

302927



UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO

CAMPUS CHAPULTEPEC

3
1 g.

**EVALUACION MICROBIOLOGICA
DEL AREA ASEPTICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

MARIA PERFECTO RIOS

2000

MEXICO, D.F.

1998

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.

**DOY GRACIAS A DIOS EN TODO,
PORQUE ESTA ES LA
VOLUNTAD DE DIOS PARA CONMIGO.
1° TESALONICENSES 5:18**

A MI MADRE,

***POR SU APOYO Y COMPRENSION
A LO LARGO DE MI VIDA.***

A MIS HERMANOS;

***MARIA DE JESUS
RAMON
ROSARIO
ROSA MARIA
EVANGELINA
MARTHA
ANGELICA***

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS.

MUCHAS GRACIAS.

**EVALUACION MICROBIOLOGICA DEL
AREA ASEPTICA**

**EVALUACION MICROBIOLÓGICA DEL
ÁREA ASEPTICA**

INDICE

CAPITULO I: ANTECEDENTES

- 1.1. Generalidades del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- 1.2. Distribución de áreas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- 1.3. Clasificación de áreas en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica en base a clases de limpieza (Area blanca, gris , etc.).
- 1.4. Generalidades de la sanitización.
- 1.5. Sanitización, Definición, Fundamento, Clasificación, Ventajas y Desventajas.
- 1.6. Importancia de la sanitización contra costos de manufactura de parenterales.
- 1.7. Alcance e importancia.
- 1.8. Monitoreo ambiental.
- 1.9. Evolución hasta nuestros días.
- 1.10. Monitoreo ambiental como regla preventiva.
- 1.11. Monitoreo ambiental contra costos de manufactura. (Análisis de costo-beneficio).
- 1.12. Diferentes Metodologías: Fundamentos.

CAPITULO II: JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

CAPITULO III: DISEÑO DE LA INVESTIGACION

◆ Elaboración de Procedimientos Estandar de Operación.

- 3.1. Reglamento Interno del área aséptica.
- 3.2. Preparación y conservación de agentes sanitizantes.
- 3.3. Sanitización de material termosensible.
- 3.4. Rotación de agentes sanitizantes.
- 3.5. Técnica de vestido del área aséptica.
- 3.6. Preparación de uniformes para el área aséptica.
- 3.7. Monitoreo microbiológico del área aséptica.
- 3.8. Evaluación física del área aséptica (partículas no viables).
- 3.9. Limpieza y sanitización del área aséptica.
- 3.10. Preparación de material para monitoreo ambiental microbiológico.

CAPITULO IV : RESULTADOS

CAPITULO V : ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CAPITULO VI : CONCLUSIONES

CAPITULO VII: BIBLIOGRAFIA

CAPITULO I ANTECEDENTES

La farmacia igual que la medicina, es tan antigua como la humanidad y es por tanto un patrimonio cultural de los primeros pobladores de México. Todas las sociedades humanas contaron con técnicas curativas entre sus primeras habilidades y prácticas, cuando la medicina y la farmacia se fundían en una sociedad.

En los inicios de la farmacia, fue casual apoyarse con hierbas y plantas en las técnicas religioso-curativas para restablecer la salud. La enfermedad era una situación a vencer en su constante lucha por sobrevivir. La respuesta ante el fenómeno de la misma se basaba en concepciones sobrenaturales, mágicas y religiosas.

Más tarde la interminable serie de ensayos, errores y aciertos y tenaces intentos de descubrir plantas útiles durante la curación de enfermos, confirmaron una amplia gama de conocimientos farmacéuticos que darían sus frutos al heredarlos a culturas posteriores. La venta de medicinas y remedios se hacía en lugares expofeso.

A la llegada de los conquistadores españoles en la caída de los pueblos indígenas se introdujo de manera tajante un legado cultural acumulado durante muchos siglos antes por estos pueblos.

La historia demuestra que cuando dos culturas diferentes se mezclan una de ellas absorbe a otra y le impone sus condiciones y costumbres.

En la Nueva España el médico y el farmacéutico desempeñaban diferentes funciones sociales. El médico inspirado en las enfermedades y el segundo incursionaba en el arte de preparar sustancias curativas formuladas por él, se dedicaba a venderlas en locales llamados boticas donde aparte de almacenar los medicamentos, elaboraban sus productos.

A finales del siglo XVIII y principios del XIX, la gente sensata y conocedora de la farmacia y de la medicina, no creía en las preparaciones formuladas por los boticarios, por el contrario, fueron los encargados de protestar, contra este tipo de formulaciones.

La demanda de mejores servicios de salud, fue otro factor para crear un cambio en la farmacia. La falta de salubridad, de los médicos, de medicinas, y de farmacéuticos competentes, hicieron que el tifo, el cólera y la viruela cobraran de tiempo en tiempo numerosas víctimas.

El término aséptico que puede ser definido como libre de contaminación microbiológica vino a ser usado en los últimos 25 años del siglo XIX, debido a que investigadores como Agostino Bassi y Luis Pasteur, demostraron que los microorganismos fueron responsables de producir enfermedades en el gusano de seda. Al mismo tiempo Lister introdujo la antisepsia en las salas de operaciones, usando fenol como desinfectante.

De esta manera comienzan a manejarse los términos antiséptico y aséptico los cuales se basan en la presencia de los microorganismos en todas partes y la relación directa de su transmisión causada por el hombre como lo estableció Hunter, Semmelweis, Snow y otros.

La idea de asepsia tiene su origen en el trabajo de Roberto Koch, quién realizó diversas investigaciones científicas de las cuales la más importante fue el descubrimiento del Bacilo Antracis, agente etilógico del Antrax. Sus postulados demostraron el origen de las enfermedades y se conoció por vez primera la microbiología como ciencia médica. La importancia de sus experimentos fue mantener constante la pureza de los cultivos; lo que actualmente se sigue aplicando en los estándares y técnicas asépticas comunes.

En la segunda mitad del siglo XX surgió una creciente preocupación por la seguridad en la administración de parenterales. Al mismo tiempo Charles Chamberlain desarrollaba las técnicas de esterilización y surge como innovación el primer filtro para retener bacterias (fabricado con porcelana no vidriada).

Estos acontecimientos contribuyeron al establecimiento de normas de calidad que se alcanzan en la actualidad para la preparación de formas farmacéuticas parenterales. La de mayor impacto es sin lugar a dudas el empleo del flujo de aire filtrado por HEPA, y el desarrollo de la microfiltración de soluciones a través de filtro de membrana.

Lo primero ha posibilitado la obtención de condiciones ambientales ultralimpias para la fabricación de productos estériles y lo segundo ha permitido eliminar de las soluciones mediante filtración las partículas viables y no viables de tamaño microbiano y más pequeñas.

Sin embargo muchos otros adelantos en años recientes han generado un progreso impresionante en la tecnología de las formas parenterales.

El crecimiento de la población y la contaminación han sido la causa principal, por lo que la industria farmacéutica ha necesitado de avances tecnológicos tanto en la construcción de la planta como en sus instalaciones. Esto con la finalidad de mejorar los procesos de fabricación de los medicamentos a fin de contribuir a la preservación de la salud del ser humano.

Actualmente los laboratorios cuentan con áreas especiales para la fabricación de los diferentes medicamentos con normas y programas de trabajo específicos que deben realizarse, para evitar cualquier tipo de contaminación.

(Pérez V., Ruiz J.F., 1992; Akers, E.J., 1994)

1.1 GENERALIDADES DEL LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA

Desde el inicio de la producción de medicamentos en el siglo pasado hasta los años 30's, las instalaciones farmacéuticas tenían dos orígenes, uno la adaptación de edificios existentes y dos la construcción de locales proyectados especialmente para la fabricación de medicamentos.

Sin embargo, en ambos casos se cuidaba más el punto económico que el técnico, de este último únicamente se consideraban algunos aspectos relacionados con la ingeniería industrial (movimiento de materiales, localización de áreas, etc.), y no se le daba suficiente importancia a otros temas relacionados con la calidad. Esto se debía en gran parte a la poca importancia que, hasta entonces, había alcanzado el estudio de los factores que intervienen en la obtención de los medicamentos.

En pocas palabras, en esa época se consideraban como relevantes para la calidad de los productos únicamente el control de materias primas y productos terminados así como la aplicación de determinadas reglas de higiene en el proceso de medicamentos.

Por estas razones los proyectos de adaptación y construcción eran fundamentalmente de carácter económico.

Al surgir los nuevos conceptos del control de medicamentos en los años cuarenta y siguientes (Control Estadístico de calidad, Prácticas Adecuadas de Manufactura, Validación, etc.) saltó a la vista que si bien el factor económico era muy importante, el de la calidad de las instalaciones y la repercusión que esto tendría en la calidad de los productos, adquiría cada vez mayor importancia hasta pasar a un segundo término las consideraciones económicas, o mejor aún incorporando estas al control de calidad al utilizar uno de los conceptos básicos de la Ingeniería Económica actual: "El control de calidad a largo plazo redundará siempre en un importante beneficio económico para las empresas".

Un producto con componentes que posee las mejores características, puede tornarse inaceptable rápidamente si el ambiente donde se procesa está contaminado o si su elaboración no se hace en forma correcta. En consecuencia, las instalaciones para la producción y el procedimiento que se emplea, deben ajustarse a normas adecuadas para lograr este objetivo. Cuanto más perfectas sean estas normas, mejor y más seguro será el producto.

Normalmente el área de producción debe contar por lo menos con cinco secciones; área de limpieza, de fabricación, de cuarentena y de producto terminado o envasado. Todas estas deben diseñarse y construirse para facilitar la limpieza, operación eficiente, aspecto atractivo y comodidad para el personal.

