



300627
UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

19
Lij

REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA
AREAS PRODUCTIVAS EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
ERIKA YANIRA RODRIGUEZ CARDOSO

DIRECTOR DE TESIS:
Q.F.B. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

Al Q.F.B. Joaquín González:

Por permitirme conocer el mundo farmacéutico, tanto en la realización de este trabajo como en mi estancia en PROMECO. Por saber ser maestro, compañero y amigo.

Infinitas Gracias.

A ti mamá:

Por esa fortaleza que te caracteriza, digna de imitarse. Por tu inagotable ayuda y paciencia. Por tu infinito amor

A ti papá:

Por enseñarme el valor del trabajo, que con tu ejemplo aprendí que no basta con ser un profesionalista sino ser el mejor.

A mis Hermanos: Rocío, Marcio y Mónica

Con el más puro amor y admiración, por ser los mejores ejemplos a seguir y por esa unión que nos caracteriza.

A mi Abuelo:

Por ser la persona que más admiro, de quien he aprendido tanto acerca de la química y de quien no me canso de aprender.

A mi abuelita, tías, tíos, primos y sobrina:

Por hacer de mi familia, una familia MUY ESPECIAL.

A Julián:

Por todos los momentos compartidos, de los que guardo muy buenos recuerdos. Gracias por todo.

A mis Amigos de la Universidad La Salle:

Pily y Ady: Porque después tantas alegrías, penas, desvelos, exámenes, prácticas, enojos, risas, diversiones, chismes, accidentes, y demás, nunca dejamos de ser amigas. Gracias por permitirme conocerlas.

Kare, Rafa, Ely, Ma. Luisa, Lili, Ale Abara, Marisol, Bruno, Luis Damián, Ricardo (Pato), Ivan, Carlos Terán (Oso): porque todos y cada uno de ustedes hicieron mi estancia en la Universidad algo muy especial. Gracias por todos los momentos que pasamos juntos.

A Regina:

Por compartir los mejores momentos de nuestras vidas en el campamento. Espero nunca olvidemos ese lugar tan maravilloso que nos permitió conocernos.

A mis Amigas del Colegio Simón Bolívar:

Dalia: Porque después de tantos años hemos mantenido una de las mejores amistades. Eres la mejor amiga que he tenido.

A Many Díaz, Iliana Saldaña, Alejandra Enriquez, Mónica Gloria, Ana Ma. Fortes, Lucha, Paola, Fernanda, Conchita, MaryCarmen Navas, Esperanza, Juy, Tania, por todos esos momentos tan divertidos e inolvidables en el Colegio.

A mis compañeros de PROMECO:

Guillermo P., Paty R., Eliezer, Ana Lizett, Vero, Gina, Ady, Gaby M., Paty R., Joaquín, José Alfredo V., Jacinto, Nacho, Mere, Luis, Saúl, por enseñarme que la vida en el trabajo es tan agradable e inolvidable cuando se cuenta con gente como ustedes.

INDICE

OBJETIVOS	1
INTRODUCCIÓN	3
CAPITULO I. GENERALIDADES	7
CAPITULO II. CLASIFICACIÓN DE ÁREAS PRODUCTIVAS	16
CAPITULO III. REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN.	22
III.1. Dimensiones	23
III.2. Localización	24
III.3. Terminados	24
III.4. Condiciones ambientales	26
III.5. Servicios auxiliares	28
III.6. Requerimientos Varios	31
CAPITULO IV. REQUERIMIENTOS DE OPERACIÓN	33
IV.1. Personal	34
IV.2. Material para el equipo	37
IV.3. Flujo de personal	37
IV.4. Flujo de materiales	38
IV.5. Evaluación rutinaria	41

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO V. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA ÁREAS PRODUCTIVAS DE SÓLIDOS ORALES	43
V.1. Distribución de instalaciones	44
V.2. Flujo de materiales	50
V.3. Diseño de áreas	51
V.4. Controles ambientales	62
V.5. Condiciones del equipo	69
V.6. Personal	71
CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA ÁREAS PRODUCTIVAS DE LÍQUIDOS ESTÉRILES	73
VI.1. Distribución de instalaciones	74
VI.2. Flujo de materiales	79
VI.3. Diseño de áreas	81
VI.4. Controles ambientales	85
VI.5. Condiciones del equipo	87
VI.6. Personal	89
CONCLUSIONES	92
BIBLIOGRAFÍA	96

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Determinar en forma general todas y cada una de las condiciones mínimas de trabajo requeridas en las áreas de fabricación dentro de una industria farmacéutica.

2. Las Industrias farmacéuticas unificarán criterios basándose en las normas nacionales e internacionales, para asegurar productos con buena calidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.1. Clasificar las áreas de producción de acuerdo a la forma farmacéutica.

1.2. Realizar un análisis comparativo de los requerimientos dentro de cada una de las áreas de acuerdo a la forma farmacéutica.

1.3. Determinar la importancia que tiene seguir las normatividades existentes tanto nacionales como de otros países, para el crecimiento de una Industria Farmacéutica.

1.4. Destacar la importancia de dichas condiciones para la fabricación de medicamentos con calidad.

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

Lo que se pretende con este trabajo es, básicamente, llamar la atención sobre los requerimientos mínimos para las áreas productivas como parte integral para la producción de productos farmacéuticos con calidad, ya que actualmente toda industria farmacéutica requiere la actualización y conocimiento de los requerimientos básicos para la producción de los medicamentos, existiendo una homogeneidad en todas y cada una de las industrias, tomando en cuenta que son productos para la salud.

El área productiva puede definirse como una zona delimitada por paredes, techo, piso y accesos en la cual debe tenerse un control sobre los requerimientos mínimos para los procesos que ahí se lleven a cabo. Es decir, dichos requerimientos podrán variar de acuerdo con la forma farmacéutica en proceso y por las operaciones que se llevan a cabo.

Nos referimos a "requerimientos mínimos" a todas aquellas condiciones y circunstancias indispensables y necesarias en la producción de productos farmacéuticos. Entre los requerimientos mínimos más importantes encontramos: Temperatura, Humedad relativa, Flujo de personal, Flujo de material, Aire acondicionado, Diseño y Distribución de instalaciones.

Ante la inquietud de encontrar una perspectiva global de las Buenas Prácticas de Manufactura en la producción de medicamentos dentro de una industria farmacéutica, nos encontramos que la determinación y aplicación de los requerimientos mínimos para las áreas productivas son la base para poder llevar a cabo la producción de medicamentos de buena calidad.

INTRODUCCIÓN

En el primer capítulo se describen de las generalidades, dando a conocer definiciones que se utilizan dentro de la industria farmacéutica, así como una visión global de los requerimientos mínimos que ésta requiere.

En el segundo capítulo se clasifican las áreas productivas tomando en cuenta a las áreas como áreas de producción y áreas de acondicionamiento, para después clasificar a éstas de acuerdo a la forma farmacéutica que en ellas se trabaje.

En el tercer capítulo se definen cada uno de los requerimientos mínimos que abarca la construcción de la industria farmacéutica, siendo éstos la base para una industria farmacéutica confortable y con condiciones específicas según la producción.

Los requerimientos mínimos de operación dentro de la industria farmacéutica, se desarrollan dentro del cuarto capítulo, para tener una visión de aquellos requerimientos con que debe contar toda industria farmacéutica para poder llevar a cabo operaciones dentro de la normatividad existente.

Los capítulos cinco y seis abarcan la parte experimental; en ellos se describe el estudio que se hizo en una Industria Farmacéutica acerca los requerimientos específicos de las áreas productivas de las formas farmacéuticas sólidas y líquidas estériles respectivamente. Dicha Industria Farmacéutica pretende ser aprobada por la HPB (Health Protection Branch de Canadá) para empezar a exportar productos hechos en México a Canadá. Con esto, será la primera Industria Farmacéutica en México que exportará. En un futuro, se pretende cubrir los requerimientos de la FDA (Food and Drug Administration) para exportar a Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

Se estudiaron los requerimientos de las áreas de dichas formas farmacéuticas debido a que son las áreas representativas para las demás formas farmacéuticas. Es decir, los requerimientos de las áreas productivas de los sólidos orales tienen gran similitud con las áreas de semi-sólidos, aerosoles, líquidos no estériles. Con respecto a las áreas estériles, únicamente se manejan para líquidos estériles, por ello el estudio de dichas áreas.

CAPITULO I

GENERALIDADES

CAPÍTULO I GENERALIDADES

Entendemos por INDUSTRIA FARMACÉUTICA como el conjunto de operaciones para la obtención de productos para la salud.

La industria farmacéutica es única en sus procedimientos y métodos de manufactura que utiliza para asegurar la integridad de los productos ahí producidos. Dichos procedimientos y métodos son esencialmente atribuidos a tres funciones: Buenas Practicas de Manufactura (BPM), Aseguramiento de Calidad (QA) y Control de Calidad (QC).

ANTECEDENTES

Antes de mencionar la producción y sus requerimientos, daremos una consideración a la normatividad que rige la industria farmacéutica. Tomando en cuenta que la regulación de fármacos nació como resultado de una catástrofe, y que al pasar de los años las regulaciones han ido incrementando considerablemente su restringibilidad y vigilancia comprendiendo los acontecimientos siguientes.

En el año de 1962, cuando la publicación de Kefauver estaba a punto de ser promulgada, se descubrió un hipnótico en Alemania el cual causaba deformaciones en niños con madres que administraban el medicamento durante

GENERALIDADES

el embarazo. Como resultado, en octubre de 1962, se publicó The Amendments de Kefauver-Harris. Dicha publicación requería, no solo, la prueba de seguridad sino la prueba de eficacia. Fue entonces cuando, en 1963, la FDA tomó la decisión de hacer por primera vez, las Regulaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y en 1976 salió la primera edición de las GMP's (Good Manufacturing Practices).

En 1968, la FDA adoptó la técnica de Inspecciones Intensas a Fármacos de Industrias Farmacéuticas o IDIP (Intensive Drug Inspections of Pharmaceutical Firms). Con esta técnica, los inspectores de la FDA se convirtieron en "residentes" de la industria a la que inspeccionaban. Todas las actividades eran observadas, desde la recepción de materias primas hasta la embarcación de productos terminados. Los procedimientos de operación eran examinados a fondo, con gran cantidad de documentos requeridos, para verificar que los procedimientos prescritos eran realmente los que se llevaban a cabo.

Actualmente, ya no se cuenta con los "inspectores residentes", pero todas las actividades dentro de una industria farmacéutica, son observadas y documentadas.

En 1989, aparecen otros sistemas de calidad como: Total Quality Management (TQM); ISO 9001: Quality System Requirements; Baldrige Award.

Las GMP's e ISO 9000 han llegado a ser los elementos básicos para el control y el aseguramiento de la calidad de los productos.

PRODUCCIÓN

La producción de la industria se puede dividir en dos partes:

1) **Manufactura primaria:** se refiere a la producción de las drogas, utilizando gran variedad de rutas tales como química orgánica sintética, fermentación o biotecnología.

2) **Manufactura secundaria:** se refiere a la manipulación de formas farmacéuticas, utilizando diversos excipientes para producir una forma dosificada empacada.

En el pasado las operaciones de manufactura eran consideradas una serie de operaciones independientes que podrían ser manejadas en casi cualquier formato. Granulación, compresión de tabletas, grageado, mezclado de polvos, etc., eran vistos como operaciones totalmente independientes por lo que podrían ser localizadas en cualquier parte del edificio o industria. No existía una integración del sistema de producción. Esto llevó al desarrollo de equipo que provee varias operaciones en el mismo y, por lo tanto, a diseñar las instalaciones

GENERALIDADES

de la industria farmacéutica de una manera lógica y siguiendo el flujo de materiales.

La producción en la industria farmacéutica consiste en lo siguiente:

- ✍ La creación y mantenimiento de una clara y bien definida organización
- ✍ Hacer efectivo y coordinado el uso de personal, espacio, edificios, y equipo, incluyendo el manejo de inventario.

Todas estas actividades son realizadas de acuerdo con los estándares más altos y al menor costo.

