Incluye sistemas de procesos, eléctricos, mecánicos, arquitectónicos y estructurales.

El Ingeniero de la compañía preparará también planos clasificando en 6 categorías toda la información:

➡ **SITIO Y ESTRUCTURA.** Debe especificarse: la localización exacta del área a remodelar, número de personas que estarán y su acceso, la ruta de carga y descarga, la ruta de elevadores, las estructuras externas cercanas, la ubicación de las columnas, las alturas entre pisos y los materiales de construcción para la estructura.

➤ **ARQUITECTURA.** Se especifica: plano de piso considerando espacios inmediatos (diagrama de flujo de personal, materia prima, equipo, producto y desperdicios), ubicación de servicios, elevaciones del edificio y su relación con edificios vecinos, secciones de muros y materiales de construcción para interior y exterior.

➤ **MECÁNICOS.** Se incluye: ubicación de las áreas de equipo y requerimientos de espacio, sitios de entrada de aire, coordinación del espacio superficial requerido con la altura, diseño de HVAC, velocidad de ventilación, estudios de tubería, estudios de conservación de energía, monitoreo de áreas presurizadas.

➤ **ELÉCTRICO.** Deben establecerse: niveles de iluminación, diagrama de sistema eléctrico, sistemas de intercomunicación, sistemas de monitoreo, integración a la seguridad de la planta y sistemas de alarma.

➤ **PROTECCIÓN CONTRA FUEGO.** Se incluyen: sistemas de aspersión, divisiones de área, sistemas de protección especial, hidrantes locales y extintores.

➤ **INSTRUMENTACIÓN.** Diagrama de bloques, plano de instrumentación, espacio para cables.

Una vez que se han revisado y aprobado por parte de la compañía los planos y especificaciones ya mencionados, se envían a Casa Matriz para su análisis. Se reciben los comentarios hechos y se corrigen algunos puntos.

En esta fase el Ingeniero externo debe considerar los siguientes aspectos:

- ⌘ Dar original y dos copias de los planos a la compañía.
- ⌘ Tener todos los cálculos completos, organizados y documentados de tal forma que puedan revisarse rápidamente en el futuro. Los cálculos deben hacerse en unidades del Sistema Métrico Decimal.
- ⌘ La elaboración de los planos debe realizarse en las cinco categorías ya mencionadas.
- ⌘ Definir todos los elementos de trabajo mediante esquemas o describirlos por escrito, coordinar columnas.
- ⌘ En los diseños por computadora se incluirá una explicación sobre la manera de tener acceso a los datos, una explicación del programa y se incluirá solamente la **última versión**.
- ⌘ Definir características que permitirán expansión a futuro.
- ⌘ Incluir información general sobre la estructura y su diseño aunada a una breve descripción sobre el uso de la misma.
- ⌘ Listar los códigos de construcción (y fechas) empleados en cada diseño.
- ⌘ Listar cargas vivas y muertas empleadas en el diseño de la estructura. Incluir resistencia a impacto, temblor y movimiento de aire.
- ⌘ Describir cada sistema mecánico usado y su ubicación, así como el criterio de diseño.
- ⌘ Especificar el equipo usado para HVAC, definir caídas de presión. Incluir dibujos de balance de aire así como un resumen de las alternativas para ahorrar energía.
- ⌘ El desagüe debe ser sanitario, debe incluirse la cantidad de agua requerida para cada rama así como servicios de agua caliente y fría.
- ⌘ Los sistemas de protección contra fuego deberán integrarse a los planos.
- ⌘ La información eléctrica incluirá magnitud de la subestación, magnitud del generador de emergencia, cálculos para corto circuito, nivel de iluminación y potencia del motor.
- ⌘ Especificar qué partes del diseño se asumen.

- **Compra de equipo**

Se conoce también como "*Fase de Adquisiciones*", El equipo puede ser entregado a corto plazo o a largo plazo dependiendo del proveedor. Los criterios para la elección de los equipos son los siguientes:

- ⌘ El diseño debe estar acorde con GMP's (fácilmente limpiable y sin superficies rugosas), debe estar acorde con las necesidades de la compañía y poder adaptarse a los servicios que ésta posee.
- ⌘ No se comprarán equipos que no hayan sido probados, que no se haya visto su funcionamiento o que posean un historial de servicio y calidad desconfiable.
- ⌘ De preferencia deben existir proveedores o representantes en México o en su defecto, el fabricante del equipo debe contar con técnicos de campo para asegurar asesoría y servicio.
- ⌘ El diseño debe evitar, en la medida de lo posible, la transferencia de producto.
- ⌘ Deberá procurarse mayor automatización a futuro para operaciones repetitivas.

Los pasos que se realizan para la compra de equipo son:

- ▲ Preparación/Revisión de especificaciones y dibujos
- ▲ Solicitud de cotizaciones por parte de los proveedores
- ▲ Evaluación de las cotizaciones
- ▲ Revisión y aprobación de los dibujos
- ▲ Preparación de órdenes de compra
- ▲ Pruebas testigo durante fabricación
- ▲ Recepción del equipo

Es importante que en esta fase se preste especial atención al **tiempo de entrega** de los equipos para coordinar su ubicación dentro de la planta. Otro factor importante para su traslado e instalación son las **dimensiones** (del equipo empacado y con apertura de puertas).