Factores como la contaminación ambiental han contribuido en el desarrollo tecnológico de los nuevos laboratorios, tanto en el diseño de su construcción como en sus instalaciones y servicios.

Dentro del laboratorio de tecnología la farmacéutica, la zona de mayor importancia es el área aséptica ya que requiere de normas específicas de limpieza de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura ; antes y después de cada proceso.

Los productos estériles deben fabricarse con especial cuidado e interés, con el objeto de evitar la contaminación ya sea por partículas o por microorganismos. Esto depende en gran parte de la habilidad, entrenamiento y actitud del personal asignado al área.

(Pérez,V., Ruiz,J.F., 1992)

1.2 DISTRIBUCION DE AREAS EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA

Esta constituido por las siguientes instalaciones:

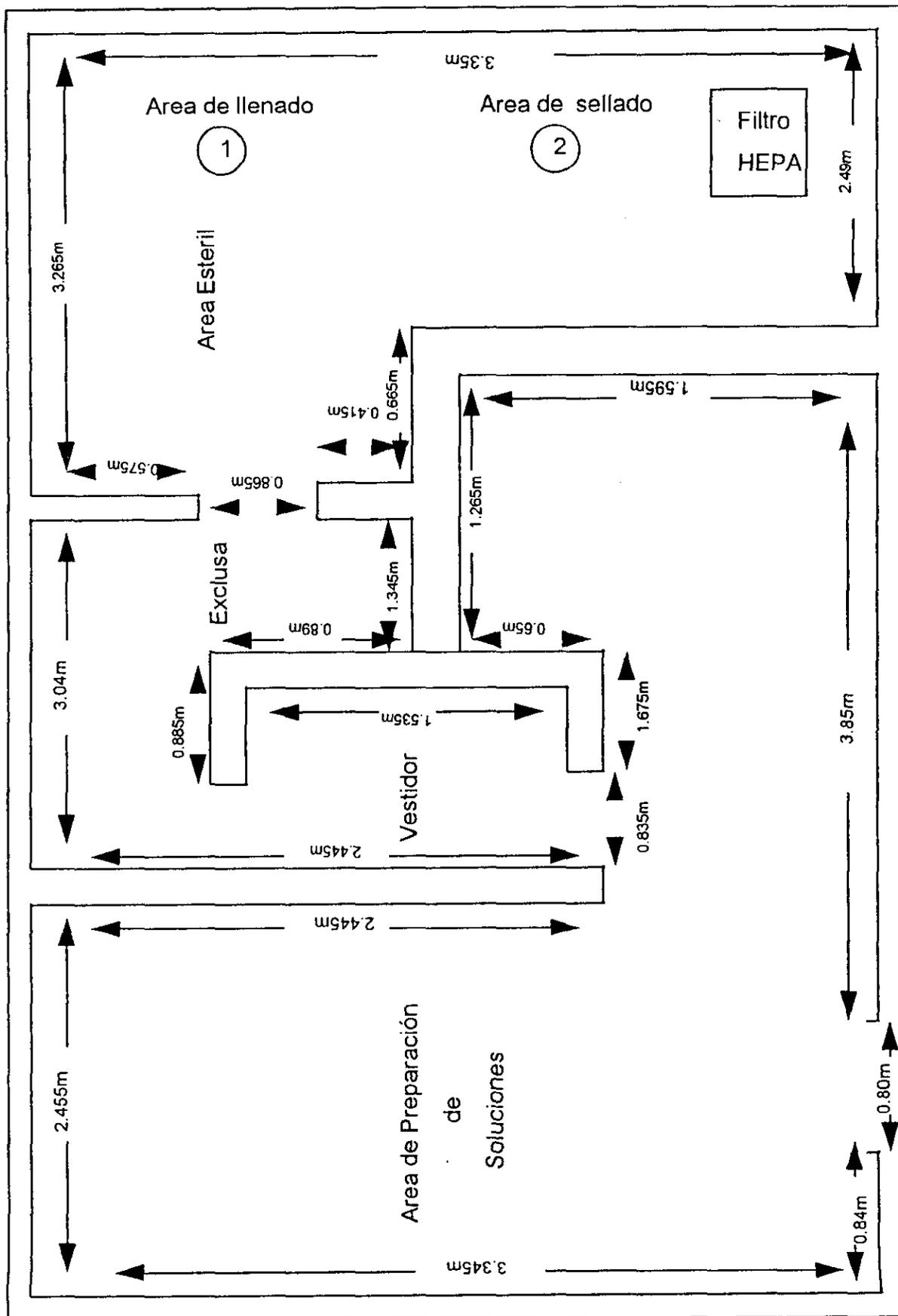
- * Un cubículo de lavado.
- * Tres centrales de pesadas.
- * Un cubículo de control de calidad.
- * Dos almacenes de materiales y accesorios.
- * Un almacén de materias primas.
- * Siete cubiculos de proceso.
- * Un área aséptica diseñada para la fabricación de inyectables, soluciones oftálmicas; la cual consta de una zona de fabricación de soluciones (jarabes, suspensiones, etc.), un cuarto de vestido y un cubículo de dosificado. Además cuenta con un horno de esterilización con doble puerta y un autoclave, una presión de aire positiva inyectada en todas las secciones por un equipo de filtración absoluta (HEPA).

El personal que labora en el laboratorio desprende grandes cantidades de partículas viables y no viables en el medio ambiente, a excepción de la gente que trabaja en el área aséptica, donde es muy importante la utilización de ropa apropiada para el control de las partículas contaminantes antes mencionadas.

Es muy común que los empleados estén directamente involucrados en el proceso aséptico. Sin embargo; la tendencia hacia el futuro es excluir en su totalidad al personal del cuarto limpio y sustituirlo por equipo especializado.

A continuación se muestran en el plano las dimensiones del área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Plano Area Aséptica



1.3 CLASIFICACION DE AREAS EN EL LABORATORIO DE TECNOLOGIA FARMACEUTICA (en base a clases de limpieza)

LAS ZONAS DE CONTROL SE DIVIDEN EN TRES AREAS:

AREA CONTROLADA:

Es la zona externa de menor control ambiental donde el producto sin ser estéril es preparado para introducirlo al área aséptica.

El área esta diseñada como clase 10,000. El operador debe vestir el uniforme completo; cofia, zapatones, goggles, escafandra. El cual debe ser fabricado de material sintético que no desprenda partículas, para evitar que causen contaminación en el proceso de manufactura de inyectables.

AREA ASEPTICA.

Esta área cuenta con un medio ambiente altamente controlado, en el que la calidad del aire esta especificado en la clase 1000. Debe considerarse que en la clase 1000, todos los materiales que entran deben estar previamente esterilizados o sanitizados. Y el personal usara uniforme completo de tal forma que cubra el cuerpo totalmente.

Algunos laboratorios farmacéuticos utilizan uniformes que no proporcionan un sello adecuado y dejan expuesta la piel alrededor del cuello. Lo cual permite que las partículas de la cabeza se desprendan con el aire desde arriba hacia abajo, en horas importantes de trabajo.

Además el efecto de roce da lugar a que los contaminantes del cuerpo lleguen hasta el sello.

Otra práctica no apropiada en algunos laboratorios farmacéuticos, se permite el uso de ropa de calle y zapatos en el área aséptica. En México es indispensable el uso de la Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para cuartos limpios. Se indica cada una de las partes de que consta el uniforme y la técnica de vestido

El personal usará uniformes estériles completos de acuerdo a las siguientes características:

- Un overol ajustado hasta los tobillos y las muñecas; cerrado al frente con una cremallera, sin botones.
- Una escafandra o careta que cubra toda la cabeza cuya parte inferior queda debajo del overol.
- Un cubre-calzado o bota que se ajustará adecuadamente a la pierna.
- Guantes y cubrebocas estériles colocados debajo de la escafandra.

El material que se utiliza para confeccionar el uniforme, es de fibra larga sintética y algunas combinaciones de esta con algodón alta resistencia mecánica y térmica (considerar el lavado y los ciclos de esterilización). El promedio de uso de éste uniforme es hasta seis meses y cuando es desechable se usa solo una vez.

Es importante considerar: la talla, la integridad, la limpieza, la esterilidad, el confort que proporciona al trabajador que lo utiliza.

Cuando no se verifica la talla del uniforme el usuario deja partes de su cuerpo expuestas al medio ambiente, lo cual genera contaminación en el área aséptica.

La FDA considera que el cierre total del vestido incluya botas antirredrapantes para cuarto limpio, hechas de material que no desprenda partículas con el objeto de retener las que se aproximan por todo el cuerpo.

Esto reduce la probabilidad de que contaminantes dispersos se propaguen a través de la turbulencia del aire sobre o cerca del piso.

Compañías americanas utilizan uniformes que dejan la cabeza expuesta, lo cual genera contaminación por partículas provenientes del operador, que involuntariamente toca con sus manos, cara y la cabeza; de esta forma se desprenden microorganismos.

Para evitar o disminuir esta posible fuente de contaminación, los operadores emplean goggles o caretas, que ofrecen protección adicional y evita los contaminantes provenientes del cuerpo humano.

Se utilizará un cubículo anexo que sirva como vestidor para el cambio del uniforme normal de trabajo por el de cuarto limpio, y el área donde se lleva a cabo debe estar diseñada de tal forma que no exista la posibilidad de contaminación proveniente de la parte externa de la ropa y de zonas circunvecinas.

AREA CRITICA.

El área crítica es la zona que requiere de un mayor control ambiental de alta calidad, en la cual se encuentran expuestos productos estériles, contenedores y tapones, estos artículos deben estar bajo un flujo de aire filtrado por HEPA.

Dependiendo de la naturaleza y toxicidad del producto, el área debe estar rodeada por cortinas de plástico.