Antes de que un nuevo producto pueda salir al mercado y/o que un producto en existencia pueda ser significativamente mejorado, el departamento de producción junto con los departamentos de investigación, desarrollo de productos, ventas y mercadotecnia deben definir y ponerse de acuerdo sobre costos, beneficios, fechas de mercado y calidad del producto.

El sector de producción de formas farmacéuticas se caracteriza por el menor tamaño de los ambientes, su número elevado y los altos niveles de calidad que requieren.

Entre los requerimientos con que debe contar una planta farmacéutica a nivel de producción, tomando en cuenta que son condiciones específicas para cada tipo de operación, están:

A. REQUISITOS DE CONSTRUCCIÓN. Estos comprenden los siguientes rubros:

↳ Dimensiones

↳ Localización

↳ Terminados

- ↳ Pisos, Paredes y Techos
- ↳ Puertas y Ventanas
- ↳ Difusores y Rejillas
- ↳ Tuberías y Ductos en general

↳ Condiciones ambientales

- ↳ Temperatura
- ↳ Humedad relativa
- ↳ Clase de aire
- ↳ Aire de repuesto
- ↳ Iluminación

↳ Servicios auxiliares

- ↳ Servicio de alimentación de aire
- ↳ Servicio de alimentación de agua y drenaje
- ↳ Servicio de alimentación de aire comprimido, oxígeno y gases varios
- ↳ Servicio de alimentación de energía eléctrica
- ↳ Servicio de alimentación de vapor

↳ Requerimientos varios

- ↳ Alarmas
- ↳ Medidores de sobrepresión
- ↳ Medidores de temperatura y humedad
- ↳ Salidas de seguridad
- ↳ Sistemas de intercomunicación

B. REQUISITOS DE OPERACIÓN.

↳ Personal

- ☛ Preparación
- ☛ Salud
- ☛ Uniformes
- ☛ Rutina del vestido del uniforme

↳ Flujo de Personal

↳ Flujo de materiales

- ☛ Envases primarios
- ☛ Producto a granel
- ☛ Producto terminado

↳ Uso de sanitizantes

- ☛ Sanitización
- ☛ Ciclado de sanitización
- ☛ Registro

↳ Evaluación rutinaria

- ☛ Evaluación de esterilidad y sanitización
- ☛ Cuanta de partículas presentes en el área
- ☛ Medición de la velocidad del aire
- ☛ Medición de estanicidad de sellos en filtros
- ☛ Verificación de sobrepresiones
- ☛ Verificación de valores porcentuales de humedad
- ☛ Verificación de temperatura

TÉCNICA PRODUCCIÓN: Se define como la descripción detallada y organizada de un proceso industrial farmacológico o farmacotécnico que incluye, además, numerosos temas conexos. Todo proceso deberá seguirse exactamente de acuerdo a las instrucciones y se documentará lo suficiente como para que otro nivel de supervisión, por la lectura del informe, pueda avalar o corregir esa operación demostrando que se han cumplido en verdad las instrucciones o poder identificar desviaciones a la misma.

GENERALIDADES

La técnica de producción debe redactarse teniendo en cuenta numerosos aspectos:

⇨ Indicará en detalle las operaciones individuales que conforman la totalidad del proceso.

⇨ Los equipos a utilizar.

⇨ Exigirá al operador la anotación de su puño y letra de diversos datos, ya sea el peso de una tableta, el volumen logrado, la temperatura, entre otros datos.

⇨ Incorporará datos para otros departamentos, como son el número de operarios, horas empleadas, etc.

⇨ Repetirá cifras de códigos, pesos, y otros valores aunque los mismos ya los haya indicado otro departamento operando previamente a fin de crear la obligación del contralor escalonado.

⇨ Aportará datos generales como son peligrosidad y manejo de los elementos que se usan o de las máquinas que se emplean.

SEGURIDAD DE PRODUCCIÓN: Es el conjunto de requerimientos que deben reunirse para disminuir al mínimo la posibilidad de un error que pueda ser de importancia y que se ponga en evidencia recién cuando el medicamento sea administrado. Entre los principales errores que pueden darse están: mal

GENERALIDADES

pesado de una sustancia, errónea dilución, ausencia total de un principio activo, cambio de un principio activo por otro, rotulado erróneo, parcial o total de los frascos, contaminación de otro producto, peso o volumen de la forma farmacéutica erróneo, operación errónea que ha destruido o transformado el principio activo, entre otros.

DOCUMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN: Todas las operaciones y el cumplimiento de las normas de buena producción deben estar perfectamente documentadas a fin de tener la historia real de cada producción y así poder analizar los resultados obtenidos. Dichos informes deben cumplir con los siguientes requisitos: materias primas, tiempo de trabajo, rendimientos, aprobaciones, material de empaque, seguridad en la producción, registros legales, sistemas computarizados.

CONTROL DE LA PRODUCCIÓN: Se refiere a todas las operaciones tendientes al control de la producción.

NORMATIVIDAD: Se refiere a todas aquellas normas bajo las cuales toda industria farmacéutica realiza sus operaciones. Entre las normas más importantes se encuentran: La "Food and Drug Administration" FDA, la Validación, la IDIP (Intensified Drug Inspection Programme), GMP (Good Manufacture Practices), la ISO 9000, la "Health Protection Branch" HPB, entre otras.

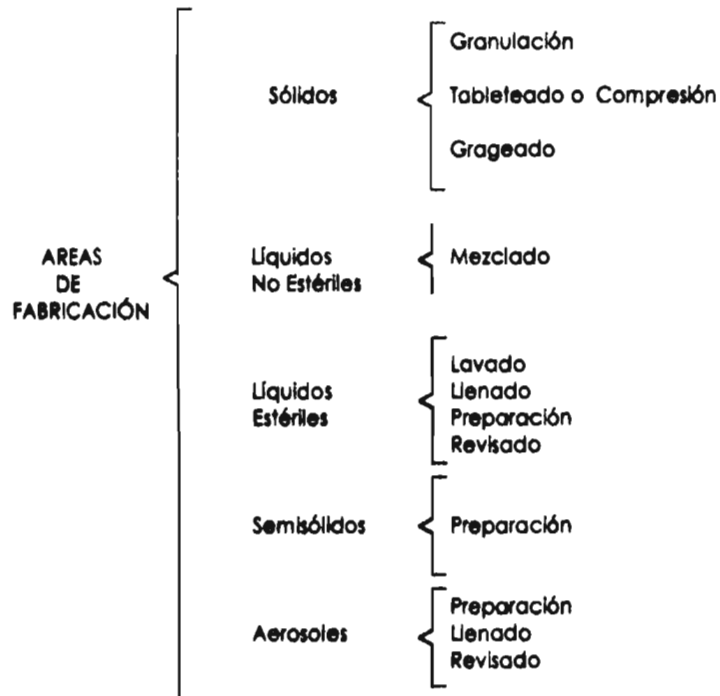
CAPITULO II

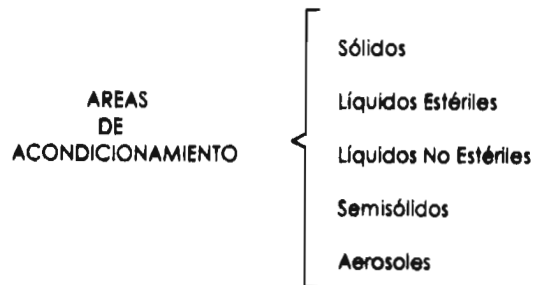
CLASIFICACION DE AREAS PRODUCTIVAS

CAPÍTULO II CLASIFICACIÓN DE AREAS PRODUCTIVAS

Las formas farmacéuticas se clasifican de acuerdo a sus características físicas debido a que de esta manera se facilita su producción, dosificación, conservación y administración.

Por esto, clasificaremos a las áreas productivas de la siguiente manera:





En las áreas de fabricación se realizan diferentes procesos, de acuerdo a la forma farmacéutica que en ellas se producen, permitiendo la producción del producto semi-terminado.

Entendemos por producto semi-terminado a todo aquel producto cuyo proceso de fabricación ha concluido, que se encuentra a granel y al cual solo le falta ser acondicionado.

1.- En el caso de formas farmacéuticas sólidas, existen tres diferentes áreas:

A. AREA DE GRANULACION: En esta áreas se recibe y se verifica la materia prima -polvos y disolventes- para poder llevar a cabo la mezcla de los mismos. El mezclado es la operación mediante la cual se incorporan dos o más sustancias de distinta naturaleza, características y propiedades, presentes en cantidades variables para lograr una homogeneidad.

CAPITULO II. CLASIFICACION DE AREAS PRODUCTIVAS

B. AREA DE TABLETEADO O COMPRESION: En esta área existen una serie de equipos que realizan la compresión del granulado obtenido en el área anteriormente mencionada. En ésta área se cuenta con una serie de equipo para realizar dicho operación.

C. AREA DE GRAGEADO: En ésta área se cuenta con equipo diseñado para el grageado de las tabletas de las cuales su procedimiento de fabricación así lo especificquen. Cuenta con el área de grageado, cuarto de secado y área de revisión de grageas.

Una vez terminado el producto se manda a las áreas de acondicionamiento.

2.- En las áreas de los líquidos no estériles, se lleva a cabo la recepción de materia prima, para realizar el mezclado de la misma en equipo que ahí se encuentra.

Una vez obtenido el semi-terminado se manda a las áreas de acondicionamiento.

CAPITULO II. CLASIFICACION DE AREAS PRODUCTIVAS

3.- Para poder hablar de las áreas de líquidos estériles, clasificaremos a los productos de la siguiente manera:

A.-Productos que son esterilizados al final del proceso, una vez que se ha cerrado su envase final.

B.-Productos preparados en condiciones asépticas con materiales previamente esterilizados. Para estos productos contamos con las siguientes áreas:

A. AREA DE LAVADO. Area en donde se lleva acabo el lavado de los envases y equipos a utilizar en el proceso de preparación y llenado

B. AREA DE PREPARACION. Área donde se reciben las materias primas y se realiza el mezclado de las mismas. Todo esto en condiciones estériles.

C. AREA DE LLENADO: Area en donde el producto preparado es depositado en su envase de vidrio.

D. AREA DE REVISADO: Area en donde se revisa el producto final.

CAPITULO II. CLASIFICACION DE AREAS PRODUCTIVAS

4.- Al hablar de áreas de semi-sólidos, son áreas en donde se recibe la materia prima y se realiza la mezcla de las mismas para la preparación del producto.

5.- Las áreas de fabricación de aerosoles, son áreas en donde se recibe la materia prima y se lleva acabo la preparación y el llenado -ya sea por el método en frío y el método a presión-. La revisión también se realiza en el área, para después enviar los productos a las áreas de acondicionamiento.

CAPITULO III

REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCION

CAPÍTULO III REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN

Por la índole de las operaciones que se llevan a cabo en una planta farmacéutica, las características exceden aquellas que podrían considerarse como normales en los elementos de la construcción común, como son la presencia de materiales inatacables a la diversidad de líquidos y vapores que se manejan y que la limpieza pueda llevarse a cabo simple, pero intensamente.

Los requerimientos de las reglamentaciones varían de país en país, pero casi todas tienen en común los siguientes rubros:

III.1 Dimensiones

Las dimensiones de un área productiva deberán ser tales que permitan en forma desahogada, el desempeño de los trabajos que deben llevarse a cabo en ellos y al efecto, se tomarán en cuenta las dimensiones de los equipos que en él operan, los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales, el libre tránsito del personal que trabaje en la zona y cualquier otro factor relevante.

III.2 Localización

La localización de una área productiva debe permitir en forma racional el flujo de materiales (envases primarios, materias primas, soluciones estériles y productos terminados) y el flujo de personal.

El flujo de materiales y personal será siempre en un solo sentido, evitando flujos encontrados.

III.3 Terminados

Pisos, Paredes y Techos: los pisos, paredes y techos deberán contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes; las uniones entre pared-piso, pared-techo y pared-pared, deberán estar terminadas con curvas sanitarias para facilitar su limpieza y las paredes y techo serán pulidas y lisas. Las superficies debe ser de tipo monolítico sin juntas entre las paredes.