En ocasiones debe tomarse en cuenta la renta de equipo para trabajo pesado que se emplee para subir o acomodar equipos voluminosos y la necesidad de personal calificado para su instalación. Debe concederse especial atención a los requerimientos de servicios por parte del equipo que se adquiera y que estos posean las características deseadas.

• **Construcción**

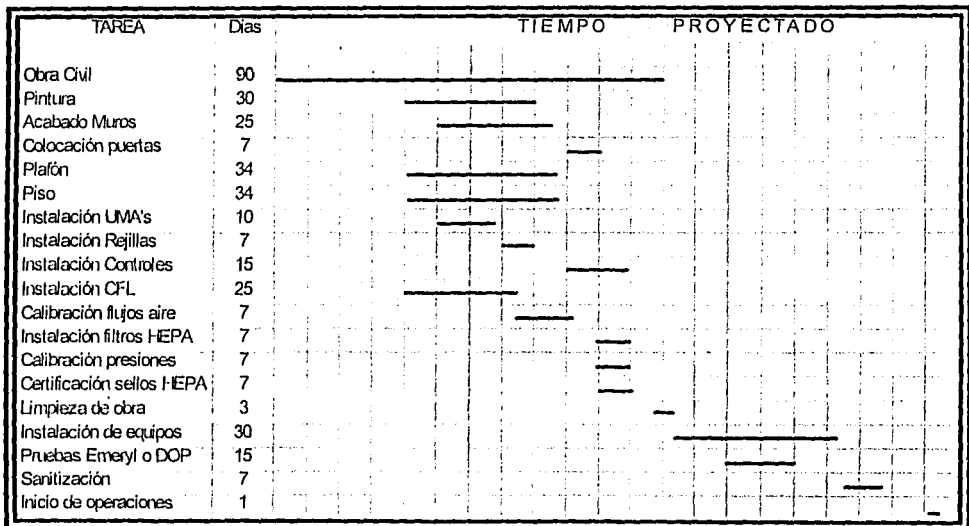
Esta fase está integrada por todas las acciones de construcción y terminados del proyecto. En la tabla 6.6 se muestra el diagrama tipo Gantt propuesto. A *grasso modo*, los pasos que se siguen son:

- ✦ Obra civil (cimientos, muros, columnas, techos, etc)
- ✦ Pintura
- ✦ Acabados de muros
- ✦ Plafón
- ✦ Piso
- ✦ Instalación de Unidades Manejadoras de Aire
- ✦ Instalación de Campanas de Flujo Laminar
- ✦ Instalación de Rejillas y Difusores
- ✦ Instalación de Controles
- ✦ Calibración de Flujos de Aire
- ✦ Instalación de Filtros HEPA
- ✦ Calibración de Presiones

- ⊛ Certificación de sellos HEPA
- ⊛ Aislamiento Térmico
- ⊛ Limpieza de obra

Los siguientes pasos deben ser contemplados también dentro del tiempo de construcción:

- ⊛ Instalación de equipos y pruebas
- ⊛ Pruebas DOP
- ⊛ Sanitización
- ⊛ Monitoreo de superficies
- ⊛ Inicio de operaciones



Nota: El tiempo se indica en semanas.

Tabla 6.6. Diagrama tipo Gantt para la fase de construcción

VI.3 SEGUIMIENTO

Esta fase se integra por los siguientes puntos:

- Supervisión de la ejecución
- Instalación de equipo
- Calificación de áreas y equipo
- Validación de procesos
- Entrenamiento de personal

- **Supervisión de la ejecución**

En realidad este paso se verifica desde el momento en que comienza la constructora la obra civil para observar los adelantos y se puedan hacer los comentarios pertinentes oportunamente. Es muy importante que se convoque a juntas de retroalimentación frecuentemente para tener la certeza de que los objetivos de la compañía han sido entendidos por la constructora.

Existen cuatro formas para supervisar el trabajo en desarrollo:

☒ **INSPECCIÓN.** Es la forma más común de supervisar la ejecución de un proyecto y puede efectuarse tanto por inspectores adiestrados como por el administrador del proyecto. La inspección es una manera efectiva de saber si se están cumpliendo las especificaciones del proyecto, de ver si hay gastos innecesarios o si no se cumplen las medidas de seguridad del trabajo. Las inspecciones deben hacerse **sin previo aviso** y sin tener un patrón de tiempo determinado; sin embargo, también deben ser francas y directas. Deben hacerse preguntas y escuchar las explicaciones que se den.

☒ **REVISIONES PERIÓDICAS DE DESARROLLO.** Son las comunicaciones entre el administrador del proyecto y los responsables de las distintas subunidades. Las revisiones periódicas pueden hacerse en grupo o individualmente; pueden ser orales o se pueden presentar informes por escrito. Las revisiones periódicas ocurren habitualmente dentro de un calendario de trabajo fijo diaria o semanalmente o de acuerdo con la terminación de las subunidades del proyecto. Deben enfocarse tres aspectos en estas revisiones:

- a. Desarrollo contra los planes
- b. Problemas encontrados y cómo se han manejado
- c. Problemas anticipados con los planos propuestos para manejarlos

El punto c. es de suma importancia, pues permite prever qué problemas pueden presentarse bajo determinadas circunstancias y la propuesta de soluciones *a priori*. Una herramienta útil es el Diagrama de Identificación de puntos de control que se presenta en la tabla 6.7.