El uniforme que se porta dentro de esta zona debe ser completo y el acceso a la misma restringido. Los materiales usados por el personal tendrán que estar estériles, por ejemplo las pinzas que se utilizan para manipular contenedores y tapones.

Durante la producción, el aire que se emplea es de clase 100.

Un ejemplo de contaminación por ruta directa es cuando se tocan los fluidos estériles, con guantes no estériles, en contraste, la contaminación por ruta indirecta puede ser causada por no depender de las técnicas o procedimientos por los cuales disminuya las cargas de los contaminantes dispersos.

1.4 GENERALIDADES DE LA SANITIZACION

Una fase importante de la microbiología es el conocimiento de métodos para remover e inhibir (prevenir el desarrollo) microorganismos.

En los últimos años ha aumentado la variedad y cantidad de materiales que se requieren en la asistencia a la salud. En consecuencia, un aspecto esencial en la práctica de la farmacia moderna es la esterilización de productos farmacéuticos donde cada vez surgen técnicas nuevas mejores.

Existen tres razones para remover o inhibir los microorganismos:

1. Prevenir la infección en el hombre, sus animales y sus plantas.
2. Prevenir la descomposición de los alimentos y otros productos.
3. Prevenir la contaminación de los materiales usados en la preparación de medios de cultivo puros en el laboratorio (diagnósticos, investigación e industria).

En microbiología la palabra esterilización significa liberar un objeto o sustancia de cualquier clase de vida. Para propósitos microbiológicos, los microorganismos deben ser aniquilados por: calor; gases como formaldehído, óxido de etileno, propionolactona; soluciones de varios agentes químicos; rayos ultravioleta o rayos gamma.

Los microorganismos deben ser removidos mecánicamente por centrifugación a altas velocidades o por filtración. La esterilización se realiza por diferentes métodos:

- Calor seco: horno 2 horas 180°C
- Calor húmedo: autoclave 8°C durante 5 a 10 minutos
- Radiaciones: rayos ultravioleta o rayos gamma 240 a 280 nm
- Gases: óxido de etileno
- Agentes: químicos.

DESINFECCION: Significa la aniquilación o remoción de microorganismos los cuales son sensibles al calor, a diferencia de las esporas que son resistentes al calor, capaces de causar infección.

Un desinfectante es un agente con el cual se lleva a cabo la desinfección, no necesariamente incluye la esterilización, aunque algunos procesos de la misma requieren usar agentes químicos como: el fenol (ácido carbólico), formaldehído, cloruros, yoduros y bicloruro de mercurio.

ANTISEPTICO. Es un término mal definido, que en ocasiones se confunde con el desinfectante. Los antisépticos generalmente se consideran como sustancias que matan o inhiben microorganismos, especialmente cuando están en contacto con el cuerpo, sin causar grandes daños en la piel.

BACTERICIDA. Toda sustancia que tiene la capacidad de matar a las bacterias, pero no a las esporas.

BACTERIOSTATICO. Es la capacidad que tiene una sustancia para inhibir el desarrollo o crecimiento de microorganismos.

GERMICIDA. Sustancia que mata microorganismos pero no necesariamente endoesporas bacterianas.

ESTERILIDAD: Ausencia de microorganismos viables.

VIRICIDA: Sustancia que tiene la capacidad de aniquilar los virus.

(Frobisher., Fuerst, 1994)

1.5 SANITIZACION

La esterilización por medio de agentes químicos se conoce como sanitización. La sanitización de las áreas debe ser realizada de tal manera que proteja debidamente todas las superficies del cuarto limpio, las superficies externas de los equipos y todo aquel material de trabajo normal que se encuentre dentro del área, va enfocada prioritariamente al ataque de los posibles microorganismos que puedan encontrarse depositados o adheridos a las partes anteriormente mencionadas.

Ciclado de la Sanitización. Se realizará utilizando agentes químicos de diverso origen que tengan siempre un poder bactericida demostrado. Dado que muchos microorganismos pueden crear resistencia al ataque de estos agentes químicos, es recomendable el ciclado de los mismos.

Es necesario llevar un bitácora que documente tanto el ciclado de los agentes sanitizantes como la periodicidad con que se realiza este procedimiento. Este registro será útil en la detección de microorganismos que se puedan encontrar con mayor frecuencia.

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

Evaluación Rutinaria del Area Aséptica. Esta se puede efectuar de preferencia empleando 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 pruebas de esterilidad.
- b) Muestreo del aire mediante equipo mecánico que permita determinar la contaminación en función del volumen del aire muestreado.
- c) Muestreo de paredes, techo y piso mediante hisopos estériles humedecidos que posteriormente se someten a incubación.

En la Tabla 1.1 que se muestra a continuación se observa cuales son las ventajas y desventajas de cada agente sanitizante que se empleó durante este trabajo y su importancia del ciclado de los mismos en el área aséptica.

(CIPAM, Monografía Técnica 1, 1988)

SANITIZANTES

Tabla 1 de 1

Tipo de Sanitizante	ACCION	USOS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	HONGOS	BACTERIAS			CONC.
						G +	G -	ESPORAS	
ALCOHOL ETILICO E ISOPROPILICO	GERMICIDA CONC. OPTIMA 70% - 80%	DESINFECTANTES DE LA PIEL HONGOS + +	BAJA TOXICIDAD	VOLATIL IRRITANTE DE LA PIEL INACTIVADO POR MATERIA ORGANICA ALGUNOS PATOGENOS SON RESISTENTES	-	+++	+++	-	+++ 75% +++
SALES CUATERNARIAS DE AMONIACO	ALTA CAPACIDAD BACTERICIDA 1.25%		BAJA TOXICIDAD	- NEUTRALIZADO POR JABONES Y PROTEINAS - NO EFECTIVO CONTRA ESPORAS NI VIRUS	+++	++	+	- -	1.25% ++
COMPUESTOS CLORADOS (HIPOCLORITO DE SODIO)	LENTA CAPACIDAD BACTERICIDA 3.5%	DESINFECTANTE ANTISEPTICO	SI NO SE DILUYE ANTES DE SER UTILIZADO IRRITA LA PIEL INACTIVADO POR MATERIA ORGANICA	- TIEMPO DE EXPOSICION MAYORES DE 20 MIN. - ACCION RAPIDA - INACTIVADO POR MATERIA ORGANICA - CORROSIVO IRRITA LA PIEL - TOXICO LIGERO	+	+++	+++	+++	3.5% +
COMPUESTOS FENOLICOS	MAYOR CAPACIDAD BACTERICIDA	EN COMBINACION CON HALOGENOS Y DETERGENTES	ESTABLE POR CALOR HUMEDO Y SECO	TOXICO IRRITANTE DE LA PIEL. REQUIERE DE MANEJOS ESPECIALES POR SER IRRITANTE CORROSIVO. ESTABLE POR MATERIA ORGANICA	+++	+++	+++	-	2.5% +
OXIDO DE ETILENO	100% EFECTIVO SI SE MANEJA APROPIADAMENTE	SE UTILIZA EN INSTRUMENTOS QUE SON SENSIBLES A LOS AGENTES QUIMICOS O AL CALOR COMO: - SUP. DE VIDRIO - METALES - HULE - PLASTICA	SE PUEDEN TRATAR ARTICULOS QUE DEBEN SER DESTRUIDOS POR OTRAS TECNICAS	- ACTIVIDAD LENTA - CARO - DEJA RESIDUOS IRRITANTES. LOS MATERIALES DEBEN SER EXPUESTOS AL AIRE ANTES DE USARSE	TODOS LOS MICROORGANISMOS INCLUYENDO ESPORAS				

+++ bueno
++ medio
+ debil
- nulo

Alcohol etilico = Fuerte agente deshidratante

PRECAUCIONES CON EL USO DE DESINFECTANTES:

Los desinfectantes tienen efectos indeseables sobre la piel y vías respiratorias. Se deben utilizar guantes desechables y lentes protectores, gafas o visor y realizar pruebas de capacidad para estimar su concentración.

Se deben realizar pruebas de estabilidad; para comprobar la eficacia a largo plazo de los desinfectantes en concentraciones recomendadas. Determinar por esterilización si los líquidos contienen bacterias vivas y en que número.

El ritmo y eficacia de los agentes químicos para destruir microorganismos depende de los siguientes factores: características del agente empleado, la interacción del sanitizante, y microorganismos.

En la práctica las propiedades de las sustancias, incluyen la naturaleza química, la concentración, la capacidad del agente químico para afectar partes vitales de los microorganismos, su acción sobre la tensión superficial, sus propiedades destructoras, tóxicas (venenosas) su precio de costo y disponibilidad.

NATURALEZA QUIMICA. Se refiere a los constituyentes de un desinfectante que pueden ser inhibidores o mortales para los microorganismos.

El cloro por ejemplo carece de valor como desinfectante en la forma de cloruro de sodio, pero en su estado libre como gas húmedo tiene un excelente poder desinfectante, o en solución acuosa alcalina o en el estado en el que se halla en la lejía.

Algunos de los ácidos que se utilizan para conservar alimentos como el ácido láctico, el ácido propiónico, el ácido acético el benzoico o sus sales.

El fenol "ácido carbólico" tiene la acidez y otras propiedades (por ejemplo, cambiando la tensión superficial) que lo hacen especialmente perjudicial en ciertas aplicaciones. En concentraciones mayores de 1%, ejerce acción coagulante y puede ser muy destructor para la piel del ser humano.

Las sustancias fuertemente ácidas o básicas probablemente sean bactericidas, pero pueden ser también corrosivas para utilizarlas como desinfectantes. Algunos agentes oxidan porciones vitales de los organismos, reaccionan especialmente con ciertos grupos moleculares de la estructura celular; por ejemplo, amino, hidróxilo, sulfhidrilo, DNA, RNA, etc. El modo de acción es múltiple, o quizá sea todavía obscuro.