Para el recubrimiento de los pisos, paredes y techos se utilizarán materiales que resistan a los agentes químicos desinfectantes, de fumigación y de limpieza, a fin de que con su uso continuo no se genere eventualmente, sino un mínimo de

material particulado. Además debe cumplir con los siguientes requisitos:

- √ Resistente al paso de máquinas, carros, etc
- √ No atacable por ácidos o álcalis
- √ Resistente a los solventes
- √ Realmente impermeable
- √ Antiestático
- √ Antideslizante
- √ Los techos falsos deberán ser adecuadamente sellados para evitar en forma total la entrada de contaminantes.

Puertas y Ventanas: Estas deberán estar emparejadas con las paredes, para reducir al mínimo repisiones donde se pudieran acumular contaminantes. El espesor de los vidrios de puertas y ventanas debe ser tal que garantice su resistencia.

Las puertas deben ajustar con sus marcos tanto en la parte superior, como en la inferior de los mismos.

Las ventanas y puertas deben ser de ajuste apropiado para evitar la entrada de polvo exterior. Debido a que la mayoría de los ambientes requieren aire acondicionado, las ventanas a menudo son fijas, es decir, de cierre absoluto y tienen como única misión el permitir la entrada de

luz natural. No debe interpretarse el uso de ventanas como de absoluta necesidad. Las ventanas y las puertas deben ser lo más lisas posibles, sin molduras difíciles de limpiar.

Difusores y Rejillas: Los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar a paño con techos y paredes.

Tuberías y Ductos en general: Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica y servicios de aire deberán de preferencia ser instalados de manera que no corran a través de partes expuestas de las paredes del interior del área productiva, lográndose con ello que en dichas paredes aparezcan únicamente las salidas correspondientes a cada servicio.

III.4 Condiciones ambientales

Temperatura: En general, la temperatura será la de confort: 20-22 grados centígrados. Sin embargo está podrá variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso.

CAPITULO III. REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN

Humedad relativa: Esta debe ser de 40-45% y podrá también variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

Clase de aire: La clase de aire depende de acuerdo al área productiva, es decir, depende del producto que ahí esté en proceso. La clase de aire más adecuada para una área productiva es de 100 a 10,000 sin personal ni equipo en movimiento.

Aire de repuesto: La cantidad de aire de repuesto varía de acuerdo a la naturaleza de los procesos que se lleven a cabo en el área de producción y/o confort del personal.

Iluminación: La iluminación general debe ser tal que los operarios puedan trabajar con comodidad. La iluminación debe ser de tipo corrido, es decir, líneas de fluorescentes en sentido longitudinal, con enrejados o vidrios difusores que eviten zonas de mayor iluminación que otras. Se consideran tres clases:

1) Sectores donde los que trabajan en ellos deben esmerar su vista para llevar a cabo sus tareas. En este caso la intensidad de iluminación debe ser homogénea en toda la superficie del sector sin sombras

2) Sectores que requieren solo en pequeñas áreas lectura difícil de datos o instrumentos. Este caso es en realidad una situación especial del primer caso, es decir, una iluminación homogénea de menor intensidad, pero que en ciertas zonas requiere una más intensa luminosidad. Se recomienda que estas zonas se logren con artefactos colocados más cerca del área de trabajo especial, que no difundan su luz fuera de este sector, para evitar reflejos en las áreas generales.

3) Sectores que requieren solo una iluminación para los movimientos generales, es decir, áreas tales como depósitos, corredores y lugares que solo requieren una luz para moverse sin dificultad, pero que no requiere lecturas de caracteres pequeños. Además, en general, la operación en estos ambientes es discontinua.

III.5 Servicios auxiliares

Servicio de alimentación de aire: El servicio de aire deberá ser capaz de satisfacer las condiciones de temperatura, humedad relativa, clase de aire y aire de repuesto según sea requerido. Al efecto, contará con dispositivos adecuados de prefiltración de aire para retener las impurezas mayores a 10 micrones. Posteriormente, este aire prefiltrado se someterá a una filtración a través de filtros cuya calidad sea capaz de

CAPITULO III. REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN

proporcionar ambientes con clase correspondiente a cada área. Estos filtros deben estar instalados en los difusores que alimentan las diferentes áreas.

El sistema de aire puede contar con el equipo para calentar, enfriar, humidificar o desecar el aire según las necesidades del proceso y/o confort del personal.

El sistema de aire debe 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 área de producción.

Servicio de alimentación de agua y drenaje: No debe existir alimentación de agua dentro del área de producción. El drenaje, si lo hubiera, deberá garantizar la absoluta estanicidad de los céspedes que deberán continuamente estar llenos de líquidos bactericidas.

Servicio de alimentación de aire comprimido, oxígeno y gases varios: Estos servicios deben estar dotados de sistemas de filtración que garanticen que dichos fluidos no introduzcan partículas contaminantes, ya sean líquidas o sólidas.

CAPITULO III. REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN

Servicio de alimentación de energía eléctrica: Debe tener la capacidad adecuada para hacer frente a los requerimientos de operación, evitando sobrecarga en las líneas.

Debe permitir conectar a tierra los diferentes equipos que operan en el área y que así lo requieran.

Deben ser instalados de manera que no corran a través de las partes expuestas de las paredes del interior del área de producción, lográndose con ello que en dichas paredes aparezcan únicamente las salidas correspondientes de cada servicio.

Servicio de alimentación de vapor: Las tuberías generales deben ir por fuera de las zonas de trabajo, dejando entrar únicamente las terminales de conexión a equipos. Debe cumplir con los requerimientos fijados por las autoridades y oficinas oficiales correspondientes.

III.6 Requerimientos varios

Alarmas: Se debe contar como mínimo, en las áreas estériles, con un dispositivo de seguridad que indique, en donde existen dobles puertas (como en los pasos de materiales, de equipos y de personal) si algunas de las puertas está abierta, para evitar que éstas puedan ser operadas simultáneamente.

Debe disponerse de equipo de alarma contra fuego.

Medidores de sobrepresión: Debe contarse con sistemas que midan la sobrepresión de aire respecto a las zonas adyacentes y de preferencia contar con un sistema de alarma que indique cuando aquella se encuentre fuera de límite.

Medidores de temperatura y humedad: Debe contarse con equipo que mida la temperatura y humedad en las zonas de trabajo.

Salidas de seguridad: El área debe estar provista de una o varias puertas de seguridad para la salida de personal en caso de emergencia.

CAPITULO III. REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN

Sistemas de Intercomunicación: El área debe estar provista de sistemas de intercomunicación con el resto del Bloque y con cualquier otra área que se considere pertinente.

CAPITULO IV

**REQUERIMIENTOS DE
OPERACION**

CAPITULO IV REQUERIMIENTOS DE OPERACIÓN

IV. 1 Personal

Preparación: El personal que opera dentro de una área productiva, debe tener una preparación escolar suficiente, de preferencia estudios secundarios completos, y estar bajo el mando de un Jefe de Área, cuya preparación debe ser de grado profesional o cuando menos técnico superior.

El personal no debe trabajar en una área productiva sin haber recibido previamente una capacitación adecuada de las operaciones que deba efectuar: cómo vestir el uniforme, cómo debe moverse, cómo actuar en casos de emergencia, cuáles son sus responsabilidades, etc.. El adiestramiento del personal debe ser impartido por personas capacitadas para ello.

Salud: Solo puede operar en el área productiva, personal que goce de completa salud. Para comprobar su estado de salud se debe someter al personal a exámenes médicos periódicos que así lo certifiquen.

El personal nuevo debe pasar un examen médico antes de ingresar a laborar en la planta, con el objetivo de tener un diagnóstico de la

presencia o ausencia de problemas de salud, tales como infecciones o enfermedades contagiosas que pudieran afectar adversamente a los productos o al resto del personal. Además periódicamente se hace un examen médico a todo el personal de las áreas operativas, con el mismo objetivo.

Al personal que padezca alguna infección o enfermedad contagiosa o bien lesiones abiertas, debe evitársele la entrada a las áreas de trabajo.

Uniformes: El personal debe utilizar uniformes, consistentes en overol completo ajustado hasta los tobillos y las muñecas y cerrado al frente con una cremallera o dispositivo similar, pero no botones. Se usa también una cofia o capucha que cubra toda la cabeza; así como zapatos que únicamente se utiliza dentro de la planta o cubre-calzado que se ajustará adecuadamente a la altura del tobillo, por encima del pantalón. Si el personal requiere salir de la planta, tiene que cambiar de zapatos o quitarse el cubre-calzado. Son variados los materiales que pueden utilizarse para confeccionar los uniformes, pero siempre se prefieren aquellos que liberen pocas partículas como son las telas de fibras sintéticas y algunas combinaciones de éstas con algodón. Adicionalmente, y únicamente cuando el personal se encuentre en

contacto directo con el producto y/o las materias primas, el personal debe utilizar guantes de cirujano y cubre-bocas desechables estériles así como emplear lentes de seguridad.

El uniforme es lavado periódicamente antes de ser usado por el personal y debe ser repuesto por otro sin utilizar.

Rutina del vestido del uniforme: Debe existir un manual con la rutina para vestir el uniforme del área de trabajo. De ser posible, se utiliza un cubículo o un vestidor anexo al área productiva para el cambio del uniforme.

Esta operación debe realizarse teniendo extremo cuidado de no contaminar el uniforme. Previo a esta operación, el personal debe haber eliminado cualquier cosmético facial, así como esmalte de uñas; de la misma manera se retiran todas las alhajas. El personal que tiene contacto con el producto y que, por lo tanto, utiliza guantes, debe usar la uñas recortadas a fin de no perforar los guantes y seguir el procedimiento quirúrgico de lavado de manos y antebrazos antes de proceder a vestir el uniforme respectivo.

IV.2 Material para el Equipo

Para la industria farmacéutica el material ideal es el que une a una total pasividad química la resistencia mecánica necesaria.

Podríamos decir que el vidrio es el material de óptima pasividad química, superficie de fácil limpieza y bajo costo, pero su resistencia es muy baja como para permitir su uso en equipos de mayor tamaño.

Referidos a equipos de producción e incluyendo sus accesorios, los materiales más adecuados son los llamados aceros inoxidable e inmanchables y el acero vidriado.

IV.3 Flujo de Personal

Procediendo a colocarse el uniforme conforme a los procedimientos adecuados establecidos antes de entrar al área productiva, el personal debe desplazarse, del vestidor general a las áreas a través de un paso con doble puerta, también conocido como exclusiva. Una vez terminada su labor, el personal, pasa nuevamente por la exclusiva para llegar al vestidor en donde dejará los uniformes, zapatos, cofias utilizados en forma tal que se evite la diseminación de contaminantes, especialmente si se han llenado de polvos.

IV.4 Flujo de materiales

Los materiales que ingresan a toda área productiva deben ser únicamente aquellos que sirvan para efectuar el proceso del producto farmacéutico; de ésta manera se pueden encontrar distintos tipos de materiales y cada uno de ellos recibe un tratamiento específico antes de su ingreso a las áreas.

Envases primarios: El flujo a seguir con estos materiales es el siguiente: desempaque, lavado y esterilización. En el caso de materiales que así lo requieran, se les dá un tratamiento de despirogenización.

Siendo la esterilización el último paso antes de entrar al área de producción, se recomienda que el ingreso de envases primarios esterilizados al área sea a través de hornos y/o autoclaves dotados con doble puerta.

Alternativamente, se pueden usar pasos de materiales. En uno y otro casos el material estéril se introducirá en el área en cajas esterilizadas de acero inoxidable o de otro material adecuado.

Los recipientes no se abrirán, sino hasta el momento de uso, dándoles un período máximo de espera de 48 a 72 horas, transcurrido el cual, si no han sido abiertos, deberán ser esterilizados nuevamente.

Los contenedores de plástico son lavados, colocados en un envase adecuado y posteriormente esterilizados con óxido de etileno u otro gas esterilizante y seguirán el mismo flujo indicado para los demás envases primarios.

Rutinas similares se siguen en caso de esterilización de envases o tapas por fumigación. Los materiales esterilizados fuera del laboratorio (rayos gama, etc) siguen el procedimiento de sólidos estériles a granel al área de producción.

Es importante hacer notar que no es permisible la presencia de contenedores de cartón o materiales similares dentro del área de producción debido primordialmente a la gran cantidad de partículas que éstos materiales puedan dejar escapar al ambiente aséptico.