ELEMENTO DE CONTROL	POSIBLE PROBLEMA	SE IDENTIFICARÁ AL	SOLUCIÓN PROPUESTA
Calidad	-Recepción de materia prima de calidad deficiente. -Construcción debajo de expectativas	-Analizar físico-químicamente las materias primas -Inspeccionar cada etapa y compararla con planos	-Devolver al proveedor y cambiar por nueva materia prima -Modificación o repetición del trabajo
Costo	-Aumento de costos de materiales	- Hacer contratos de compra o pagar facturas	-Buscar otros proveedores o considerar materiales alternativos
Puntualidad	Tiempo excedido del planeado	-Supervisar el desarrollo actual contra el calendario	-Mejorar eficiencia, trabajar tiempo extra y ganar tiempo en pasos posteriores

Tabla 6.7. Diagrama de identificación de puntos de control.

☞ **COMPROBACIONES.** Constituyen otra manera de verificar la calidad del proyecto. Por lo general, ciertas pruebas están escritas en las especificaciones para confirmar si se está alcanzando la calidad deseada. Algunas pruebas típicas son los ensayos de presiones de aire, temperaturas, flujo de aire o resistencia de los componentes mecánicos.

☞ **AUDITORÍA.** Se lleva a cabo por expertos en el ramo farmacéutico con orientación a Inyectables, ajenos a la compañía y a la constructora. Se realiza en el transcurso del proyecto y al finalizar el mismo. Algunas áreas sujetas a este tipo de auditoría son: libros de contabilidad, procedimientos para efectuar las compras, medidas de seguridad, procedimientos de mantenimiento y autoridad para efectuar pagos. Después de haber revisado el área, se escribe un informe estableciendo en detalle lo que se encontró y señalando las prácticas que se desvían de la política fijada.

Para lograr una supervisión de la ejecución óptima debe incluirse más de una fuente de información, además de los datos originados manualmente o por computadora, la combinación de las inspecciones, las revisiones del desarrollo, las comprobaciones y la auditoría darán toda la información necesaria y mantendrán al día sobre el estado del proyecto.

- **Instalación de equipos**

El diseño del área debe estar de acuerdo con el tipo de equipo que va a introducirse en ella. La instalación de la mayoría de los equipos se realiza por intercesión de los proveedores, sin embargo debe establecerse claramente quién, cuándo y cómo se realizará ésta para evitar que se entorpezca la construcción. Entre los parámetros considerados se hallan:

- Dimensiones del área
- Servicios con que cuenta
- Flujo de aire
- Temperatura
- Humedad
- Indicaciones de seguridad
- Acabados

Es muy importante que, además de la instalación de los equipos, se negocie la asesoría y entrenamiento del personal en los nuevos equipos.

• **Calificación de áreas y equipos**

La calificación de las áreas terminadas es realizada por el Departamento de Validaciones o por Servicios Técnicos y debe cumplir con los requerimientos físicos que se mencionaron en el Capítulo 2. (Reglamentación) por parte de la Secretaría de Salud y la FDA o la Comisión de las Comunidades Europeas.

Para la calificación de desempeño de los equipos, el documento final se divide en tres secciones. La PRIMERA SECCIÓN debe incluir:

- ☆ Descripción. Incluye el uso del equipo en el proceso, su operación y cómo se procesa el material.
- ☆ Requisición, orden de compra, especificaciones. Se anexa copia de la orden de compra, copia de las especificaciones y partes del equipo y si existe manual del fabricante.
- ☆ Planos con que cuenta el equipo.
- ☆ Servicios. Se listan todos los servicios requeridos por el equipo y se revisa que el área cuente con los mismos.

- ☆ Material de construcción. Se menciona el material de las partes principales del equipo indicando aquellas que entran en contacto con el producto.
- ☆ Lubricación. Se indica si el equipo requiere lubricación, el tipo de lubricante que debe usarse y las partes para las que se utiliza.
- ☆ Seguridad. Se citan todos los accesorios de seguridad asociados con el equipo.

La SEGUNDA SECCIÓN involucra:

- ☆ Instalación. Menciona por quién fue realizada la instalación del equipo para certificar su buen funcionamiento.

En la TERCERA SECCIÓN se deben incluir:

- ☆ Procedimientos de operación. Se confirma la existencia del procedimiento y luego se anexa fotocopia.
- ☆ Procedimiento de limpieza. Se confirma la existencia del procedimiento y luego se anexa fotocopia.
- ☆ Procedimiento de sanitización. Se confirma la existencia del procedimiento y luego se anexa fotocopia.

La CUARTA SECCIÓN incluye:

- ☆ Historial de Mantenimiento. Se debe contar con un historial exclusivo de la máquina.
- ☆ Mantenimiento Preventivo. Se revisa que el equipo esté incluido dentro del programa general de mantenimiento preventivo.
- ☆ Calibración. Se revisa que los instrumentos estén incluidos en el programa de calibración y que estén identificados, se especifica si alguna parte necesita calibración en especial y se revisa si es necesario calificar algún instrumento de medición del equipo.