CONCENTRACION NECESARIA. Para seleccionar o estudiar desinfectantes químicos interesa conocer la concentración más eficaz de cada uno contra un microorganismo específico. El empleo de concentraciones altas resulta irritante o destructor para los tejidos humanos, aparte de resultar muy costoso. Asimismo las concentraciones muy bajas no desinfectan, o requieren de largos tiempos de exposición para lograr buenos resultados.

SOLUBILIDAD. La solubilidad de los agentes químicos es muy importante para matar los microorganismos, los agentes desinfectantes dependen de la ionización para actuar lo cual se lleva a cabo cuando están en solución acuosa.

TENSION SUPERFICIAL. Una propiedad extremadamente importante de los desinfectantes en soluciones. Su propiedad es "humedecer" un líquido.

Si una sustancia es capaz de disminuir la tensión superficial de las soluciones acuosas tienen gran valor en la desinfección. Porque permite que las soluciones mojen y por lo tanto, pone al desinfectante en estrecho contacto con los microorganismos.

Sustancias que ayudan a disminuir la tensión superficial de soluciones acuosas o sea hacerlas más húmedantes.

Entre estos reductores de la tensión superficial están diversos detergentes y jabones caseros.

TOXICIDAD. Los agentes químicos que son tóxicos para las células de microorganismos pueden ser tóxicos para células humanas. Para tejidos vivos deben seleccionarse pensando en su toxicidad.

Si se emplean algunos desinfectantes (por ejemplo el fenol en concentración elevada, la lejía concentrada o el ácido sulfúrico) no sólo causan lesión al paciente, sino que los tejidos muertos constituyen un excelente medio de cultivo para el crecimiento de microorganismos patógenos.

El desinfectante ideal que esta en contacto con los tejidos animales vivos no es tóxico para las células, no es irritante, no destruye los materiales, carece de color, debe ser soluble en agua, químicamente estable, fácil de obtener y mortal para todos los microorganismos.

El pH. La concentración de iones hidrógeno influye sobre la acción bactericida afectando tanto al organismo como al agente sanitizante.

Cuando se suspenden en un medio de cultivo con pH 7, las bacterias están cargadas negativamente. Un aumento del pH incrementa la carga y puede alterar la concentración efectiva del agente sanitizante a nivel de la superficie de la célula. También determina el grado de ionización del agente. En general, la forma no ionizada de un agente pasa a través de la membrana celular más fácilmente que las formas iónicas relativamente inactivas.

TEMPERATURA. La destrucción de bacterias por agentes químicos, aumenta cuando se incrementa la temperatura. Por cada 10°C de incremento de temperatura, la tasa de mortalidad se duplica, aumenta de 5 a 8 veces con agentes como el fenol. sugiriendo una reacción más compleja relacionada con otros factores.

NATURALEZA DEL ORGANISMO. La eficacia de un agente en particular depende de las propiedades del organismo contra el cual esta siendo probado, la fase de crecimiento del cultivo, la presencia de estructuras especiales como esporas o cápsulas, los antecedentes y el número de estos en el sistema.

La capacidad de un agente no coagulante para afectar partes vitales de los microorganismos es de gran importancia para inhibirlos o matarlos, entre las más importantes de estos se encuentran las enzimas, gracias a las cuales se obtiene energía

que sintetiza sustancias celulares que son afectadas por el calor y por la mayor parte de agentes químicos y físicos que modifican las proteínas.

Si se produce una interferencia con estos sistemas enzimáticos, el germen muere o queda inerte por bacteriostasis.

PROPIEDADES DE LOS AGENTES SANITIZANTES. La integridad estructural de la membrana depende de la ordenada disposición de las proteínas y lípidos que las componen. La exposición de la bacteria a solventes y detergentes orgánicos da como resultado una desorganización estructural de la membrana e interferencia con la función normal.

El efecto neto de liberación de pequeños metabolitos desde la célula y la interferencia con el transporte activo y el metabolismo energético.

AGENTES TENSOACTIVOS. Sustancias que alteran las relaciones energéticas a nivel de las interfases, produciendo una reducción en la tensión superficial.

Se utilizan ampliamente en la industria y en el hogar como agentes humidificantes, detergentes y emulsivos. Son compuestos que poseen grupos que atraen el agua (hidrófilos) y que la repelen (hidrófobos). La tensión superficial entre la membrana que contiene lípidos de la célula bacteriana y el medio acuoso circundante proporciona un blanco susceptible para los agentes de este tipo.

La porción hidrófoba de la molécula de hidrocarburo de cadena larga, liposoluble, mientras que la porción hidrófila puede ser un grupo ionizable o una estructura no iónica altamente polar. Entre los agentes activos de superficie se incluyen sustancias cationicas, no iónicas y anfóteras.

AGENTES CATIONICOS. Los agentes activos de superficie antibacterianos más importantes son los compuestos catiónicos en los cuales un residuo hidrófobo está balanceado por un grupo hidrófilo positivamente cargado, como un núcleo de amonio cuaternario.

Cuando las bacterias son expuestas a agentes químicos de este tipo, el grupo cargado positivamente se asocia con grupos fosfato de los fosfolípidos de membrana mientras la porción no polar penetra hacia el interior hidrófobo de la membrana.

Esto provoca una pérdida de la semipermeabilidad de la membrana y filtración de nitrógeno y compuestos que contienen fósforo. Entonces el propio agente puede ingresar en la célula y desnaturalizar sus proteínas. La actividad de los compuestos de amonio cuaternario es mayor a un pH alcalino.

Aunque son bactericidas para un amplio espectro de organismos, las especies Gram positivo (G+) son más susceptibles. La actividad antibacteriana se reduce en presencia de materia orgánica.

AGENTES ANIONICOS. Entre los detergentes aniónicos se encuentran jabones y ácidos grasos que se disocian para dar un ion cargado negativamente. Estos agentes, más activos con pH ácido, son efectivos contra organismos gram positivo (G+), pero relativamente

ineficaces contra especies Gram negativo (G-), debido a su membrana externa lipopolisácarida. Combinando un agente aniónico con un surfactante ácido aniónico ácido muy efectivo, se han obtenido productos sanitarios sinérgicos con una acción bactericida muy rápida (en 30 segundos).

Han sido especialmente útiles en la industria procesadora de alimentos y lácteos para desinfectar equipos y herramientas.

Los detergentes aniónicos provocan destrucción de la estructura lipoproteica de la membrana celular. La lesión primaria de las sales biliares, utilizadas por los microbiólogos para lisar neumococos, consiste en la disociación de la membrana celular permitiendo que enzimas autolíticas actúen sobre sustratos de los cuales no disponen con la célula intacta.

Cuando se emplean en conjunto, los detergentes catiónicos y aniónicos se neutralizan unos a otros.

AGENTES NO IONICOS. Como grupo, los detergentes no iónicos muestran poca o ninguna actividad antimicrobiana, y unos pocos promueven el crecimiento bacteriano.

Por ejemplo, el tween 80 facilita un difuso crecimiento sumergido de mycobacterium tuberculosis y proporciona al organismo una fuente de ácido oleico, tiene un efecto solubilizante específico sobre la membrana citoplasmática, y separa selectivamente las proteínas de la pared celular y la membrana celulares.

AGENTES ANFOTEROS. Químicamente estos agentes consisten en un aminoácido, llamado glicina, sustituido con un grupo alquilamino de cadena larga.

Comercializado en Europa con el nombre de Tego, la efectividad de este grupo de agentes continua siendo tema de controversias a pesar de los informes de que es igualmente efectivo que los cuaternarios catiónicos, aunque algo menos tóxico. Entre los usos aconsejados para estos agentes químicos encontramos el lavado de manos pre-quirúrgico, la desinfección de piso en hospitales, y el lavado desinfectante en tambos, embotelladoras de bebidas y mataderos.

COMPUESTOS FENOLICOS. Estos compuestos provocan lesión de la membrana con filtración del contenido celular y lisis. Con bajas concentraciones son rápidamente bactericidas, las oxidasas y deshidrogenasas unidas a la membrana se inactivan en forma irreversible.

FENOL. Actualmente no se utiliza como un desinfectante mayor, estando su empleo limitado primeramente al estudio de nuevos agentes bactericidas.

Ha sido reemplazado como desinfectante práctico por derivados fenólicos menos cáustico y menos tóxicos.

La actividad antibacteriana del fenol se incrementa enormemente por diversas sustituciones en el núcleo del fenol; los compuestos de mayor importancia son los derivados alquilo y clorados y los difenilos.

No sólo muchos de estos derivados poseen actividad antibacteriana muy elevada, sino que son considerablemente menos tóxicos que el fenol. Dado que muchos desinfectantes fenólicos poseen una baja solubilidad en agua, se combinan con agentes emulsificantes como jabones que también incrementan su actividad antimicrobiana.

CRESOLES. Los alquilo-fenoles más simples son los cresoles. Orto, meta y para-cresol son apreciablemente más activos que el fenol y generalmente se emplean en una mezcla, tricresol. Los cresoles, obtenidos industrialmente por destilación de alquitrán de hulla se emulsionan con jabón verde y se comercializan en Estados Unidos con los nombres de Lysol y Creolin.

ALCOHOLES. Los alcoholes permiten investigar la interacción de los solventes orgánicos con las membranas lipídicas. Desorganizan la estructura lipídica penetrando en la región hidrocarbonada a diferencia de los alcoholes de cadena corta producen cambios cuantitativamente mayores en la organización de la membrana.

Además de su efecto sobre la membrana celular, los alcoholes y otros solventes orgánicos también desnaturalizan las proteínas celulares.