Producto a granel: el producto a granel puede ser introducido a las zonas de operación utilizando diversas vías, dependiendo del tipo de producto que se pretenda procesar, sin embargo siempre es identificado convenientemente.

Los materiales sólidos a granel se introducen al área de producción a través de un paso de materiales cerciorándose previamente que el

CAPITULO IV. REQUERIMIENTOS DE OPERACIÓN

exterior del contenedor haya sido limpiado, desinfectado y sometido a sanitización adecuada.

En el caso de los líquido, deben ser filtrados en condiciones de esterilidad y la parte distal del filtro terminará dentro del área de producción, ya sea en un recipiente estéril para graneles o bien en el sistema de llenado de la maquinaria utilizada.

Alternativamente pued recibirse en un recipiente para graneles e introducirse al área de producción con el procedimiento indicado para materiales sólidos a granel. Estos líquidos pueden, de acuerdo a su naturaleza, recibir una esterilización terminal o bien finalizar su proceso en el momento de efectuar el llenado y cerrado del contenedor.

Producto terminado: Será identificado de inmediato y debe abandonar el área lo más rápidamente posible, a fin de evitar acumulaciones innecesarias de material dentro de las zonas de trabajo.

IV.5 Evaluación rutinaria

Evaluación de esterilidad y sanitización: Esta puede efectuarse de preferencia empleando dos o más de los siguientes métodos:

a) Exposición periódica de cajas petri conteniendo medios de cultivo específicos para bacterias y hongos. Esta prueba es muy útil en la interpretación de las pruebas de esterilidad.

b) Muestreo del aire mediante equipo mecánico que permita determinar la contaminación en función del volumen de aire muestreado.

c) Muestreo de paredes, techos y pisos mediante hisopos estériles humedecidos que posteriormente se someten a incubación.

Cuenta de partículas presentes en el área: Esta se efectúa empleando equipo electrónico capaz de discriminar la contaminación en función del volumen de aire muestreado, y es útil para determinar si se cumplen los requisitos relativos a la clase de aire correspondiente a la zona muestreada.

Medición de la velocidad del aire: Se utilizan anemómetros para verificar los volúmenes de aire que entran al cuarto y a las velocidades en el equipo de flujo laminar.

Medición de estanidad de sellos en filtros: Dicha evaluación se hace a los sellos en filtros terminales, filtros de campanas o módulos mediante la utilización de equipo generador de soles de D.O.P. y fotómetros adecuados.

Verificación de sobrepresiones: Se verifican las sobrepresiones existentes entre el área productiva y las demás zonas del bloque, mediante el empleo de manómetros de presión diferencial.

Verificación de valores porcentuales de humedad: Esta verificación se lleva a cabo empleando higrómetros adecuados.

Verificación de temperatura: Estas operaciones de evaluación deben efectuarse a intervalos que garanticen el correcto funcionamiento de los sistemas de las áreas productivas, debiéndose conservar un registro de cada una de ellas.

CAPITULO V

REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE SOLIDOS ORALES

CAPÍTULO V REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA ÁREAS PRODUCTIVAS DE SÓLIDOS ORALES

Se estudiaron las áreas de producción para sólidos orales de una Industria Farmacéutica que pretende exportar productos, fabricados en México, a Canadá y Estados Unidos, por lo que requiere cubrir todos los requerimientos para ser aprobada por la HPB (Health Protection Branch, Canadá) y por la FDA (Food and Drug Administration; Estados Unidos).

Durante la realización de este trabajo, dicha Industria cubrió una auditoría hecha por la HPB (Canadá), siendo aprobada por dicha autoridad.

Cabe mencionar, que antes de realizar el estudio, dichas áreas sufrieron una serie de remodelaciones y auditorías internas para cubrir en su totalidad los requerimientos de las normas de los países antes mencionados y así poder ser aprobadas por las auditorías de ambos países.

V.1. Distribución de Instalaciones

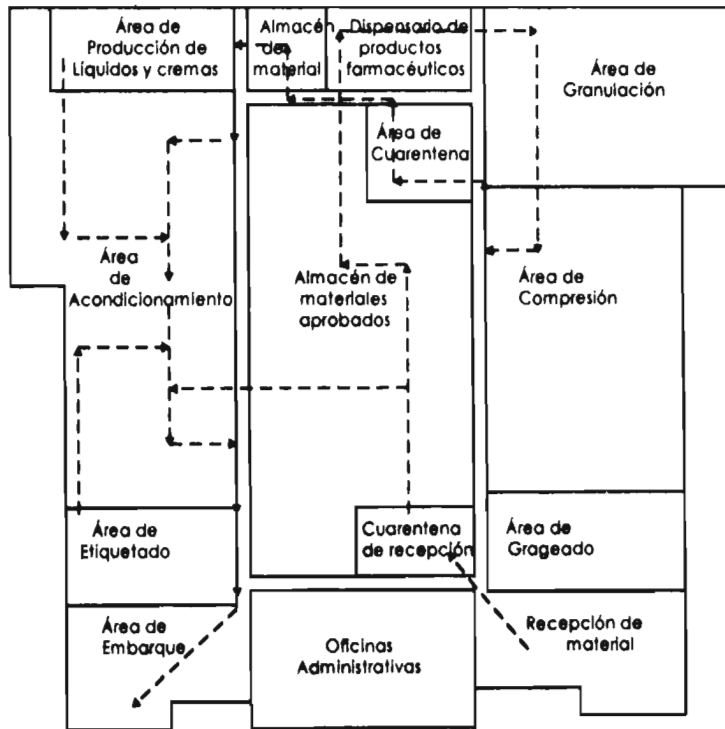
El control de la contaminación cruzada ha sido uno de los aspectos de mayor controversia en el diseño y construcción de las áreas productivas. Además de que involucra gastos considerables de dinero. Por ello se examinaron algunas

de las distribuciones más usuales para la producción de formas farmacéuticas sólidas:

1.- Por su consolidación y conveniencia a todas las etapas de producción, la primera distribución (FIGURA 5.1), constituye una de los más comunes. Básicamente, el centro constituye el almacén central de materias primas, material de empaque y graneles, mientras que alrededor se encuentran las áreas de producción y acondicionamiento. El flujo de materiales y materia prima se lleva a cabo desde la recepción y cuarentena de los mismos hacia el almacén de producto aprobado. El material es pesado en cantidades por lote en el cuarto de pesado, para poder ser enviado a las áreas productivas. Una vez terminada la producción, el producto terminado es enviado a cuarentena y es acondicionado cuando el producto y el material de empaque han sido liberados y aprobados.

Esta distribución de las instalaciones tiene como ventaja el ahorro de espacio ya que cuenta con los almacenes de materia prima cerca de las áreas de producción o áreas de surtir. Sin embargo, cuenta con la ligera desventaja de que el material sufre un entrecruzamiento, trayendo como consecuencia contaminación o mezcla de materiales.

DISTRIBUCIÓN DE LAS INSTALACIONES
FIGURA 5.1

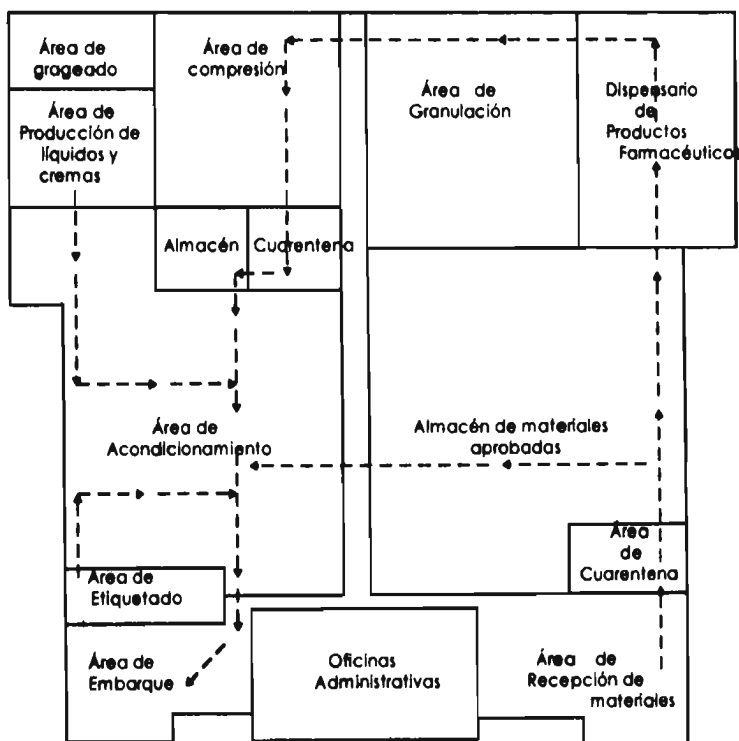


2.- Una segunda distribución (FIGURA 5.2), consiste en la recepción, aprobación de materias primas y materiales, y en el surtido por un sólo lado a las áreas productivas, cuarentena y áreas de acondicionamiento a través de un corredor central. Esta distribución es con la que se cuenta actualmente en la Industria Farmacéutica en donde se realizó el estudio.

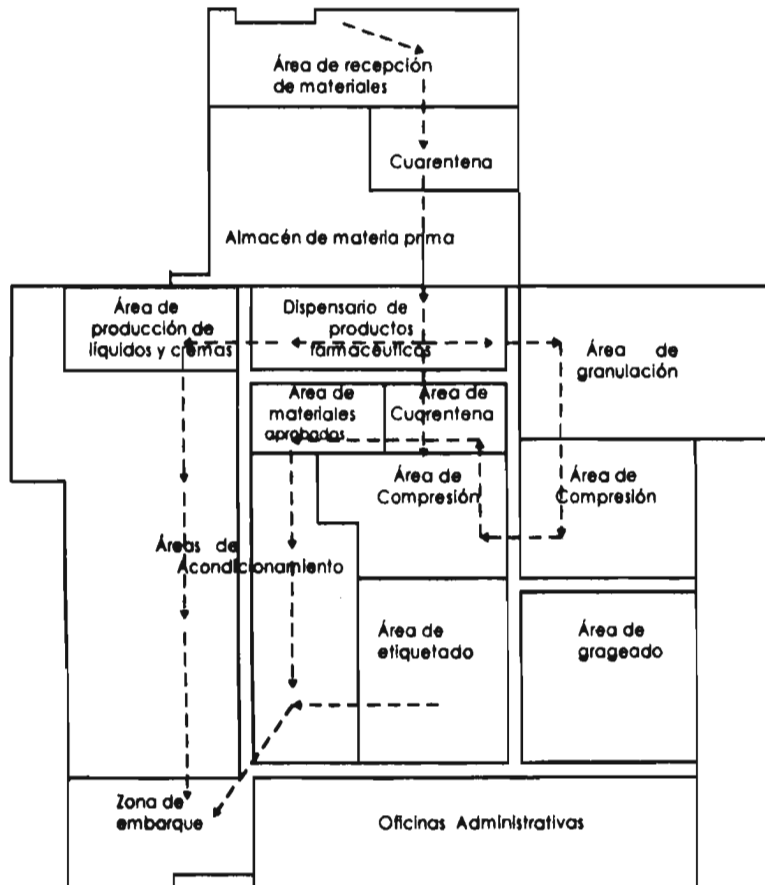
El flujo de material de una área a otra es similar a la primera distribución descrita, sin embargo, ésta segunda distribución tiene la ventaja de que el flujo es básicamente circular, eliminando el entrecruzamiento.

3.- Flujo con línea recta (FIGURA 5.3). Básicamente consiste en el desplazamiento de materiales a través de un solo pasillo, minimizando la contaminación o la mezcla de materiales. La principal ventaja que tiene sobre las demás distribuciones es que existe un mínimo cruzamiento del material, disminuyendo así la contaminación o la mezcla de materiales. La única desventaja es el exceso de espacio requerido para obtener dicha configuración.