- ✧ Refacciones. Se asegura que se cuente con las refacciones básicas necesarias en caso de emergencia.
- ✧ Filtros. Se indica la necesidad de filtros por parte del equipo y calidad de los mismos.

La QUINTA SECCIÓN involucra:

- ✧ Elementos críticos del equipo. Se mencionan todos los elementos que afecten el proceso o producto directamente cuando el equipo está en uso.
- ✧ Funciones a verificar. Se comprueba el funcionamiento en general de la máquina, dosificación en caso de llenadoras o lavado en caso de lavadoras, encendido y apagado. Se revisan los parámetros de operación.

La SEXTA SECCIÓN son las conclusiones. En ella se comparan los elementos críticos mencionados en la sección 4 con la sección 5 y se determina si éstos pueden ser calificados basándose en el programa de mantenimiento preventivo y con el soporte de la historia operacional, la experiencia y funcionalidad. Se dicta el veredicto (calificado / no calificado).

• Validación de procesos

La validación de procesos es un requisito de las regulaciones de las CGMP's para productos farmacéuticos terminados, del CFR 21 partes 210 y 211, de la USP y de las guías generales de validación de la Secretaría de Salud⁵¹.

La FDA define la validación como el establecimiento de evidencia documentada que provea un alto grado de seguridad en un proceso específico que producirá el artículo deseado de acuerdo a especificaciones y atributos de calidad predeterminados⁵².

⁵¹ Chapman, K., "A story of Validation in the United States: Part I", Pharmaceutical Technology, October 1991, pp. 82-96.

⁵² "Qualifications and Experience in Validation Services", John Brown, Chicago 1993, pp. 1-15.

Es importante recordar algunos conceptos respecto a la validación:

- * Para asegurar la calidad de un producto, las pruebas por sí solas no son suficientes.
- * La calidad no puede ser inspeccionada o analizada en el producto terminado.
- * Para asegurar la calidad, se debe controlar cada paso en el proceso del producto.
- * La causa más frecuente de demoras para sacar al mercado un producto es un proceso de manufactura inadecuado⁵³.

Existen 3 tipos de validación:

- ❶ **VALIDACIÓN PROSPECTIVA.** Es la evidencia obtenida **antes** de que el producto salga al mercado; demuestra que las operaciones se encuentran bajo control. Se aplica a nuevos productos, preformulaciones y cambios de equipo.
- ❷ **VALIDACIÓN RETROSPECTIVA.** En este caso el proceso ha sido usado sin cambios por un tiempo y existen datos suficientes y adecuados para evaluar la efectividad de una forma estadística. No aplica a equipos de proceso. Se aplica a mezclado, secado, tableado, etc. Requiere de instrumentos calibrados, registros disponibles y protocolos.
- ❸ **VALIDACIÓN CONCURRENTE.** Es evidencia apoyada en información que se ha generado durante la ejecución real del proceso. Se aplica a lotes únicos o lotes de fabricación esporádica.

Para la validación del proceso y del área remodelada se emplearán únicamente la validación concurrente y prospectiva.

Entre los requisitos para validación de sistemas y procesos críticos se encuentran:

- ✧ Tener planos y diagramas actualizados
- ✧ Analizar datos históricos
- ✧ Revisar Bitácoras

⁵³ Hinman, D. & Chew, N., "Validation. What does it prove?", Bio Pharm, July-August 1990, pp. 12-15.

- ✧ Revisar procedimientos
- ✧ Calibrar instrumentos de medición
- ✧ Contar con un programa de mantenimiento preventivo
- ✧ Diseñar y llevar a cabo protocolos de validación
- ✧ Revisar programa de estabilidad
- ✧ Auditar el proceso

El protocolo deberá contener los puntos siguientes:

- ☞ Objetivo
- ☞ Material necesario
- ☞ Especificación de procedimientos y pruebas a realizar
- ☞ El propósito por el cual se obtienen los datos (los datos deben reflejar los hechos)
- ☞ Registro preciso de datos
- ☞ Especificación del número de pruebas necesarias para asegurar que sean significativas y confiables.
- ☞ Especificación de condiciones de prueba:
 - Límites de proceso
 - Situación más desfavorable
- ☞ Límites de operación
- ☞ Límites de control
- ☞ Límites de alerta
- ☞ Establecer criterios de aceptación (bajo qué criterios se acepta un proceso validado)
- ☞ Condiciones bajo las cuales se requiere revalidación

Como criterios de aceptación se tienen:

- ❖ Los análisis y retos al equipo deben ser repetidos lo suficiente para asegurar resultados confiables.
- ❖ Todo criterio de aceptación debe cumplirse durante el análisis o reto.
- ❖ Si un reto muestra que el equipo no funciona dentro de especificaciones, debe iniciarse una evaluación para identificar la causa de esta falla.
- ❖ El problema debe corregirse. Se deben hacer análisis adicionales para verificar las correcciones.
- ❖ Debe tomarse en cuenta la variabilidad para determinar el número de ensayos próximos.