Los alcoholes alifáticos, especialmente el etanol, han sido ampliamente utilizados como desinfectantes de la piel debido a su acción bactericida y su capacidad para remover lípidos de las superficies cutáneas.

Sin embargo, su acción como desinfectantes está severamente restringida por su incapacidad para destruir esporas a temperaturas normales, y por esta razón no debe confiarse en ellos para la esterilización de instrumentos.

El etanol se emplea ampliamente para esterilizar la piel antes de las inyecciones cutáneas. También se utiliza para la desinfección de termómetros clínicos y es muy efectivo si el contacto es prolongado. Es activo contra organismos G(+) positivo, G(-) negativo y acidorresistentes y es muy efectivo a una concentración de 50 al 70 %. La actividad bactericida del alcohol isopropílico es ligeramente mayor que la del etanol, y es menos volátil. Por estos motivos se ha aconsejado que se reemplace al etanol para la esterilización de termómetros.

Sin embargo, los efectos tóxicos del alcohol isopropílico son mayores y de mayor duración que la del etanol. Se han encontrado reacciones tóxicas en niños que recibieron baños con alcohol para disminuir la fiebre. También los vapores de alcohol isopropílico pueden ser absorbidos por los pulmones dando como resultado una necrosis.

AGENTES QUE DESNATURALIZAN LAS PROTEINAS. Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en una célula bacteriana y son fundamentales para todos los aspectos de la estructura y función de la célula. En un estado natural, cada proteína posee una conformación característica que se requiere para su funcionamiento adecuado.

Los agentes que alteran la configuración de una proteína por desnaturalización provocan un desdoblamiento de la cadena polipeptídica de forma tal que las cadenas aparecen enrolladas al azar y en forma irregular. Entre los agentes químicos que desnaturalizan

proteínas celulares se encuentran ácidos, álcalis, alcoholes, acetona y otros solventes orgánicos.

ACIDOS Y ALCALIS. Estos agentes ejercen su actividad antibacteriana a través de sus iones H^+ y OH^- libres, a través de moléculas no disociadas o alterando el pH del medio ambiente del organismo.

Los ácidos minerales y álcalis fuertes poseen propiedades desinfectantes proporcionales a la extensión de su disociación en solución. Sin embargo, algunos hidróxidos son más efectivos que lo que indicaría su grado de disociación, sugiriendo que el catión metálico ejerce una acción tóxica sobre el germen.

La molécula intacta de ácidos orgánicos es responsable de su actividad antibacteriana. Aunque la extensión de su disociación es menor que la de los ácidos minerales, algunas veces son desinfectantes más potentes.

El ácido benzoico, utilizado como conservador de alimentos, es aproximadamente 7 veces más efectivo que el ácido clorhídrico, demostrando que tanto la molécula entera como radical orgánico poseen actividad desinfectante.

Otros ácidos orgánicos que han sido ampliamente utilizados como conservadores de alimentos, para incrementar la duración en depósito de productos alimenticios, incluyen ácido láctico, cítrico y propiónico. El uso de conservadores de alimentos en los Estados Unidos está sujeto a una regulación estricta por parte de la Food and Drug Administration del gobierno federal.

AGENTES MODIFICADORES DE GRUPOS FUNCIONALES DE PROTEINAS Y ACIDOS NUCLEICOS.

El sitio catalítico de una enzima contiene grupos funcionales específicos que se unen con el sustrato e inician los sucesos catalíticos. Se produce una inhibición de la actividad enzimática si uno o más de estos grupos funcionales es alterado o destruido.

También importantes grupos funcionales de la pared membrana y ácidos nucleicos de la célula son susceptibles de inactivación.

Los compuestos que contienen mercurio o arsénico se combinan con grupos sulfhidrilo; el formaldehído, los detergentes aniónicos y los colorantes ácidos reaccionan con grupos amino e imidazoles; los colorantes básicos compuestos de amonio cuaternarios y detergentes catiónicos reaccionan con grupos ácidos, como residuos hidroxilo o de ácido fosfórico.

La presencia de materia orgánica y otras sustancias que contienen grupos reactivos libres disminuye notablemente la efectividad de los agentes cuya toxicidad es resultado de la combinación con grupos reactivos de los componentes celulares.

AGENTES OXIDANTES. Los agentes antimicrobianos más útiles en este grupo son los halógenos y el peróxido de hidrógeno. Inactivan enzimas convirtiendo los grupos $-SH$

funcionales en la forma S-S oxidada. Los agentes más fuertes también atacan grupos amino, indol y el hidroxifenólico de la tirosina.

HALOGENOS: El cloro y el yodo se encuentran entre los más útiles desinfectantes. Para ciertos propósitos -yodo como desinfectante de la piel y cloro como desinfectante del agua-. Son únicos entre los desinfectantes porque su actividad es casi exclusivamente bactericida y son efectivos contra organismos esporulantes.

YODO. Existe principalmente en la forma de I_2 con pH por debajo de 6, cuando se manifiesta su máxima acción bactericida.

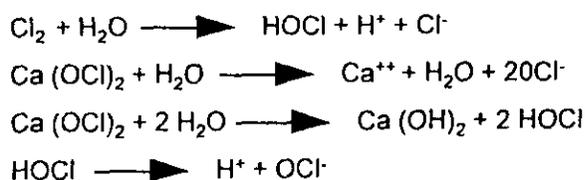
La tasa de destrucción disminuye cuando el pH aumenta por encima de 7.5. El ion yoduro (I^-). formado como resultado de la hidrólisis de yodo en soluciones acuosas, no tiene efecto bactericida significativo, y el ión triyoduro (I_3^-), también presente en soluciones acuosas, tiene una actividad mínima.

La tintura de yodo USP, contiene yodo al 2% en alcohol diluido. El principal uso del yodo es en la desinfección de la piel, y para este objeto probablemente es superior a cualquier otro agente.

Las mezclas de yodo con diversos agentes activos de superficie que actúan como portadores para el yodo se conocen como "Yódoforos".

CLORO. Además del cloro propiamente dicho hay tres tipos de compuestos con cloro, los Hipocloritos y las cloraminas inorgánicas y orgánicas. La acción desinfectante de todos los compuestos clorados es resultado de la liberación del cloro libre.

Cuando se agrega cloro elemental o hipocloritos al agua, el cloro reacciona con el agua para formar ácido hipocloroso, en solución neutral o ácida es un fuerte agente oxidante y un efectivo desinfectante :



La disociación del ácido hipocloroso depende del pH, el cual determina la eficacia de la desinfección.

Aunque el cloro es uno de los agentes bactericidas más potentes, su actividad es influida por la presencia de materia orgánica. Por ejemplo, en la desinfección del agua, primero es necesario determinar la existencia de cloro. Esto se debe a la presencia en el agua de sustancias capaces de combinarse con el cloro. Es habitual agregar suficiente cloro al agua para satisfacer las necesidades de cloro del agua y, al mismo tiempo para proporcionar suficiente residuo para una desinfección completa.

Los hipocloritos son los compuestos clorados más útiles. Pueden disponerse en forma líquida o en polvo como sales de calcio, litio y sodio.

Actualmente, los hipocloritos se emplean ampliamente en la industria alimenticia y láctea para saneamiento del equipo de procesamiento de alimentos. Se emplean como agentes sanitarios en el hogar, hospitales, restaurantes y edificios públicos.

La concentración óptima es de gran importancia para desarrollar actividad bactericida; si no se diluye causa la irritación de la piel y mucosas, se usa comunmente en pisos, paredes y objetos inanimados de todo tipo.

El compuesto dióxido de cloro; es muy útil como agente desinfectante, sin embargo su acción es más lenta por lo que sus tiempos de exposición deben ser mayores; aproximadamente 20 min.

- Puede emplearse para purificar el agua.
- Se utiliza para quitar malos olores.
- Como agentes germicidas presentan un amplio margen de actividad a concentraciones cercanas al 0.15 %.

AGENTES ALQUILANTES. Los efectos letales del formaldehído, óxido de etileno y glutaraldehído son el resultado de su acción alquilante sobre las proteínas. Las inhibiciones producidas por tales agentes son irreversibles, dando como resultado modificación enzimática e inhibición de la actividad enzimática.

ALDEHIDOS. El formaldehído es uno de los agentes menos selectivos que actúa sobre las proteínas. Los grupos carboxilo, hidroxilo o sulfhidrido de las proteínas son alquilados por reemplazo directo de un átomo de hidrógeno con grupo hidroximetilo.

Se dispone comercialmente del formaldehído en soluciones acuosas que contienen el 33% (formalina) o como paraformaldehído, un polímero sólido que contiene formaldehído del 91 al 99%.

La formalina se utiliza para conservar tejidos frescos y es el principal componente de los líquidos para embalsamar.

Cuando se emplea una concentración elevada, destruye todos los organismos, incluyendo esporas. La formalina se ha empleado ampliamente para inactivar virus en la preparación de vacunas, dado que posee poco efecto sobre sus propiedades antigénicas. En general, se ha utilizado la formalina de 0.2 a 0.4% con este propósito.

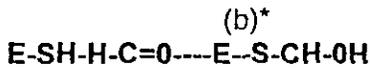
Como gas, el formaldehído se ha utilizado durante años para descontaminar ambientes, edificios, telas e instrumentos.

GLUTARALDEHIDO. En los últimos años se ha empleado cada vez más el glutaraldehído como agente de esterilización en frío para instrumentos quirúrgicos.

Actualmente, es el único agente esterilizante altamente efectivo disponible aconsejado por el United States Center Disease Control para el uso en equipos. El glutaraldehído es 10 veces más efectivo que el formaldehído como agente bactericida y esporicida y es considerablemente menos tóxico.