DISTRIBUCIÓN DE LAS INSTALACIONES
FIGURA 5.2



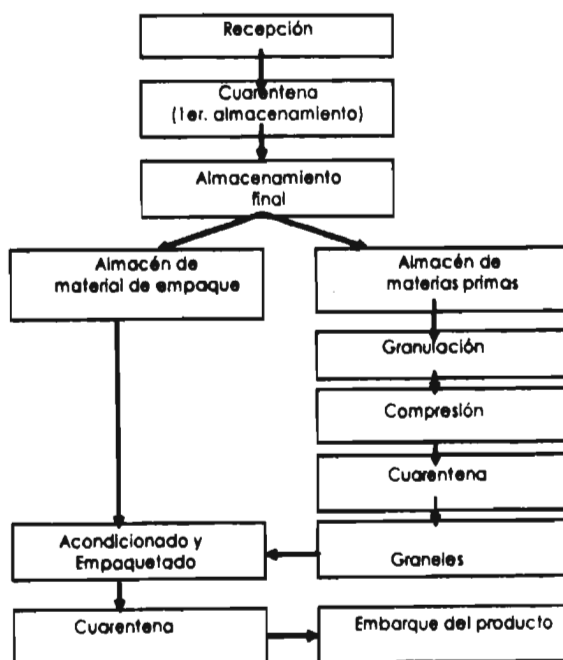
DISTRIBUCIÓN DE LAS INSTALACIONES
FIGURA 5.3



V.2 FLUJO DE MATERIALES

En cualquiera de las distribuciones mencionadas, el contacto inicial con los materiales ocurre en el área de recepción. Ya sea que los materiales sean manufacturados en la planta, recibidos de una maquila o de un proveedor independiente. La situación ideal y con la que cuenta la Industria Farmacéutica estudiada, es recibir todos los materiales en un área de recepción central en donde se puede mantener un control durante la recepción de materiales y materias primas, cuarentena, muestreo y el embarque final.

A continuación se describe el flujo de materiales utilizado durante el proceso de producción de los sólidos orales:



V.3 DISEÑO DE LAS ÁREAS

En base al flujo de material y con un buen diseño de áreas es posible proporcionar un ambiente limpio y controlado, con todas las funciones necesarias para producir productos de alta calidad.

En la actualidad se cuenta con un diseño de áreas modernizado y se pretende construir una nueva planta aún con mayores beneficios para la producción de sólidos orales. El diseño con que cuenta esta industria Farmacéutica es el siguiente:

1) Área de Recepción

El área de recepción o almacén central, tiene la función de recibir, manejar y almacenar los materiales y materias primas; así como de coordinar las actividades de muestreo de los mismos.

Los servicios de limpieza de esta área son realizados de manera adecuada, así como la limpieza de los utensilios que en ella se encuentran. Se cuenta con un Procedimiento Normalizado de Operación para la limpieza de esta área, en donde se menciona intervalo de tiempos en que se realiza la limpieza, manera en que se realiza la limpieza, así como materiales y utensilios de limpieza autorizados para la limpieza del área y de los utensilios del área.

La iluminación de esta área es adecuada ya que cuenta con lámparas de mercurio.

2) Almacén de Materia Prima y Materiales

En cualquier proceso de producción, el peso correcto y el control de los materiales y de las materias primas, durante su abastecimiento resulta importante para evitar de esta manera la obtención de productos defectuosos por materias primas mal pesadas.

El almacén de materia prima es el primero -y una de las áreas más importantes- en donde se debe evitar la contaminación cruzada. Muchos productos farmacéuticos requieren para su fabricación, gran cantidad de materias primas y, algunas de las cuales únicamente requieren una pequeña cantidad; por lo que se cuenta con un área de pesado dentro del almacén. Dicha área de pesado, se encuentra adyacente al área de producción, por lo que los materiales de construcción utilizados son de los mismos materiales de construcción utilizados en las áreas de producción.

Los cuartos de pesado cuentan con equipo capaz de realizar pesos de gran diversidad. Por ejemplo, se pesan de 1 a 100 kilogramos o más, o se realizan pesos de menos de un kilogramo. Las áreas de pesado son de aproximadamente 3.000 m x 2.500 m. Cada cuarto cuenta con una manejadora de aire

independiente que mueve al aire de izquierda a derecha, pasando por el área de trabajo a través de platos perforados localizados a los lados del cuarto, llevando una velocidad de aproximadamente 31 - 33.5 m/min. El aire es filtrado por una serie de prefiltros y filtros HEPA antes de regresar al cuarto.

El aire acondicionado, para mantener la temperatura a 20- 25°C, se introduce después del prefiltro. Una cantidad equivalente de aire se elimina después de pasar por los filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) para mantener el balance de temperatura en el cuarto de pesado. Dicho flujo semi-laminar permite controlar la presencia de polvo cuando se lleva a cabo el peso y cuenta con mayores ventajas que los sistemas convencionales.

Si la operación ha realizar es relativamente pequeña se utilizan básculas con lecturas digitales o manuales. Sin embargo, para operaciones mayores se cuenta con sistemas más sofisticados y minicomputarizados con lecturas digitales donde la información de las cantidades, nombre de la materia, lote, código, número de análisis, se obtienen en la minicomputadora. Además, cuentan con un checador electrónico de los números y el peso para posteriormente imprimir los datos mencionados.

3) Área de Granulación

La característica más importante del proceso de granulación es evitar la posible contaminación cruzada o la mezcla de los polvos.

El área de granulación mide aproximadamente 3.65 x 6.70 m, lo suficientemente larga para alojar los materiales, equipo y personal necesario para una producción completa. Dicha área se encuentra dividida en una serie de cubículos, donde se alojan los equipos, el cuarto de lavado de materiales, el cuarto de preparación de soluciones y el cuarto de control en proceso.

3.1 Cuarto de Lavado

El cuarto de lavado cuenta con drenaje y con piso en declive (4 cm de declive por cada 0.5 mts) para llevar a cabo la limpieza del equipo, el cual va del frente del cuarto hacia el fondo del mismo. El cuarto está equipado con suministro de agua potable caliente y fría, vapor para el lavado del equipo, así como un filtro purificador de agua de 0.2 μ . Además, es importante la presencia de suministro de agua caliente ya que permite el secado eficiente del material.

Debido al drenaje con que cuenta dicha área para su lavado, los enchufes eléctricos son resistentes al agua.

3.2 Cuarto de Preparación de Soluciones

Las soluciones utilizadas en el proceso de granulación puede prepararse dentro de la misma área de granulación. Sin embargo, los solventes calientes y/o volátiles resultan un problema, por lo que se cuenta con el cuarto de preparación de dichas soluciones, equipado con una campana de extracción y una estufa para calentar las soluciones que así lo indican los procedimientos de manufactura. Las conexiones eléctricas son resistentes a las explosiones, debido a la presencia de solventes volátiles. En esta misma área, se almacenan los utensilios que se utilizan en la preparación de soluciones, los cuales deben permanecer debidamente limpios e identificados cuando no estén en uso.

3.3 Cubículos de Equipos Especiales

Los hornos de lecho fluidizado están localizados en cubículos separados, en un área equipada con ventilación antiexplosiva con un filtro de aire HEPA para prevenir la contaminación del producto. El aire que sale de este cuarto es filtrado antes de salir a la atmósfera. Sabiendo el potencial de explosión presentado durante el proceso de secado con lecho fluidizado, con o sin solventes volátiles, es importante tener atención especial con el servicio eléctrico y con el equipo. El secado es una de las fases más críticas durante el proceso de granulación ya que en esta etapa puede ocurrir la degradación del producto si no se tiene un control en el mismo.

Los mezcladores y tamizadores también se encuentran en cubículos independientes cada uno, debido a que en ellos se realizan los procesos de mezclado, granulado y tamizado, respectivamente, permitiendo así fabricar más de un producto a la vez sin que exista una posible mezcla de materias primas y/o contaminación cruzada.

3.4 Cuarto de Control en Proceso.

En la misma área de granulados, existe un cubículo donde se encuentran todos los utensilios y equipo necesarios para realizar los controles granulométricos de los productos que así lo especifiquen sus procedimientos de fabricación.

3.5 Almacén de Equipo y Utensilios.

Un cuarto que suele ser visto como innecesario pero es tan esencial como los demás, es el almacén de equipo y utensilios, utilizados en el proceso de granulación. Este almacén permite prevenir pérdidas del material y/o partes móviles de los equipos, así como tener mayor control de los mismos y evitar su contaminación, ya que se encuentran perfectamente almacenados e identificados.

4) Área de Compresión de Tabletas

El área de compresión o tableteado consta de una serie de cuartos separados o cabinas que están diseñadas para la adecuada eliminación de polvo y con paredes de un buen grosor debido a los niveles elevados de ruido que se generan durante esta operación. El tamaño de dichas cabinas, depende de la máquina que en ellas se encuentran, y son lo suficientemente grandes para alojar el equipo, materiales y personal requeridos.

Las cabinas de compresión rodean un patio de dimensiones grandes que permite la acumulación temporal de producto semiterminado sin impedir el libre tránsito del personal ni de los equipos móviles.

El área de compresión tiene una altura de aproximadamente 5 metros, debido a que en la parte superior de las cabinas está un segundo piso o mezanine, utilizado para la colocación de los contenedores con el granulado y así permitir la alimentación de las tableteadoras por gravedad, evitando el contacto directo con el producto.

5) Área de Grageado

Considerado más que una ciencia un arte, el proceso de grageado aún es realizado manualmente, en moldes o bombos relativamente pequeños.

El grageado por azúcar sigue siendo el tipo de grageado más predominante. Sin embargo, se han realizado una serie de investigaciones sobre el uso de colorantes opacos y grageas con películas finas, para mejorar la calidad de las mismas y reducir las técnicas de operación. Esto ha llevado al uso de operaciones automáticas vía spray. Como resultado, con el uso de computadoras sofisticadas y el control por microprocesadores, ahora es posible eliminar en gran parte el factor humano del proceso de grageado.

El área de grageas mide aproximadamente 300 m², lo suficientemente larga para alojar los materiales, equipo y personal necesario para una producción completa. Dicha área se encuentra dividida en una serie de cubículos, donde se alojan los equipos, el cuarto de lavado de materiales, el cuarto de preparación de soluciones, el cuarto de secado y el cuarto de revisado.

5.1 Cuarto de Lavado

El cuarto de lavado cuenta con drenaje y con piso en declive (4 cm de declive por cada 0.5 mts) para llevar a cabo la limpieza del equipo, el cual va del frente del cuarto hacia el fondo del mismo. El cuarto está equipado con suministro de agua potable caliente y fría, vapor para el lavado del equipo, así como un filtro purificador de agua de 0.2 μ . Además, es importante la presencia de suministro de agua caliente ya que permite el secado eficiente del material.

Debido al drenaje con que cuenta dicha área para su lavado, los enchufes eléctricos son resistentes al agua.

5.2 Cuarto de Preparación de Soluciones

Las soluciones utilizadas en el proceso de grageado pueden prepararse dentro de la misma área de grageado. Sin embargo, los solventes calientes y/o volátiles resultan un problema, por lo que se cuenta con el cuarto de preparación de dichas soluciones, equipado con una campana de extracción y una estufa para calentar las soluciones que así lo indican los procedimientos de manufactura. Las conexiones eléctricas son resistentes a las explosiones, debido a la presencia de solventes volátiles. En esta misma área, se almacenan los utensillos que se utilizan en la preparación de soluciones, los cuales permanecen debidamente limpios e identificados cuando no están en uso. El piso, las paredes y el equipo del área de preparación de soluciones están contruidos por materiales que facilitan su limpieza, especialmente la limpieza de los pigmentos insolubles en agua utilizados en este proceso.

5.3 Cubículos de Equipos Especiales

Los bombos convencionales y el bombo automático están localizados en cubículos separados, en un área equipada con ventilación antiexplosiva con un filtro de aire HEPA para prevenir la contaminación del producto. El aire que sale de este cuarto es filtrado antes de salir a la atmósfera.

5.4 Cuarto de Secado.

En la misma área de grageas, existe un cubículo lo suficientemente amplio para colocar los carros charoleros, los cuales se introducen llenos de producto para realizar su secado como su nombre lo indica. Dicho cubículo cuenta con controles ambientales específicos, como la temperatura.

5.5 Cuarto de Revisado.

El cuarto de revisado, cuenta con el espacio necesario para alojar el equipo o la revisadora de grageas, al personal necesario para esta operación y a los carros charoleros que contienen al producto listo para ser revisado.