En caso de que el proceso no esté dentro de especificaciones, puede recurrirse a las alternativas siguientes:

- ⌘ Modificar el proceso
- ⌘ Ajustar parámetros de operación
- ⌘ Cambiar criterios de aceptación (especificaciones)

- **Entrenamiento de personal**

La necesidad de entrenamiento al personal se considera como antecedente importante para establecer el tipo de entrenamiento adecuado. Debe concederse especial atención a la selección y reclutamiento de personal nuevo y de personal transferido sobre todo a un área aséptica. Existen varios modelos de entrenamiento que se adecúan a las necesidades de la empresa y del área en donde se aplican; cada compañía debe evaluar sus requerimientos para poder elegir el más adecuado o una combinación de varios.

El entrenamiento se enfoca de acuerdo al puesto ocupado⁵⁴:

- ☞ Gerencia y personal ejecutivo. El entrenamiento de estos puestos debe involucrar un panorama general del sistema de calidad adoptado por la compañía integrado a las herramientas y técnicas necesarias para una participación óptima en el sistema.
- ☞ Personal técnico. El entrenamiento que se dirige al personal técnico tiene como objetivo primordial mejorar las habilidades de los operadores para alcanzar o mantener el sistema de calidad. Debe concederse especial atención al entrenamiento en técnicas estadísticas (estudios de capacidad de procesos, muestreo estadístico, recolección y análisis de datos), identificación, análisis y solución de problemas.
- ☞ Supervisores de producción y operadores. Ambos deben estar entrenados ampliamente en los métodos y destrezas necesarios para realizar sus tareas, por ejemplo: empleo correcto de instrumentos y herramientas, operación adecuada de las máquinas, lectura y entendimiento de la documentación asignada, la relación entre sus tareas y la calidad, la seguridad en su lugar de trabajo. En ocasiones se restringe información del sistema de calidad hacia los operadores, pero por lo general se enfoca hacia las destrezas de trabajo y se hacen alusiones a la calidad cuando se considera necesario. La habilidad de un operador en determinada operación puede certificarse tras haber demostrado que es capaz de realizarla o cuando reúna cierta experiencia.

La **motivación** es un factor muy importante para obtener un entrenamiento eficaz del personal. Empieza con el entendimiento total de las tareas que se espera sean realizadas y la forma de encauzar las acciones. El personal debe estar enterado de todas las ventajas que conlleva la correcta ejecución de su trabajo a todos niveles (satisfacción del cliente externo, costos de operación y el *status* de la compañía) y los efectos adversos que implica su actividad realizada mediocrementemente a la Compañía y a sus compañeros de trabajo.

⁵⁴ "Quality Management and Quality System Elements-Guidelines", American Society for Quality Control, U.S.A., 1987, pp.17-18.

VI.4 CONCLUSIÓN

Esta fase se divide a su vez en :

- Entrega del área
- Detalles administrativos
- Evaluación de experiencia

• Entrega del área

La entrega del área remodelada por parte de la constructora a la compañía se debe realizar dentro de la fecha proyectada inicialmente. El Ingeniero de la constructora entrega el área al Ingeniero de la compañía, el cual realiza una visita de inspección en compañía de un representante de producción, servicios técnicos y gerencia.

Al haber estado constantemente informado de los avances del proyecto, el Departamento de Ingeniería de la Compañía podrá decir más fácilmente si acepta el resultado obtenido, es decir, si se cumplieron las especificaciones de la calidad de los parámetros especificados inicialmente. Al existir criterios bien documentados sobre la ejecución del proyecto desde el inicio, se reduce el tiempo de revisión.

En el momento de la entrega, el proyecto debe estar terminado en su mayoría y sólo deben faltar algunos detalles. En caso de que se requiera hacer algún cambio o enmienda, debe integrarse a los planos y al informe final del proyecto.

El paso final del proyecto debe ser una revisión para evaluarlo; ésta consiste en volver a revisar todo el proyecto para comparar las expectativas iniciales con las finales y buscar detalles que se deban corregir. La forma idónea para realizar esta revisión es convocar a una mesa redonda en la que intervengan todos los Departamentos que se hayan visto relacionados durante el proyecto y puedan aportar sus comentarios.

• **Detalles administrativos**

Una vez entregada el área, existe la necesidad de reasignar los miembros del grupo de trabajo a nuevas actividades y concluir con algunos detalles administrativos:

- ☒ Concluir con detalles eléctricos y de implementación
- ☒ Disposición del equipo, material y suministros sobrantes
- ☒ Arreglar y limpiar las instalaciones
- ☒ Escribir un manual de operaciones
- ☒ Adiestrar al personal para trabajar en la nueva área
- ☒ Desalojo de las instalaciones por parte de la constructora
- ☒ Documentar los adelantos tecnológicos realizados
- ☒ Terminar de archivar las últimas facturas y contactar con proveedores de los nuevos bienes y servicios que requerirá el área

- **Evaluación de experiencia**

Para obtener el máximo de provecho de la conclusión del proyecto, es recomendable evaluar los acontecimientos más relevantes del mismo en busca de acciones adecuadas que fueron implementadas o de elementos que serían eliminados si se volviera a realizar la remodelación. Algunos aspectos importantes son:

- ✦ Resumir los mayores problemas enfrentados y las soluciones tomadas
- ✦ Resumir las recomendaciones para investigación y desarrollo futuros
- ✦ Resumir las lecciones aprendidas de la interrelación con otros Departamentos
- ✦ Escribir informes sobre la evaluación de la ejecución de todo el personal del proyecto
- ✦ Dar retroalimentación sobre la ejecución de todo el personal del proyecto
- ✦ Evaluar qué tanto se excedió del tiempo planeado
- ✦ Comparar el presupuesto inicial con los gastos finales
- ✦ Resumir lo aprendido en el trato con las organizaciones de servicios y vendedores externos

C
A
P
Í
T
U
L
O

VII

VII. CONCLUSIONES

Cuando una compañía productora de soluciones inyectables decide realizar una remodelación, debe estar consciente de que se trata de una tarea delicada que requiere especial atención y un gran despliegue de recursos técnicos, humanos y materiales. En lo que refiere a materia legal, aunque parezca extraño, no existe una ley internacional que mencione los lineamientos a seguir para un área que fabrique inyectables. El "Code of Federal Regulations" tiene aplicación básica, que es reforzada por las publicaciones de la FDA, la Secretaría de Salud y la Comisión de Comunidades Europeas. Sin embargo, en ocasiones se expresan algunos conceptos en forma muy general. Esto da lugar a que cada compañía interprete las publicaciones y artículos o conferencias a su particular estilo y que se presenten diferencias en la aplicación de los conceptos. Ejemplo de esta situación es la existencia de varias clasificaciones de áreas en Europa y América en unidades inconsistentes.

Para el diseño y construcción de un área aséptica no sólo es de trascendental importancia considerar los acabados, temperatura, humedad, calidad de aire, existencia de precámaras, sino también el entrenamiento del personal que trabajará en ella para asegurar una calidad consistente en las actividades que realice.

Como las dos principales fuentes de contaminación dentro de un área son el aire y el personal, lo ideal sería la implementación de una tecnología que garantice la exclusión de ambas para evitarla. Se propone el sistema Soplado/Llenado/Sellado (BFS) como alternativa para realizar la remodelación de un área aséptica de fabricación de soluciones inyectables. Presenta como ventajas:

- ☞ Es un sistema que integra la elaboración del envase, su llenado y cierre hermético en un proceso continuo más rápido.
- ☞ Elimina la intervención directa del personal durante la producción.
- ☞ El polipropileno empleado para hacer los envases queda estéril al ser extrusionado, es resistente a las caídas, inerte con el líquido a llenar y reciclable. Si se añade *Microban*[®] se reduce aún más la probabilidad de crecimiento microbiano.
- ☞ El diseño del envase puede adaptarse a las necesidades de la compañía.
- ☞ Requiere bajos costos de producción y elevados rendimientos.
- ☞ La fabricación del envase ocupa un espacio mínimo, por lo que puede aprovecharse mejor el espacio disponible dentro del área de inyectables para incluir un pequeño almacén de materia prima o producto terminado, un laboratorio de análisis químico o un lugar específico para el lavado de ropa.

El proceso de remodelación se dividió en cuatro fases: **Definición, Puesta en Práctica, Seguimiento y Conclusión** enfatizando la organización previa (estudio de necesidades, inventario), la elección de la constructora, la construcción en sí y la supervisión de la ejecución. Es imprescindible que exista comunicación continua y completa entre las áreas involucradas. Para poder afirmar que se ha realizado una remodelación, deben validarse todos los procesos, prepararse los procedimientos apropiados, entrenar al personal y evaluar a las personas involucradas.

La producción de soluciones inyectables ocupa un lugar importante dentro de la industria farmacéutica debido a la significativa demanda de este tipo de productos en el mercado. Las áreas donde se fabrican y llenan los productos inyectables deben reunir ciertas características de funcionalidad, diseño y equipamiento para poder garantizar la esterilidad final del producto. De ahí la importancia de mantener esas áreas en condiciones óptimas y actualizarlas (empleando tecnología BFS o tradicional) cuando lo ameriten.

C
A
P
Í
T
U
L
O

VIII

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Voet, D. & Voet, J. G., **"Biochemistry"**, Estados Unidos de América, John Wiley & Sons Inc., 1990, pp.308-311.

Aïache, J.M., **"Biofarmacia"**, París, Francia, Coedición de Technique et documentation y Editorial El Manual Moderno, 1983, pp. 34-41.

Lachman, L., et al, **"The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"**, Third Edition, Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, pp. 628-632.

"Buenas Prácticas de Manufactura para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica", Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 1993, pp. 5-20.

"Guideline on Sterile Products Produced by Aseptic Processing", U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, 1991, pp. 6-13.

"NASA Standard for Clean Room and Work Stations for Microbially Controlled Environment", Publication NHB 5340.2, 1967.

"Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea", Vol. IV. Comisión de las Comunidades Europeas, 1992, pp. 69-99.

Sotres, R., et al, **"Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios"**, CIPAM, México, D.F., Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, 1989, pp. 2-3.

"Contamination Education Control", Cleanroom Management & Contamination Control Seminar, Cleanroom Management Associates, pp. 7-11.

"Guide to inspections of High Purity Water Systems", Food & Drug Administration, July 1993, pp. 4.

"Guide to inspections of Validation of Cleaning Processes", FDA Publications, July 1993, pp. 1-10.