Su efectividad bactericida no disminuye por la presencia de materiales que contienen proteínas. La forma de acción del glutaraldehído se ha atribuido a su unión con grupos sulfhidrilo o amino, pero no se ha definido su blanco específico en la célula.

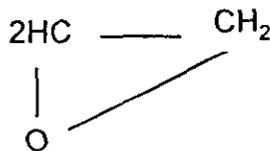
Desinfectantes aldehídicos



- (a) Formaldehído,
- (b) Glutaraldehído.

OXIDO DE ETILENO. Es un agente alquilante ampliamente utilizado en la esterilización gaseosa. Es activo contra todo tipo de bacterias, incluyendo esporas y bacilos tuberculosos, pero su mayor aplicabilidad reside en la esterilización de materiales que se dañarían con calor, como tubos de polietilén, equipo electrónico y médico, material biológico y drogas. Ha sido de especial valor en la esterilización de bombas cardiorespiratorias.

La acción alquilante del óxido de etileno es responsable de su actividad bacteriana. Es un compuesto epoxi con la fórmula:



El anillo de óxido de etileno se abre en presencia de un hidrógeno lábil y forma un radical hidroxietilo (CH₂-CH₂-OH), que luego se une en posición en la proteína anteriormente ocupada por el hidrógeno.

Se dispone de un hidrógeno lábil en los grupos carboxilo, amino, sulfhidrilo, hidroxilo y fenólico de las proteínas. Del bloqueo de estos grupos activos se obtiene la muerte irreversible de la célula.

COEFICIENTE FENOLICO. Es el método por el cual se determina la eficacia de un desinfectante empleando fenol como término de comparación. El coeficiente de fenol se obtiene dividiendo la máxima dilución de la solución muestra que esteriliza un cultivo de bacterias, por la máxima dilución de la solución de fenol que esteriliza a este mismo tipo de cultivo, ambos bajo las mismas condiciones de tiempo y temperatura.

(CIPAM, Monografía Técnica No 1., Joklik, W.K., Willett, H.P., 1986)

1.6 IMPORTANCIA DE LA SANITIZACION CONTRA COSTOS DE MANUFACTURA DE PARENTERALES

La planeación de la producción tiene como objetivo determinar las actividades que se deben llevar a cabo, para satisfacer las necesidades de la demanda. Ahora bien, las características de la demanda y la naturaleza de operación de la empresa, condicionan la estructura de su sistema de producción continua o intermitente.

Por tanto, mediante la planeación se busca lograr la mejor utilización de los recursos, humanos, equipos, herramientas, instalaciones generales de la planta y la capacidad económica de la empresa, tomando en consideración las limitaciones que sus diferentes políticas pueden marcar.

El cumplimiento de los siguientes objetivos justifica por si mismo la existencia de un sistema de planeación adecuados.

- Minimizar los costos de almacenamiento.
- Minimizar los costos de producción.
- Máxima utilización de la mano de obra.
- Proporcionar el nivel de servicio adecuado al departamento de ventas.
- Mantener la fluidez en los procesos productivos.
- Satisfacción y expectativas del cliente .

La ausencia o síntoma de una operación inadecuada, en el departamento de planeación y control de producción tiene las siguientes consecuencias:

- Bajo nivel de servicio de ventas
- Falta de continuidad en los procesos de producción
- Disminución de la productividad
- Baja moral en el personal
- Tiempo extra elevado
- Retraso en las ordenes de fabricación
- Manejo excesivo de materiales
- Pérdida de control en los procesos y en los costos de fabricación
- Sobreinversión en inventarios
- Acumulación de inventarios innecesarios
- Peligro de pérdida por vencimiento de fechas de caducidad.

CAPACIDAD DE PRODUCCION.

La capacidad productiva requiere de muy variados estudios y análisis, para establecer la capacidad de producción se debe pensar en términos generales y en cada departamento:

a. La maquinaria instalada.

b. Las horas de trabajo continuo, en que cada máquina puede ser operada, de acuerdo con las especificaciones o recomendaciones del fabricante de la misma.

c. La cantidad de piezas producidas por hora en cada máquina. Sin embargo todos estos elementos carecen de fundamento cuando no se incluye en el proceso, los factores

externos, que pueden interrumpirlo bruscamente, en nuestro caso en particular estamos hablando de los microorganismos; es por esto de gran importancia el momento en el que se planea la producción.

Las siguientes operaciones; limpieza, sanitización, monitoreo ambiental microbiológico y la evaluación de los factores involucrados en las mismas.

COSTOS DE CALIDAD

Los costos de calidad son el común denominador económico a través del cual pueden comunicarse clara y efectivamente los practicantes de control de calidad y la administración de la planta y control de calidad en términos de negocios.

Sin embargo las discusiones de que hay que incluir los costos de calidad desembocan en la determinación de un conjunto de normas fundamentales de costo. Estas han sido probadas en las industrias y se ha comprobado que son adecuadas para este fin.

Las categorías fundamentales y sus definiciones son las siguientes:

- Costos por fallos internos los cuales desaparecerían si no existieran defectos del producto antes de ser expedido al cliente.
- Costo por fallos externos; se diferencian de los internos por el hecho de que se detectan después de la expedición al cliente.
- Costos por valoración; se incurre al descubrir la condición del producto, también incluye ensayos hechos por exigencias antes de enviar al cliente.

En base a lo anteriormente expuesto y a la aplicación de las buenas prácticas de manufactura, es importante que el Laboratorio Farmacéutico lleve a cabo una buena planeación en sus recursos financieros y control de calidad en el proceso de inyectables y soluciones oftálmicas. Lo cual seguramente traerá beneficios a la empresa y también al público consumidor ya que obtendrá un producto que cumpla con las características principales que se necesitan para el cuidado de su salud.

1.7 ALCANCE E IMPORTANCIA

Las buenas prácticas de manufactura y la regulación sanitaria en nuestro país exigen asegurar la calidad en el control ambiental del área aséptica, así como la capacitación del personal y la calidad en sus instalaciones, antes de iniciar las operaciones que en ella se realicen.

Se desarrollará un programa de rotación de agentes sanitizantes, el cual se evaluará a través de monitoreos microbiológicos, considerando parámetros como tiempo de exposición, concentración, pH etc.

Todos los resultados se registrarán para correcciones posteriores, las cuales se utilizarán como guía, para mejorar futuras sanitizaciones que se realicen en el área aséptica. Profesores, alumnos, tesis, etc. comprobarán la efectividad de Procedimientos Estándar de Operación para trabajar con seguridad y calidad dentro de esta.

(Feigenbaum, A.V., 1986)

1.8 MONITOREO AMBIENTAL

Desde 1990 los norteamericanos han sido los encargados de poner en marcha un programa de discusión sobre una propuesta de la Farmacopea, para establecer estándares microbiológicos en cuartos limpios.

El Comité de Revisiones de la USP ha publicado dos réplicas de estos estándares propuestos por el forum farmacéutico, como información general en el capítulo 1611. La versión más antigua apareció en 1992.

En los últimos dos años, estándares de cuarto limpio han sido investigados por la Sociedad de Parenterales en el Reino Unido, y la Federación Internacional de Farmacéuticos.

Uno de los objetivos que la USP, pretende mostrar en este capítulo es alcanzar los límites de control ambiental de acuerdo con otros países del mundo. Se considera que existen diferencias en el manejo de los Programas de Control Ambiental y en los límites numéricos debido a que en estas regiones se aplican filosofías diferentes.

En 1985 aparecen en la FDA estándares microbiológicos para cuarto limpio y normas en productos estériles fabricados por proceso aséptico.

En 1967 la NASA en un proceso de investigación propuso la construcción de espacios o cuartos limpios que estuvieran libres de microorganismos. En años recientes ha aumentado el interés sobre el establecimiento de estándares, compararemos cada uno de ellos: muestreo microbiológico, clasificación y la validación de métodos de prueba.

CLASIFICACION CONTRA MONITOREO

El funcionamiento de los estandares de cuarto limpio puede ser propuestos por tres condiciones distintas:

- 1.- El cuarto limpio como construcción sin personal o equipo.
- 2.- El cuarto limpio con todo el equipo de proceso instalado pero sin personal.
- 3.- El cuarto limpio en operación de llenado incluyendo trabajadores, producto o componentes.

En efecto la U.S Federal estándar 209 E describe estas condiciones generales y propone que los cuartos limpios se clasifiquen bajo algunas de estas. El propósito de la USP demanda que las pruebas se realicen durante la operación de llenado.

La "norma naranja" del Reino Unido describe el monitoreo bajo condiciones estáticas y dinámicas a diferencia de las normas establecidas por la FDA las cuales exigen que la clasificación de los cuartos se efectúe unicamente en condiciones de operación y de llenado.

El monitoreo aséptico es una operación que debe considerarse completamente diferente de la clasificación.

Los PDA's propuestos por la USP en el capítulo 1611, proporcionan información general, la cual muestra diferencia entre clasificación y monitoreo.

CLASIFICACION:

Asegurará que el cuarto limpio funcione de acuerdo al criterio establecido.

- Se dará cuando el equipo este instalado.
- Debe darse con o sin la presencia de personal.
- Puede incluir cambios de aire/hora, presión diferencial, y velocidad del aire.
- Se dará a intervalos regulares durante la vida útil del cuarto limpio (6 - 12 meses).

Esta definición de clasificación encontrada es la única forma representativa de una intensa operación.

Obviamente en ciudades menos desarrolladas los recursos económicos no permiten alto grado de automatización, por lo que son muy importantes los programas de control ambiental.

Con estas diferencias en necesidades examinaremos los procedimientos comunmente usados para monitoreo microbiológico.

De cualquier manera en muchas operaciones farmacéuticas las condiciones de fabricación varían constantemente.