6) Área de Acondicionamiento

El área de acondicionamiento está diseñada de tal manera que evita la mezcla de productos o de los materiales de empaque. Las líneas empacadoras tienen una separación de aproximadamente 4.5 m, utilizando, si es necesario, mayor espacio, dependiendo del equipo.

Es importante tomar en cuenta la separación de las líneas por medio de divisiones. Dichas divisiones no están colocadas desde el piso hasta el techo, sino que miden 1.5 metros y su función es prevenir el paso del producto estando

cercano al piso y lo suficientemente alto para prevenir cualquier contaminación cruzada del producto.

Las operaciones de etiquetado deben tener una especial consideración. En el caso del etiquetado en rollo tiene muchas ventajas a comparación del etiquetado por separado o individuales ya que el primero evita la mezcla de etiquetas o que el producto no sea etiquetado. Las etiquetas en rollo tienen marcas de identificación que permiten al detector electrónico identificar la etiqueta correcta. El conteo electrónico también se puede efectuar por esta clase de etiquetado, lo que facilita la concordancia.

Si el sistema de etiquetado es el de etiquetas individuales, se utiliza un equipo que tiene la capacidad de registrar la etiquetas por medio de un código de barras provisto antes del proceso de etiquetado.

Las etiquetas se mantienen almacenadas bajo aire acondicionado y con un 50% de humedad para prevenir el secado excesivo de las mismas.

7) Área de Cuarentena

El área de cuarentena es un almacén que cuenta con separaciones que sirvan para diferenciar materiales aprobados de los no aprobados. Dicha área

está separada de otras áreas de almacenaje. La iluminación en éste almacén es de aproximadamente 75 fc.

V.4 CONTROLES AMBIENTALES

Los controles ambientales más importantes que se llevan a cabo en cada una de las áreas de producción farmacéutica, son los sistemas de aire y de agua. Otros factores a considerar, tales como humedad, temperatura, niveles de ruido, iluminación, también son significativos, sin embargo los sistemas de aire y agua representan las causas más evidentes de contaminación y contaminación cruzada, por lo que requieren especial atención.

V.4.1. Sistemas de Aire

Considerando los sistemas de aire desde el punto de vista de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's) deben de cubrir los siguientes puntos:

»Sistemas de filtración del aire que es suministrado del exterior y que utiliza presiones de aire negativas y positivas, ya sea para la circulación o extracción de aire al 100%.

»Sistemas de extracción y recolección de polvos.

Cuando el aire sale de la planta, pasa por un sistema de filtración o precipitación para tener un control de la emisión de gases, vapores o polvos al exterior.

Si el aire es reciclado a las áreas de producción, se utiliza una filtración apropiada para prevenir el reciclado de polvos.

El aire filtrado mediante filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) representa el aire más limpio en toda la industria farmacéutica. Dicha tecnología se desarrolló por primera vez en la industria aeroespacial y protege no solo de la contaminación por partículas sino también de la contaminación microbiana. Los filtros HEPA de menos de 3μ pueden eliminar hasta un 99.999% de las partículas.

V.4.2. Extracción de Polvo

En operaciones donde el polvo está presente, tales como compresión, es recomendable el uso de sistemas HEPA con una alta velocidad de extracción y poco volumen.

Al colocar el sistema central de extracción de polvos se debe tomar en cuenta que los requerimientos varían de operación a operación, por lo que se debe poner especial atención en los volúmenes del alimentado de aire y su velocidad en las diferentes áreas. En áreas como los cuartos de pesado, área de granulados, grageas y acondicionamiento, el volumen de extracción es de 300 cfm y la velocidad del aire es de 750m/min (2500 ft/min). Sin embargo, en el área de compresión el volumen del aire incrementa a 500 cfm con una velocidad de por lo menos 910 m/min (3000 ft/min), por ser una área en la que se

trabaja con cantidades excesivas de polvos y hay que asegurar la eliminación efectiva de los mismos.

V.4.3. Sistemas de Agua

Es realmente una necesidad la presencia de un sistema efectivo de agua dentro de la industria farmacéutica. En años recientes se han desarrollado varias técnicas, tales como ósmosis inversa, destilación, electrodiálisis, ultrafiltración o tratamiento por intercambio iónico con el fin de producir agua de alta calidad y en grandes cantidades en las operaciones de producción de productos farmacéuticos

Desafortunadamente no hay un sistema óptimo para producir agua de alta pureza y la elección del sistema depende de diversos factores tales como calidad de las materias primas, uso de ellas, costos, etc.

En la industria farmacéutica para sólidos, los tipos de agua que normalmente se requieren son:

- Agua de la cisterna.
- Agua potable USP.
- Agua purificada.

AGUA DE LA CISTERNA

Como su nombre lo indica es agua que drena directamente de la cisterna. Este tipo de agua no está química o microbiológicamente pura ya que no ha sido tratada. Por consiguiente, su uso está totalmente restringido únicamente para operaciones que no intervengan en la producción tales como sistemas contra incendios, agua para lavar el material y otros servicios.

AGUA POTABLE USP

Es agua de la cisterna que ha sido sometida a un tratamiento microbiológico como cloración. El agua potable puede ser bebida y, generalmente, se utiliza con propósitos de limpieza y sanitización.

Regularmente se realizan monitoreos periódicos del agua potable para asegurar los niveles residuales de cloro y la ausencia de contaminación microbiana. Si es necesario, debe adicionarse cantidades de cloro extra.

AGUA PURIFICADA USP

Este tipo de agua es, usualmente, agua potable previamente tratada. El agua purificada es tratada para obtener niveles muy específicos de pureza química y es el tipo de agua más utilizada en la producción farmacéutica. Sin embargo, el agua purificada no está exenta de problemas ya que los requerimientos especifican la ausencia de cloro.

El agua purificada USP generalmente es producida por métodos como la desionización o destilación aunque los sistemas de ósmosis inversa o ultrafiltración también son utilizados si la pureza química requerida es alcanzada. Como primer paso para éstos procesos, el agua es sometida a un pre-tratamiento con carbón activado, para eliminar los posibles iones de calcio y magnesio o cloro y materiales orgánicos. El intercambio iónico o desmineralización a través de la desionización, es el método más común para obtener el agua purificada USP utilizada en la industria farmacéutica.

La destilación es, probablemente, es método más aceptable para producir agua de uso crítico en la industria farmacéutica. El aparato de destilación está diseñado, construido y operado para producir constantemente agua estéril y libre de pirógenos. La destilación es quizá el método más seguro pero también el más caro para el tratamiento del agua. Por lo que la destilación se utiliza únicamente para aquellas operaciones más críticas.

El tratamiento por ósmosis inversa elimina gran cantidad de sales solubles, partículas, bacterias y pirógenos. La membrana de la ósmosis inversa suele prevenir el paso de toda bacteria y pirógenos; sin embargo, algunos estudios han reflejado dudas acerca de los resultados obtenidos por este método.

La filtración del agua es generalmente aprobada por dos consideraciones importantes:

1.-Prefiltración: Permite prevenir el paso de partículas grandes al sistema.

Los prefiltros utilizados son generalmente cartuchos reemplazables con poros de 25μ

2.-Microfiltración: Permite eliminar a las bacterias, utilizando filtros de hasta 0.2μ

Algunas compañías emplean la ultrafiltración, sistema que utiliza membranas con porosidad de 0.001 a 0.1μ , las cuales eliminan partículas y bacterias.

El uso de un número mayor de filtros al requerido en el sistema debe evitarse ya que en lugar de llevar a cabo una protección puede convertirse en un problema donde las bacterias detenidas pueden multiplicarse con facilidad.

En cualquier sistema en que se utilizan filtros para el control de bacterias, los filtros deben ser sanitizados y deben existir manuales de los procedimientos de filtración para llevar a cabo su inspección, sus reemplazos y sus pruebas de integridad.

Es importante tomar muestras diariamente del agua utilizada en producción y los resultados se pasan al responsable de producción antes de empezar cualquier proceso. Pruebas para el control de calidad se realizan utilizando métodos y especificaciones dictadas por la farmacopea.

V.4.4. Controles de Humedad/Temperatura.

Desde el punto de vista de la protección de los productos y el confort de los empleados, se da especial atención a los controles de humedad y temperatura. Al menos que otra cosa se indique, las condiciones más óptimas para las áreas de producción tales como compresión, granulados y grageas son de 40 - 60% de humedad relativa y 18 - 25°C. Sin embargo estas condiciones pueden variar de acuerdo al producto a fabricar, por ejemplo, si se fabrican tabletas efervescentes, se requiere una humedad relativa de 40%.

Las condiciones confortables de trabajo en donde se llevan a cabo los procesos de fabricación son tales que no permiten el cambio de las características de los materiales utilizados, tales como el granulado, grageas, materias primas, etc.

El cuarto de secado cuenta con condiciones ambientales específicas las cuales constan de una temperatura de por lo general $36\text{-}/+2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del 35-45%.

V.5. CONDICIONES DEL EQUIPO

Todo equipo utilizado en la producción está fabricado con acero inoxidable evitando, de esta manera, posibles reacciones con compuestos de los fármacos y son relativamente fáciles de limpiar.

Otras partes del equipo que no tienen contacto con el fármaco están cubiertas con acabados epóxicos.

Todos los equipos tienen la capacidad de ser limpiados por métodos convencionales, sin embargo se cuenta con los Procedimientos Normalizados de Operación, indicando paso por paso la limpieza de los equipos. El lavado, enjuagado y sanitizado se realiza sin la preocupación de poder lastimar y/o manchar la superficie del equipo, o el mal funcionamiento de las conexiones eléctricas debido a la humedad.

Las salidas eléctricas, con el voltaje requerido, están colocadas cerca del equipo y están diseñadas de tal manera que la humedad no puede penetrar al

receptor. Los cables eléctricos están en lugares donde no interfieren con la libertad de movimiento del operador, tales como pegados a la pared o al techo.

El equipo cuenta con seguros para impedir la activación del equipo en condiciones inadecuadas. Por ejemplo, la encapsuladora tiene unos "switches" que no permiten su activación si alguna de las tapas laterales se encuentra abierta.

Todos los equipos cuentan con sus respectivos programas de mantenimiento preventivo, tanto para cada una de las piezas que componen al equipo como para el equipo en general. Dichos programas están documentados como Procedimientos Normalizados de Operación los cuales se encuentran en el área de sólidos y en el área de mantenimiento. Estos programas se basan en el tipo de máquina, uso (frecuencia) y la susceptibilidad de uso. Por ejemplo, una máquina de alta velocidad que corre en 2 rieles utilizada para la compresión, se le realiza el programa de mantenimiento más frecuente que a una máquina con la misma función pero de baja velocidad.

V.6. PERSONAL

El personal que labora en las áreas productivas es sometido a exámenes médicos periódicos. A continuación se presentan los exámenes médicos a los que son sometidos cada año el personal de las diferentes áreas productivas de sólidos:

ÁREA DE GRANULADOS	ÁREA DE COMPRESIÓN	ÁREA DE GRAGEAS
Biometría hemática	Biometría hemática	Biometría hemática
Química sanguínea	Química sanguínea	Química sanguínea
Examen general de orina	Examen general de orina	Examen general de orina
Tele de tórax	Tele de tórax	Tele de tórax
Espirometría	Espirometría	Espirometría
Citología de expectoración (Aspiración de polvos)	Citología de expectoración (Aspiración de polvos)	Audiometría
	Audiometría	Agudeza Visual
	Agudeza visual	

El personal tiene una rutina de vestido del uniforme. Previo a colocarse el uniforme, el personal elimina toda clase de alhajas, cosmético facial y/o esmalte de uñas y es entonces cuando procede a vestirse, colocándose el uniforme asignado, cofia que cubre toda la cabeza y zapatos destinados a utilizarse únicamente dentro de las áreas productivas.

Si el personal requiere salir de las áreas productivas, éste retira todo el uniforme, la cofia y los zapatos, y se coloca su ropa usual.

La clave para una producción exitosa es la combinación de dos factores muy importantes:

- 1.- Personal calificado
- 2.- Equipo y sistemas efectivos

Ambos factores se pueden llevar a cabo eficazmente a través de una buena capacitación del personal y el desarrollo de sus habilidades.