Helman, J., **"Farmacotecnia Teórica y Práctica"**, Cuarta Edición, Tomo IV, Editorial C.E.C.S.A., Argentina, 1984, pp. 1299-1307.

Olson, W. P. & Groves, M.J., **"Aseptic Pharmaceutical Manufacturing Technology for the 1990's"**, Interpharm Press, Inc., July 1987, pp. 26-28.

Anschel, J. "General Guidelines for the Processing of Glass Containers for Parenteral Products", Bulletin of the Parenteral Association, 31 (1):47 (1977).

Haas, P.J., "Engineering Design Considerations for Barrier Isolation Systems", Pharmaceutical Technology, February 1995, pp. 30-32.

"Code of Federal Regulations 21", Parts 200 to 299, Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, April 1994, pp. 82.

"Validation and Environmental Monitoring of Aseptic Processing", Committee on Microbial Purity, Journal of Parenteral Science & Technology, Vol 44, No.5, September-October 1990, pp. 276.

"Análisis y proyecciones del desarrollo económico: I. Introducción a la técnica de programación", (E/CN.12/363), publicación de las Naciones Unidas, pp. 8.

"Guía para la presentación de proyectos", 21a. Edición, Instituto Latinoamericano de Planificación Económica y Social ILPES, Siglo XXI Editores, México 1994, pp. 26.

Haynes, M. "Administración de Proyectos", Grupo Editorial Iberoamérica, S.A. de C.V., México, 1992. pp. 30-32.

Horn, R. "Desarrollo de Procedimientos, Políticas y Documentación", Information Mapping, Info-Map. pp.2-2,2-4.

Chapman, K., "A story of Validation in the United States: Part I", Pharmaceutical Technology, October 1991, pp. 82-96.

"Qualifications and Experience in Validation Services", John Brown, Chicago 1993, pp. 1-15.

Hinman, D. & Chew, N., "Validation. What does it prove?", Bio Pharm, July-August 1990, pp. 12-15.

"Quality Management and Quality System Elements-Guidelines", American Society for Quality Control, U.S.A., 1987, pp.17-18.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

CAPÍTULO	TABLA	FIGURA	TÍTULO	PÁGINA
I	1.1		Términos de uso frecuente en Cinética Microbiana	7
I		1.1	Representación gráfica semilogarítmica de la incidencia de muerte microbiana	8
II	2.1		Clasificación de áreas por número de partículas y microorganismos (SS)	14
II	2.2		Contenido particulado máximo por pie cúbico	18
II	2.3		Clasificación de áreas por número de partículas y microorganismos (CEE)	21
III	3.1		Tamaño comparativo de partículas contaminantes	25
III	3.2		Límites de partículas por pie cúbico para cada clase de área	28
III	3.3		Características de WFI y DIW	31
III		3.1	Ubicación general de las áreas de acuerdo a su presión diferencial	27
III		3.2	Diagrama general de una esclusa	29
IV	4.1		Métodos para evaluar integridad	53
IV		4.1	Extrusión BFS	49
IV		4.2	Moldeo BFS	50
IV		4.3	Llenado BFS	50
IV		4.4	Cierre BFS	51
IV		4.5	Separación del molde BFS	51
V	5.1		Funciones básicas y relaciones del personal de inyectables	56
VI	6.1		Fases del proyecto de remodelación de un área de fabricación de Inyectables	63
VI	6.2		Especificaciones para acabados de un área de fabricación de Inyectables	70
VI	6.3		Especificaciones para cada tipo de área	70
VI	6.4		Especificaciones de flujo de personal	71
VI	6.5		Diagrama tipo Gantt del proyecto de remodelación	73
VI	6.6		Diagrama tipo Gantt para la fase de construcción	86
VI	6.7		Diagrama de identificación de puntos de control	88

GLOSARIO

Absceso	Infección purulenta cerrada localizada en la dermis o en la hipodermis.
Acelerador de electrones	Equipo que emplea la fuerza aplicada a una partícula debido a un mínimo posible potencial en un campo eléctrico como forma de aceleración directa. Los electrones emitidos con energía de más de 9 millones de electrón-volts se usan para esterilizar materiales en procesos continuos.
Albúmina	Proteína monomérica soluble de 66,5 kD que integra aproximadamente la mitad del suero sanguíneo.
Angstrom	Unidad de longitud del Sistema Métrico Decimal equivalente a 1×10^{-10} metros.
Aséptico	Proceso o condición en el cual el nivel de contaminación microbiana es controlado y se reduce al grado de que puede ser eliminada del producto durante el proceso.
Calibración	Método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables. Se realiza por comparación con el estándar de referencia.
Catéter	Instrumento tubular quirúrgico para el desagüe de líquidos de una cavidad del cuerpo o para distender un paso o conducto.
Cepa	Grupo de individuos con una serie de características definidas que realizan vías metabólicas semejantes.
Curare	Término genérico para designar varios venenos que empleaban los indios del Amazonas en sus flechas. Actualmente se sabe que posee los alcaloides: tubocurarina, toxiferina, cloruro de alcuronio, eritroidina, eritrina y dihidro- β -eritroidina, los cuales poseen actividad bloqueadora neuromuscular.
Despirogenización	Proceso mediante el cual son destruidos o eliminados los pirógenos de un producto. Se usa también depirogenación o despirogenación.
Difusión	Mecanismo de transporte en el cual moléculas específicas fluyen de una elevada concentración a una menor para igualar sus gradientes de concentración.
Diuresis	Eliminación de la orina contenida en la vejiga.
EU	<i>Endotoxin Units</i> , Unidades de endotoxina.