Estos métodos de muestreo son usados en Norteamérica Japón y Europa, por lo que debemos recordar que existen grandes diferencias en como se ejecutan estas pruebas dichas diferencias incluyen tiempo de exposición, tamaño de muestra, incubación, medio de selección, lugar de muestreo y frecuencia de muestreo. La clasificación será dada con respecto a partículas no viables.

La clasificación de cuarto limpio desde el punto de vista microbiológico no es útil porque:

- En la actualidad existen métodos para evaluar la deficiencia en la precisión e integridad microbiológica.
- Métodos microbiológicos son sometidos a muestreo de contaminación.
- Métodos para pruebas microbiológicas no son identificados o validados.

MONITOREO DE CUARTO LIMPIO: Se dá sobre una base en la cual se asegura un nivel microbiológico adecuado en el control de proceso aséptico.

Incluye las siguientes disposiciones:

- Se efectúa durante las operaciones de llenado cuando el personal está trabajando normalmente.
- Todo el equipo esta en operación.

- Niveles de acción y alerta son establecidos de acuerdo a las necesidades de cada compañía en base a la validación de datos, procedimientos de muestreo, medios selectivos y bioflora.
- Se efectúan continuamente análisis.
- El monitoreo se da para ambas partículas viables y no viables, el de partículas no es posible que se realice durante las operaciones de llenado.

VALIDACION DEL MONITOREO AMBIENTAL

- Los métodos estándar de operación deben ser identificados y desempeñar un criterio de aceptación para cada uno de ellos.
- Estándares para medios de selección, deben ser establecidos y validados.
- Se deben establecer estándares de temperatura de incubación y tiempo, los cuales deben ser establecidos y validados.
- Los estándares deben ser reportados definiendo como fueron utilizados para confirmar la validación del propio laboratorio.

1.9 MONITOREO AMBIENTAL EVOLUCION HASTA NUESTROS DIAS

La necesidad de áreas más limpias fue reconocida primero en las salas de operación en el año de 1800, cuando se publicó la relación entre la contaminación del personal y el incremento de las enfermedades infecciosas.

Esto sin duda alguna contribuyó en los avances de la medicina. De esta manera surgen procedimientos de limpieza de mejor calidad.

La primera y segunda guerras mundiales forzaron los avances en la tecnología médica y crearon la necesidad de áreas de trabajo más limpias, imprescindibles en la fabricación y precisión de aviones y barcos.

Estas áreas conocidas como cuartos blancos fueron mantenidas bajo presión (+), construidas de material que no desprenderá partículas y equipada con filtros de alta eficiencia HEPA. Esto fué tan aparente que las prácticas del personal eran vitales en la seguridad de un ambiente libre de partículas. No era un estandar confiable con normas de limpieza definidas.

Debido a que el estándar no fue confiable para definir las especificaciones de normas de limpieza, existió tanta ambigüedad hasta que el Dr. Willis Whitfield de Sandia Corporation presentó su diseño de flujo de aire laminar en la conferencia de Sandia en 1963.

Esto pronto fue publicado por la federal standard 209, que ordenó los niveles de limpieza de aire (i.e., clase 100, 10.000, y 100.000) en base al número de partículas de 0.5 - 5.0 micromicras / pie³ de aire.

Este estándar también mostró la cantidad de partículas que fueron tomadas durante la actividad de trabajo y en lugares cercanos o próximos al área de trabajo. Sin embargo a este documento no se le dio la debida importancia, sino hasta que se publicó la FS 209C en 1987 y la actual revisión D en 1988.

Estas revisiones han cambiado recientemente la definición de clasificación de niveles de aire del número máximo de partículas mayores o iguales de 0.5 m / pie³ de aire, al número promedio de partículas mayores o iguales que 0.5 micromicras / pie³ de aire; Las dos muestras son probadas y analizadas estadísticamente del 95% de los datos de los límites confidenciales usados.

Así que el cuarto clase 100 bajo las especificaciones de la FS209B debe volver a ser clase 10 por debajo de los requerimientos de la FS209D, si la cantidad promedio de la muestra se localiza en o por debajo de los límites establecidos para el tamaño de partícula probado.

La revisión D incluye las clases mas estrictas 1 a 10, también como rango patrón de tamaño de partículas (i.e; 0.1, 0.2, o 0.3 micromicras /pie³ del aire en adición a las de 0.5 y 5.0 m rango) para cualquiera de estas clases pueden ser ordenadas.

El primer documento que correlaciona los límites microbianos y los niveles de clasificación de aire fueron producidos por la Nacional Aeronáutica y Administración (NASA) en 1967.

Este documento especificó un límite de no más de 0.1 organismos viables /pie³ de aire en la clase 100; 0.5 organismos/pie³ en clase 10.000, y 2.5 organismos /pie³ en clase 100.000.

Un cuarto de temperatura de 72° C con especificaciones de humedad relativa entre 40 y 75%.

Los requerimientos para la Industria Farmacéutica fueron publicados en 1978; la importancia de los sistemas de filtración de aire y el control de iluminación, ventilación, temperatura, humedad, presión de aire, filtración, y contaminación de partículas acarreadas por el aire.

La norma más reciente sobre productos fabricados por proceso aséptico hace uso del término área crítica (áreas en las que el producto o componentes están en contacto o directamente expuestos al medio ambiente) y se necesita que estas áreas tengan una presión positiva diferencial relativa a áreas adyacentes menos limpias.

Tradicionalmente en el cuarto de llenado aséptico se ha tratado de evitar lo más posible la contaminación de partículas extrañas provenientes de las áreas circunvecinas.

El monitoreo ambiental; es la evaluación que se realiza periódicamente en el área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y tiene por objeto verificar las condiciones ambientales bajo las cuales se esta laborando.

Estas determinaciones permiten verificar el funcionamiento de los filtros HEPA; la eficiencia del procedimiento de limpieza, la sanitización y el seguimiento de las B.P.M.

Muchas de las preguntas de la industria farmacéutica acerca del proceso aséptico de productos estériles fue aclarada en la publicación de las normas de productos estériles fabricados por proceso aséptico.

La publicación se dio a conocer en 1983 y fue terminada en junio de 1987, en el Centro de Evaluación e Investigación de drogas, y Centro de Evaluación e Investigación Biológica, la oficina de normas de la administración de drogas y alimentos; lo cual proporciona una norma de acuerdo a los actuales reglamentos de las buenas prácticas de manufactura (CGMP).

Debe hacerse notar que los reglamentos de la Buenas Prácticas de Manufactura incluyen calificaciones del personal, responsabilidades y adiestramiento.

Por ejemplo se espera que el personal tenga buenos hábitos de limpieza y salud en la aplicación de las buenas prácticas de los procesos de sanitización, que el personal esté capacitado para conocer las condiciones de salud que tengan efectos nocivos para los productos; el personal con lesiones o heridas aparentes no debe estar en contacto directo con los productos tales como: contenedores o envases, tapones, y componentes y materiales de proceso.

En el proceso aséptico se hace todo lo posible por cuidar la esterilidad de los artículos o material estéril.

Una operación de llenado aséptico de productos estériles (por ejemplo, ampulas, soluciones esterilizadas, por un proceso de filtración validado), contenedores, tapones, cambiadores estériles. Tienen lugar en un ambiente de calidad extrema.

Las operaciones asépticas generalmente incluyen un mínimo de llenado y sellado de contenedores. Incluyen productos de liofilización, volúmenes farmacéuticos estériles, cristalización, secado y mezclado.

Las operaciones de llenado que se llevan a cabo en el área de proceso aséptico (Cuarto Limpio) los contaminantes son introducidos durante el llenado-sellado y otras operaciones.

Sin embargo cuando el producto es sellado después de la etapa de esterilización, ningún microorganismo puede entrar al contenedor, durante el proceso aséptico en la etapa de fabricación.

Los microorganismos no podrán ser destruidos después del proceso de fabricación.

Esto representa una diferencia crítica entre los productos, fabricados asépticamente y un producto finalmente esterilizado.

La actividad de manipulación y calidad ambiental, está influenciada por un gran número de prácticas llevadas a cabo por el personal, lo cual debe ser cuidadosamente controlado y monitoreado durante el proceso aséptico.

La presencia y actividad del personal tiene un fuerte impacto en la calidad del medio ambiente o una instalación ambiental controlada.

Un programa de monitoreo ambiental puede determinar si la potencia de los contaminantes está en niveles razonables para lograr el seguimiento de los objetivos de control ambiental establecido, mantener procedimientos efectivos para prevenir que algún contaminante inevitablemente entre al área aséptica sobrepasando al producto, tener sistemas de remoción efectivos de los contaminantes en el medio ambiente del área aséptica.

La calidad y desempeño del personal y los procedimientos diseñados para conocer el contenido de los contaminantes de origen humano significativamente afecta el desarrollo de estos objetivos. Prácticas no apropiadas en la técnica de vestido pasan por alto los códigos de cuarto limpio lo cual conduce a reducciones de la calidad ambiental, por lo que incrementa la descarga de partículas y microorganismos.

El personal causa pérdida de la presión diferencial protectora del área aséptica cuando hay desperdicio de corrientes de aire.

Si la puerta del área aséptica permanece abierta por largo tiempo, o si es abierta con frecuencia; la presión diferencial entre el área crítica y áreas adyacentes debe ser aproximadamente cero durante ese tiempo.

Cuando los niveles de la calidad ambiental son excedidos, la respuesta planeada debe incluir investigaciones en la práctica y procedimientos del personal, así como también ajustarse a procedimientos individuales establecidos.

Las normas establecen que cuando hay múltiples cambios en la producción, cada uno de estos debe cubrirse diariamente. La limpieza y procedimientos de sanitización, así como la adecuación de otros factores de control ambiental; como el manejo de sistemas de aire, se espera que sean efectivos y disminuir la descarga microbiana impuesta en el área.