Tomando en cuenta la tecnología en la que se envuelve la industria farmacéutica, la capacitación empieza con la orientación y entrenamiento del trabajo a realizar en el momento en que el empleado entra a la compañía y continúa a lo largo que el empleado permanece en ella.

Los empleados requieren una re-capacitación tanto como su trabajo se vea afectado por el desarrollo tecnológico y de los métodos, así como una capacitación si es asignado a nuevas operaciones dentro de la misma compañía. Para mantener un personal efectivo y bien capacitado, la capacitación es un continuo proyecto.

CAPITULO VI

REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTÉRILES

CAPÍTULO VI REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA ÁREAS PRODUCTIVAS DE LÍQUIDOS ESTÉRILES

Se estudiaron las áreas de producción para líquidos estériles de la misma Industria Farmacéutica de la que se estudiaron las áreas de fabricación de sólidos orales, la cual pretende exportar productos, fabricados en México, a Canadá y Estados Unidos, por lo que requiere cubrir todos los requerimientos para ser aprobada por la HPB (Health Protection Branch, Canadá) y por la FDA (Food and Drug Administration; Estados Unidos).

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. Para lograr que dichas áreas cubrieran las normas de los países antes mencionados, sufrieron una serie de remodelaciones que permitieron obtener unas de las áreas productivas de líquidos estériles más modernas del país.

VI.1 DISTRIBUCIÓN DE INSTALACIONES

Las instalaciones para la producción de líquidos estériles están diseñadas de tal manera que pueda existir un máximo control de limpieza. Las áreas de llenado son aquellas en las que existe el máximo grado de limpieza. Las áreas

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

adyacentes al área de llenado son casi igual de asépticas. La prevención de la contaminación es el principal objetivo en el diseño de estas instalaciones.

Existen dos distribuciones más usuales para las áreas de producción de líquidos estériles:

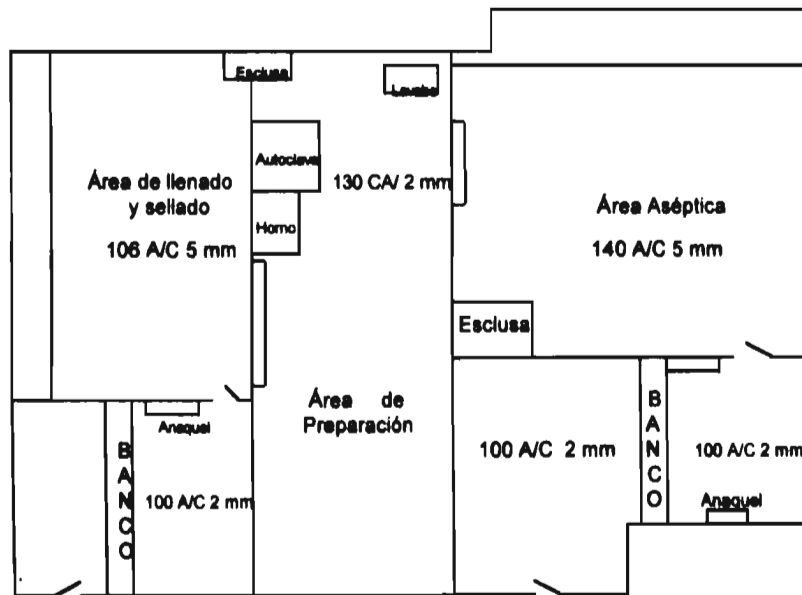
1.- En esta distribución (FIGURA 6.1) existen dos esclusas donde el personal retira la ropa no esterilizada y se coloca los aditamentos estériles.

Una primera esclusa se comunica con el área aséptica y posteriormente, por medio de una tercera esclusa, al área de preparación. Una vez preparados los productos, se pasan al área de llenado y sellado a través del horno y/o la autoclave.

Una segunda esclusa es para el personal que labora en el área de llenado y sellado.

Esta distribución tiene como ventaja que impide la contaminación cruzada y la contaminación por personal ya que cada una de las áreas cuenta con su respectiva esclusa y de esta manera solo se permite el acceso al personal autorizado para cada área.

DISTRIBUCIÓN DE LAS INSTALACIONES
FIGURA 6.1



A/C = Cambios Paros. de aire por hora

mm = Presión del aire en mm de agua (Encima de la presión atmosférica)

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

2.- Una segunda distribución, sobre la cual se realizó el estudio, consta del mismo número de áreas pero en diferente distribución.

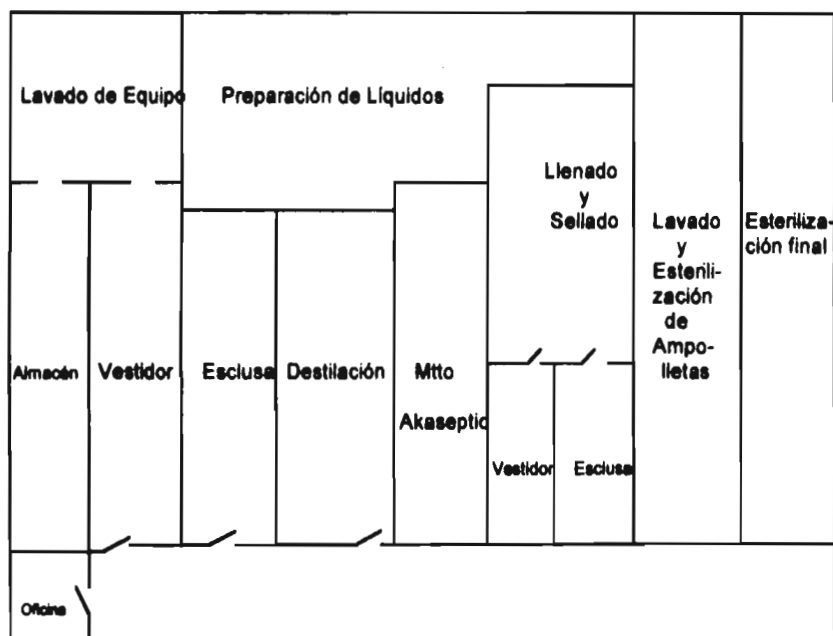
Está el vestidor para el persona que labora en el área de lavado del equipo y en el área de preparación de las soluciones. En el vestidor el uniforme no estéril y se coloca un uniforme completamente estéril para poder ingresar al área de preparación a través de la esclusa, la cual impide la contaminación del ambiente.

En el área denominada "destilación", se encuentra el equipo necesario para destilar el agua utilizada en la preparación de las soluciones estériles, de ésta manera la empresa tiene mayor control sobre el agua que se está utilizando. esta área no tiene acceso a las áreas de fabricación ni a las de llenado.

En el área denominada "Mantenimiento Akaseptic", se encuentran todos los controles técnicos, como son cables, fusibles, tableros del equipo de llenado marca Akaseptic. Esta área tampoco tiene acceso al área de llenado ni de fabricación ya que únicamente sirve para el control del equipo.

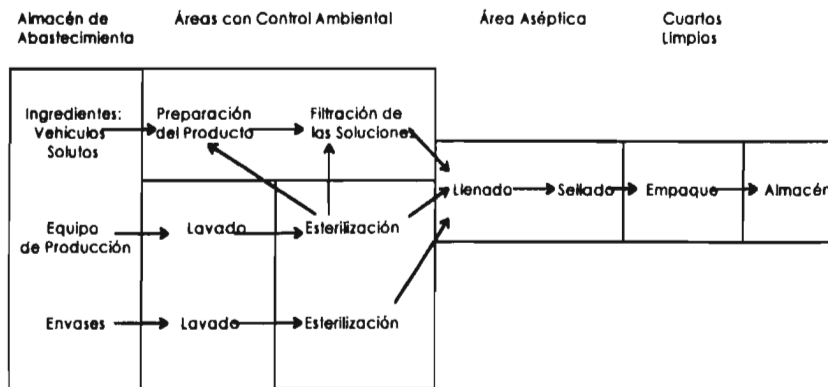
Un segundo vestidor con su respectiva esclusa es para el personal que labora en el área de llenado y sellado.

DISTRIBUCIÓN DE LAS INSTALACIONES
FIGURA 6.2



VI.2 FLUJO DE MATERIALES

Para hacer más efectivo el flujo del material a través de los distintos pasos del proceso de producción de los líquidos estériles, se muestra el siguiente diagrama de flujo:



En el primer paso, los ingredientes de la fórmula o materia prima, el equipo y los envases son preparados en su área de almacén. Se prepara la solución, con las materias primas (vehículos y solutos) de acuerdo a la fórmula, en un ambiente diseñado de tal manera que mantenga altos niveles de limpieza. La solución es filtrada y transferida al cuarto de llenado, el cual se encuentra totalmente aséptico.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

El equipo utilizado en este proceso y los envases son limpiados, de acuerdo a las especificaciones, armados y, preferentemente, esterilizados y despirogenizados previamente a su uso.

Todos los equipos y suplementos introducidos al área de llenado aséptica son esterilizados y provienen directamente del proceso de esterilización, preferentemente a través de autoclaves u hornos de doble entrada. Si esto no es posible, se hacen pasar a través de entradas de un mínimo tamaño y que permitan cerrarse rápidamente y bajo condiciones asépticas.

Todos los abastecimientos que requieren ser introducidos al área de llenado aséptica, se hace de tal manera que el ambiente aséptico de dichas áreas se mantiene, por lo que se debe evitar la introducción de ambiente contaminado en el producto mientras éste es subdividido en envases individuales. Después de que estos envases han sido sellados, los contaminantes no podrán entrar al envase y al producto.

Como se muestra en el diagrama, el producto es sellado en su envase final dentro del área aséptica. Es entonces cuando se transfiere al área de empaque la cual no requiere controles ambientales tan estrictos como las áreas de llenado o de producción.

Los productos ya acondicionados y empacados se colocan en almacenes de cuarentena hasta que todas las pruebas físicas y químicas se les hayan sido realizadas; entonces el producto ya puede salir a su distribución.

VI.3 DISEÑO DE ÁREAS

Los líquidos estériles son fabricados en un departamento especialmente construido y diseñado para ello el cual está totalmente aislado de otras áreas de fabricación y en donde las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto, llenado y esterilización se realizan en áreas comunicadas.

La producción de medicamentos estériles se realiza en zonas limpias en las que se entra a través de esclusas para el personal o para los productos. Las zonas limpias se mantienen en grado adecuado de limpieza y están dotadas de aire que haya pasado en su integridad a través de filtros de un grado adecuado de eficacia.

En las zonas limpias, todas las superficies expuestas son totalmente lisas, impermeables y sin fisuras, con el fin de evitar la liberación o acumulación de partículas o microorganismos y para permitir la aplicación repetida de agentes de limpieza, y desinfectantes en su caso.

CAPÍTULO VI. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA ÁREAS PRODUCTIVAS DE LÍQUIDOS ESTERILES

Para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza, no existen recovecos difíciles de limpiar y hay un mínimo de repisas, estantes, armarios y equipo. Las puertas están diseñadas cuidadosamente para evitar los mencionados recovecos difíciles de limpiar; por esta razón no son recomendables las puertas corredizas.

Los techos falsos están completamente sellados para evitar la contaminación procedente del espacio situado encima de los mismos; así como las cañerías y las conducciones carecen de recovecos difíciles de limpiar.

Los sumideros y desagües se evitan y están fuera de las zonas donde se realizan operaciones asépticas. Cuando se instalaron, se diseñaron e colocaron de tal forma que se minimizaran los riesgos de la contaminación microbiana; esto es, que están dotados de sifones efectivos, de fácil limpieza y con válvulas de aire para evitar el reflujos de los líquidos. Los canales que haya por el suelo deberán ser abiertos, de poco fondo y fácilmente limpiables y están conectados con sumideros situados en el exterior de la zona, de forma que evite la introducción de contaminantes microbianos.

Los vestidores están diseñados como esclusas y se utilizan para proporcionar una separación de las diferentes fases de cambio de ropa y minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la ropa protectora.

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

Los vestidores están barridos de forma eficaz con aire filtrado. Es recomendable utilizar vestidores separados para entrar y salir de las zonas limpias. Las puertas de las esclusas no se abrirán simultáneamente. Se dispone de un cierre alternativo o un sistema de alarma visual y/o auditivo para evitar la apertura simultánea de más de una puerta.