Esclerosis	Alteración de un tejido caracterizado por la formación de productos fibrosos que reemplazan a los tejidos normales formando induraciones patológicas.
Esclusa	El término de esclusa marítima ha sido adoptado en las áreas controladas para hacer referencia a precámaras con dos o más puertas que separan dos o más áreas de diferente condición o limpieza. Las puertas no pueden abrirse simultáneamente.
Estéril	Condición probable de ausencia total de microorganismos viables.
Esteroides	Cualquier molécula cuya estructura sea derivada del <i>ciclopentanoperhidrofenantreno</i> . La mayoría de las hormonas y algunos alcaloides caen en esta categoría.
Estricnina	Alcaloide principal de la nuez vómica, produce convulsiones tónicas pues actúa como antagonista competitivo de la glicina en la inhibición postsináptica.
Federal Food and Drug	Organización surgida en 1906 que regulaba la manufactura de productos farmacéuticos y biológicos hasta 1938 en que la presencia de la FDA fue definitiva.
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> . Organización norteamericana que se dedica a la regulación, vigilancia y aprobación de procesos en las industrias del ramo alimenticio y farmacéutico en Estados Unidos y en los países exportadores.
Filtro Hidrofilico	Membrana que permite el paso de soluciones acuosas reteniendo partículas extrañas.
Filtro Hidrofóbico	Membrana que permite el paso de soluciones oleosas reteniendo partículas extrañas.
Forma libre	El fármaco introducido en el organismo ya se ha disociado y es activo terapéuticamente.
Forma ligada	El fármaco introducido en el organismo se halla en forma de sal y aún no tiene actividad terapéutica.
Germicida	Sustancia capaz de matar las formas vegetativas de microorganismos.
Globulina	Término genérico para un grupo de proteínas animales o vegetales solubles en soluciones salinas diluidas que precipitan por el sulfato de amonio.

Glutaraldehido	1,3 diformil propano, $C_5H_8O_2$. Aceite con punto de ebullición de 187-189°C, soluble en agua, arrastrable por vapor. Se emplea para esterilizar instrumentos termolábiles y para teñir pieles.
Hipervolemia	Aumento del volumen sanguíneo circulante debido a una transfusión.
HVAC	(<i>Heating Ventilating Air Conditioning</i>). Sistema de aire acondicionado para mantener las áreas a determinada temperatura.
Isótopos	Elementos químicamente idénticos que difieren ligeramente en su peso atómico por la presencia de un número distinto de neutrones en los núcleos de sus respectivos átomos.
Liofilización	Proceso en el cual el producto es congelado y luego, mientras se halla en ese estado, la mayoría del agua que posee se elimina por sublimación y secado de tal forma que el producto puede ser guardado por tiempos prolongados sin que se afecten sus propiedades terapéuticas.
Mesófila	Tipo de bacteria cuya temperatura óptima de crecimiento es de 37 a 44°C.
Nebulización	Especie de aspersión de líquidos en partículas sumamente pequeñas.
Necrosis	Muerte de tejidos.
Pasteurización	Proceso de calentamiento por debajo del punto de ebullición de un alimento líquido durante un tiempo establecido para mejorar sus posibilidades de conservación y para destruir cualquier microorganismo perjudicial presente. Mediante el tratamiento térmico se destruyen las formas vegetativas, pero no las endosporas bacterianas. Fue ideada en 1860 por Louis Pasteur para vino y cerveza.
Pirógeno	Residuos bacterianos de naturaleza lipopolisacárida que producen aumento de la temperatura corporal al ser inyectados.
Reflujo	Acción de hacer pasar nuevamente un líquido por el mismo sitio. Se emplea para purificar líquidos o puede presentarse como efecto indeseable en algún proceso.
Septicemia	Presencia de bacterias en torrente sanguíneo.
Silicón Grado Médico	Resina sintética que se introduce en una solución de peróxidos y luego de platino para eliminar todos los residuos de plastificantes y catalizadores empleados en el proceso. Es esterilizable en autoclave y sanitizable.

Tromboflebitis	Inflamación de la pared venosa dolorosa por conglutinación de plaquetas y coagulación de la sangre.
Tyndalización	Proceso de esterilización en el que se aplican dos días consecutivos temperaturas de 100°C por 30 minutos, se deja reposar el tercer día para que las esporas remanentes germinen y el cuarto día se aplican 100°C por una hora.
UFC	Unidades Formadoras de Colonia. Conjunto de microorganismos que originan una colonia.
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> . Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica, que sirve de referencia para realizar los análisis a materias primas, productos en proceso y productos terminados además de definir estándares de las sustancias empleadas más frecuentemente en la industria.
Van Der Waals (fuerzas de)	Asociaciones no covalentes entre moléculas eléctricamente neutras que surgen de interacciones entre dipolos inducidos o permanentes.
Venteo	Elemento que se instala en cualquier equipo presurizado (por ejemplo en tanques o autoclaves) para controlar la liberación de la presión.