El acceso a las áreas asépticas está restringido, es decir, el acceso es únicamente para personal autorizado, el cual entra a través de un vestidor, cambiándose la ropa no estéril por aditamentos estériles especiales de protección. Dichas áreas son solo para personal y no para flujo de material o equipo.

Las instalaciones de tratamiento de agua (destilación) están diseñadas, construidas y se mantienen de forma que se asegura la producción fiable de agua de calidad adecuada. Estas instalaciones no funcionan por encima de su capacidad prevista. El agua se produce, se almacena y se distribuye de manera que se evita el crecimiento microbiano, por ejemplo, mediante circulación constante a una temperatura superior a 70°C.

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. Las características del aire se establecen en el siguiente cuadro:

CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS DE ACUERDO A LAS CARACTERÍSTICAS DEL AIRE

CLASIFICACIÓN	Número Máximo Permitido de Partículas por m ³ de Tamaño igual o superior a:		Número Máximo Permitido de Microorganismos viables por m ³
	0.5 mm	5 mm	
A	3,500	ninguna	menos de 1*
B	3,500	ninguna	5*
C	350,000	2,000	100
D	3,500,000	20,000	500

A continuación se dan los grados mínimos de aire necesarios para las diferentes operaciones de fabricación:

Productos esterilizados al final del proceso.

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

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

El proceso de llenado se realiza en condiciones de flujo laminar en entorno de grado C.

Preparación Aséptica.

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

La preparación de soluciones que son sometidas a filtración estéril durante el proceso se realiza en un entorno de grado C; si no se filtran, se utiliza un entorno de grado A con un fondo de grado B.

La manipulación y el llenado de productos líquidos preparados asépticamente se lleva a cabo en un entorno de grado A, con un fondo de grado B.

VI.4 CONTROL AMBIENTAL

Los sistemas de aire de flujo laminar presentan una velocidad homogénea del aire de 0.30 m/s para el flujo vertical y de 0.45 m/s para el flujo horizontal. Con el fin de alcanzar los grados B, C, y D, el número de renovaciones del aire debe ser generalmente superior a 20 por hora en una sala con una buena distribución del flujo de aire y filtros HEPA adecuados.

CAPÍTULO VI. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA ÁREAS PRODUCTIVAS DE LÍQUIDOS ESTERILES

De acuerdo a la tabla de Clasificación de las Áreas dependiendo de las Características del Aire, los valores tan bajos que contienen el asterisco (*) solo son fiables cuando se toma un número elevado de muestras de aire.

Se acepta que no siempre es posible demostrar la conformidad con los niveles de partículas requeridos en el punto de llenado durante este proceso, debido a la generación de partículas o gotitas procedentes del propio producto.

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 están manipulando.

Las condiciones microbiológicas y de partículas establecidas se mantienen en la zona que rodea inmediatamente al producto siempre que éste se encuentre expuesto al ambiente.

Una entrada de aire filtrado debe barrer eficazmente la zona y crear en todas las condiciones de trabajo una presión positiva respecto a todas las zonas adyacentes. Además, deberá prestarse especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir, el entorno inmediato al que están expuestos el producto y los componentes limpios que entren en contacto con el producto.

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

Algunas operaciones pueden exigir instalaciones de descontaminación y tratamiento del aire que salga de una zona limpia.

Debe ser demostrado que los sistemas de flujo de aire no presentan riesgo de contaminación, es decir, hay que comprobar que los flujos de aire no distribuyen partículas generadas por personas, operaciones o máquinas, a zonas de mayor riesgo para el producto.

Se cuenta con un sistema de alarma para detectar fallos en el suministro del aire. Las zonas entre las cuales es importante que haya una diferencia de presión, cuentan con el correspondiente indicador. Las diferencias de presión se registrarán periódicamente.

Cuando se hayan realizado operaciones de mantenimiento del equipo dentro de la zona limpia, esta zona debe limpiarse y desinfectarse, en su caso, antes de reiniciar el proceso si no se han mantenido durante el trabajo los niveles exigidos de limpieza y/o asepsia.

VI.5. CONDICIONES DEL EQUIPO

Todo equipo utilizado en la producción está fabricado con acero inoxidable evitando, de esta manera, posibles reacciones con compuestos de los fármacos y son relativamente fáciles de limpiar.

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

Otras partes del equipo que no tienen contacto con el fármaco están cubiertas con acabados epóxicos.

Todos los equipos tienen la capacidad de ser limpiados por métodos convencionales, sin embargo se cuenta con los Procedimientos Normalizados de Operación, indicando paso por paso la limpieza de los equipos. El lavado, enjuagado y sanitizado se realiza sin la preocupación de poder lastimar y/o manchar la superficie del equipo, o el mal funcionamiento de las conexiones eléctricas debido a la humedad. En lo posible, los equipos, accesorios y servicios están diseñados e instalados de forma que las operaciones, mantenimiento y reparaciones puedan realizarse desde el exterior de la zona limpia. Si es necesario esterilizar, esta operación se lleva a cabo, siempre que sea posible, después de montar por completo todo el equipo.

Las salidas eléctricas, con el voltaje requerido, están colocadas cerca del equipo y están diseñadas de tal manera que la humedad no puede penetrar al receptor. Los cables eléctricos están en lugares donde no interfieren con la libertad de movimiento del operador, tales como pegados a la pared o al techo.

El equipo cuenta con seguros para impedir la activación del equipo en condiciones inadecuadas.

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

Todos los equipos cuentan con sus respectivos programas de mantenimiento preventivo, tanto para cada una de las piezas que componen al equipo como para el equipo en general. Dichos programas están documentados como Procedimientos Normalizados de Operación los cuales se encuentran en el área de líquidos estériles y en el área de mantenimiento. Estos programas se basan en el tipo de máquina, uso (frecuencia) y la susceptibilidad de uso.

VI.6 PERSONAL

El personal que labora en las áreas productivas es sometido a exámenes médicos periódicos. A continuación se presentan los exámenes médicos a los que son sometidos cada año el personal de las diferentes áreas productivas de líquidos estériles:

ÁREA DE FABRICACIÓN	ÁREA DE REVISADO
Exudado faríngeo	Agudeza visual
Biometría hemática	Biometría hemática
Examen general de orina	Química sanguínea
Tele de tórax	Examen general de orina
17 hidroxí y cetosteroides (daño por hormonales)	Audiometría

CAPITULO VI. REQUERIMIENTOS MINIMOS PARA AREAS PRODUCTIVAS DE LIQUIDOS ESTERILES

En las zonas limpias solo está presente el número mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante los procesos asépticos. Las inspecciones y controles se realizan desde el exterior de las zonas en la medida de lo posible.

Todo el personal (incluyendo el de limpieza y mantenimiento) empleado en estas zonas recibe formación regular en disciplinas relativas a la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo referencias a la higiene y a los elementos básicos de microbiología. Cuando es necesario el acceso de personal que no haya recibido dicha formación se le presta vigilancia especial.

Es importante conseguir altos niveles de higiene personal y limpieza, y el personal de fabricación de preparados estériles está informado y capacitado para que comunique cualquier situación que pueda causar la liberación de cantidades o tipos anormales de contaminantes.

La ropa usada en el exterior nunca se introduce en las zonas limpias y el personal que entra en los vestidores lleva puesta la ropa protectora normal de la fábrica. Se cuenta con procedimientos escritos para el cambio de ropa y su lavado.

La ropa utilizada por el personal es la adecuada con respecto a la calidad del aire de la zona donde esté trabajando. A continuación se describe la ropa necesaria para cada grado:

Grado D: El pelo está completamente cubierto y, en su caso, la barba. Se lleva una ropa protectora general y zapatos o cubrezapatos adecuados. Se toman adecuadas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.

Grado C: El pelo está completamente cubierto y, en su caso, la barba. Se lleva un traje de pantalón de una o dos piezas, recogido en la muñeca y con cuello alto, junto con zapatos o cubrezapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.

Grado B: El pelo y, en su caso, la barba se cubren con un tocado que se introduce en el cuello del traje; se utiliza una máscara para evitar la emisión de gotitas; se utilizan guantes esterilizados de caucho o de plástico sin polvos de talco y se lleva calzado esterilizado o desinfectado; la parte inferior de los pantalones se introducen en el calzado y las mangas en los guantes. La ropa protectora no debe retener las partículas producidas por el cuerpo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La Industria farmacéutica tiene la responsabilidad de manufacturar productos que sean seguros y eficaces, por ello, se establecen tanto requerimientos de construcción como de operación que garantizan la máxima calidad de los productos que ahí se elaboran.

Siendo la exportación uno de los principales objetivos de las grandes industrias farmacéuticas, es importante conocer y aplicar los requerimientos de construcción y de operación de la FDA (Food and Drug Administration, Estados Unidos) y de la HPB (Health Protection Branch, Canadá) para poder llegar a la meta deseada.

En cuanto a áreas productivas para sólidos orales, existen condiciones ambientales que requieren mayor atención que otras áreas de producción, debido a las materias primas que ahí se manejan, siendo éstas en su mayoría polvos, ya que éstas materias primas presentan características en las que la degradación está de por medio. Los requerimientos de construcción de éstas áreas también son características ya que los polvos son difíciles de manejar por su volatilidad, por lo que se requiere tener atención de esto para evitar todo tipo de contaminación cruzada.

Para el diseño y construcción de un área aséptica, correspondiente a la fabricación de líquidos estériles, no solo es de trascendental importancia considerar sus acabados y sus condiciones ambientales, sino también el entrenamiento del personal que en dichas áreas labora para así asegurar la esterilidad máxima de la áreas y la calidad óptima del producto. Es por ello, que consideramos de igual importancia tanto los requerimientos de construcción como los de operación.

Las áreas para semisólidos, líquidos no estériles y aerosoles son áreas en las que sus requerimientos se asemejan entre sí y cuentan con requerimientos semejantes a las áreas de sólidos orales. Sus requerimientos de construcción son similares entre sí ya que requieren poco espacio para las operaciones que ahí se llevan a cabo. En cuanto a control ambiental, son áreas en las que varían poco sus requerimientos de una forma farmacéutica a otra y son relativamente iguales a la de los sólidos orales. En realidad, la única diferencia entre éstas áreas es el equipo a utilizar.

De lo anterior, podemos observar, sin embargo, que a pesar de existir diferencias entre cada una de las áreas dependiendo de la forma farmacéutica, podemos hablar de cierta uniformidad en cuanto a requerimientos de

CONCLUSIONES

construcción y operación para todas las áreas de producción y que al cumplir dichos requerimientos, se alcanzará la calidad total de los productos.

Por último, es importante destacar que el avance tecnológico ha permitido un continuo cambio en cuanto a requerimientos se refiere. Esto es, por la modernidad de los equipos y materiales de construcción, la industria farmacéutica ha sufrido una serie de cambios que facilitan obtener los requerimientos mínimos para la producción de medicamentos. Por ello, es importante tener presente la normalización actual y atenerse a ella.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

▣ Lachman L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Editorial Lea & Febiger. Philadelphia, USA, 1986.

▣ Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura. Ed. CIPAM 2a edición. México, 1989.

▣ Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Farmoquímicos. Ed. CIPAM, México, 1993.

▣ Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios. Ed. CIPAM México, 1989.

▣ Cole, Graham. Pharmaceutical Production Facilities. Design and Applications. Ed. Ellis Horwood, Inglaterra, 1990.

▣ Lieberman, Herbert. Pharmaceutical Dosage Forms; Tablets. Vol III. Ed. Marcel Dekker, Inc. Estados Unidos, 1982.

▣ Helman J. Farmacotecnia Teórica y Práctica. México. Ed. CECSA, 1987.

▣ Comisión de las Comunidades Europeas. Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea. Volumen IV. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos. 1989.

BIBLIOGRAFIA

1) Buenas Prácticas de Manufactura para Establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica, Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 1993.

2) Code of Federal Regulations 21, Parts 200 to 299, Office of Federal Register National Archives and Records Administration, April 1994.

3) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud, México, 1994.

4) United States Pharmacopeia, Ed. USP Convention Inc. EUA, 1995.