Grupos individuales de trabajo, son asociados con altas cargas de contaminantes, durante un cambio particular; las cuales en exceso aumentan la capacidad de control ambiental en el lugar.

Los problemas causados por estas descargas microbianas deben ser identificados y rectificadas rápidamente.

El resultado de cambios específicos, en la rutina de monitoreo ambiental, ayuda en la identificación adversa y alcanza una mayor complejidad en la calidad ambiental.

Si se sigue la investigación de un problema detectado por monitoreo ambiental, debe incluir la evaluación del personal involucrado y sus técnicas de vestido.

Las normas establecen que el monitoreo ambiental incluya pruebas de superficies críticas, los métodos comúnmente usados son cajas de sedimentación y cajas de contacto.

Esto establece que otras superficies en áreas controladas se monitoreen periódicamente para establecer adecuados procedimientos de limpieza y sanitización, para detectar la contaminación causada por el personal.

(Akers, E.J., 1994)

1.10 MONITOREO AMBIENTAL COMO REGLA PREVENTIVA

Los programas de monitoreo ambiental son una práctica general, las áreas interiores de una zona aséptica requieren de monitoreo de partículas viables y no viables.

Cada empresa establece límites de control para cada tipo de cuarto dentro del área de proceso aséptico. Estos límites deben basarse en normas o publicaciones en la industria y en los procesos de operación, una compañía o laboratorio farmacéutico efectúa la evaluación durante el proceso de llenado.

Cada zona debe ser evaluada empleando los siguientes métodos:

- Muestreo cuantitativo del aire.
- Muestreo con placas de sedimentación y de contacto en superficies.
- Técnicas de monitoreo ambiental.

La validación de los procesos de prueba es establecida por cada compañía y tiene las facultades de demostrar que sus procedimientos son confiables y seguros. Estas determinaciones permiten verificar el funcionamiento de los filtros HEPA, la eficiencia del procedimiento de limpieza, la sanitización y el seguimiento de las buenas prácticas de manufactura.

1.11 MONITOREO AMBIENTAL CONTRA COSTOS DE MANUFACTURA (Análisis costo - beneficio)

La calidad del producto y servicio va de la mano con costos de calidad y servicio. Los costos de calidad proporcionan un común denominador a través del cual la administración de planta y compañía y los practicantes de control de calidad pueden comunicarse clara y efectivamente en términos de negocios.

Los costos de calidad son la base a través de la cual se pueden evaluar inversiones en programas de calidad en términos de mejoras en costos, realce de las ganancias y otros beneficios para plantas y compañías de estos programas.

Costos de prevención.

Administración de control de la calidad

Ingeniería de control de calidad

Otras planificaciones de la calidad

Formación

Total prevención

Costo de verificación

- Inspección
- Ensayo
- Control de proveedores
- Control y calibración de material de medición
- Materiales consumidos
- Comprobación de la calidad del producto
- Total verificación

Costos por fallos internos

- Rechazos
- Preparaciones, trabajos de recuperación
- Pérdidas proveedores
- Análisis de fallos
- Total internos

Costos por fallos externos

- Fallos-fabricación
- Fallos-ingeniería
- Fallos-ventas
- Cargos-garantía
- Análisis de fallos
- Total externos

Total de costos de la calidad

- Bases de comparación

- Mano de obra directa
- Costos valor añadido
- Ventas

Costos internos/mano de obra directa

Costos internos/costo valor añadido
Total/ventas.

Usualmente, estos informes tabulares muestran los costos de calidad del mes en valores monetarios y como porcentaje del total.

Además, pueden mostrar los valores correspondientes acumulados del año. Si han sido establecidos presupuestos, y la desviaciones.

El término parenteral (Gr. para enteron al lado del intestino) alude a la vía de administración de drogas mediante inyección a través de una o mas capas de la piel o membrana mucosa.

Por esta vía se traspasan barreras protectoras altamente eficientes del cuerpo humano, que son la piel y las membranas mucosas, la forma posológica deben comprender buenas prácticas de elaboración para producir y mantener la calidad que el producto debe tener.

Es necesario adoptar los nuevos adelantos en la tecnología de los procesos y el control de calidad apenas se establece su utilidad y confiabilidad, a los efectos de mejorar todavía más la calidad de los productos.

De los acontecimientos recientes que han contribuido a las normas de alta calidad que se alcanzan en la actualidad en la preparación de formas posológicas parenterales, los dos que más habrían contribuido son el advenimiento del flujo de aire laminar por filtro absoluto (HEPA) y el desarrollo de la microfiltración de las soluciones a través de membranas.

Lo primero ha posibilitado la obtención de condiciones ambientales ultralimpias para el proceso de productos estériles y lo segundo ha permitido eliminar de las soluciones, mediante filtración, las partículas viables y no viables de tamaño microbiano y más pequeñas.

Así como la utilización del sistema de osmosis inversa también para este fin.

Sin embargo, muchos otros adelantos de años recientes han generado un progreso impresionante en la tecnología relacionada con la preparación segura y confiable de las formas de dosificación parenterales.

Puede considerarse que la preparación de un producto parenteral abarca cuatro aspectos generales:

- a) Búsqueda y selección de los componentes
- b) Instalaciones y procedimientos para producción
- c) Control de calidad
- d) Envasado y rotulado.

Los componentes del producto que se deben buscar comprenden vehículos, solutos, recipientes, y cierres.

Los pasos que constituyen la producción incluyen mantenimiento de instalaciones y equipos, preparación y control del ambiente, limpieza de los recipientes y equipos, preparación del producto, filtrado de la solución, llenado de recipientes con el producto, cierre de los recipientes y esterilización del producto.

El control de calidad comprende la evaluación de los componentes, la validación de equipos y procesos, la determinación de que la producción se ha realizado dentro de los requisitos dentro prescritos y la realización de las pruebas de evaluación necesarias con el producto terminado.

El área final del envasado y rotulado comprende los pasos necesarios para identificar el producto terminado y envasarlo de modo que esté debidamente preparado para su venta y entrega al usuario.

Un producto con componentes de la mejor calidad puede tornarse inaceptable rápidamente si el ambiente de donde se procesa está contaminado o si el proceso está contaminado o si el proceso de elaboración no se hace en forma correcta.

En consecuencia, las instalaciones para la producción y el procedimiento que se emplea para procesar el producto debe ajustarse a normas adecuadas para el objetivo a lograr.

Normalmente el área de producción debe dividirse en cinco secciones:

- Área de limpieza y preparación del equipo y recipientes (Lavado y esterilización).
- Área de composición de composición o preparación de soluciones.
- Área aséptica o de llenado.
- Área de cuarentena
- Área de producto terminado.

Todas estas áreas deben diseñarse y construirse para facilitar la limpieza, operación eficiente, aspecto atractivo y comodidad para el personal.

Los contaminantes como polvillo, pelusa y microorganismos flotan normalmente en el aire, se posan en mesas y otras superficies, en la ropa y las superficies corporales del personal y están en el aire espirado por el personal y se depositan en el piso.

El diseño y control de un área aséptica se encamina a reducir tanto la presencia de estos contaminantes que dejen de ser un peligro para el envasado aséptico.

Aunque esta área aséptica debe ser contigua a áreas de apoyo de modo que se consiga una circulación eficiente de los componentes, se deben establecer barreras para reducir a un mínimo el ingreso de contaminantes en el área aséptica.

Otro tipo de barrera es un a entrada a través de puertas de seguridad que requieren el pasaje a través de una trampa aérea diseñada de modo que no se puedan abrir ambas puertas al mismo tiempo.

En la elaboración de parenterales muchas veces las instalaciones convencionales de ambientes limpios se suplementan con módulos de flujo aéreo vertical suspendidos sobre los sitios críticos, como las líneas de envasado.

Estas operaciones críticas son bañadas así por aire filtrado HEPA para proveer protección adicional al producto.

El flujo laminar de aire filtrado con HEPA debe satisfacer la norma de un ambiente limpio clase 100, según la definición de la Norma Federal 209b, que dice que este ambiente contiene no más de 100 partículas de tamaño de 0.5 micromicras/ por pie cúbico y más.

Los ambientes limpios convencionales tendrían un grado de limpieza menor, como clase 10.000, que se define de la misma manera. Esta norma ha puesto orden en la definición de los ambientes limpios y provisto una base común para describirlos.

Los bancos de trabajo y otros tipos de ambiente con flujo aéreo laminar se consiguen en varias fuentes comerciales.

Uno de los aspectos más importantes en control de la contaminación ambiental en el área aséptica, es el cuidado y mantenimiento.

Este trabajo no se debe encomendar al personal de mantenimiento general sino que debe hacerlo gente con instrucciones especiales bajo la supervisión de personal capacitado en el cuidado de las áreas asépticas.

En general la limpieza, y mantenimiento deben hacerse luego de completar el trabajo del día con un intervalo de descanso antes de iniciar otra operación aséptica.

Con el advenimiento del flujo laminar de aire filtrado HEPA, los rigores de la limpieza se han reducido porque el flujo de aire limpio mantiene el área limpia "impecable" una vez que ha sido limpiada. Todos los equipos de mantenimiento se deben elegir por su eficacia y por su ausencia de tendencia a producir pelusa y se lo debe reservar para las áreas asépticas solamente.

A pesar de las complejas precauciones que toman los fabricantes farmacéuticos para proveer condiciones satisfactorias en el procesado correcto de los parenterales, el aire puede cargarse de bacterias y otras partículas, con la consiguiente contaminación del producto.

Para vigilar esto se deben realizar pruebas de control ambiental apropiada a intervalos regulares.

Una técnica para muestrear el aire consiste en recoger las partículas aéreas haciendo pasar una muestra del aire a través de una membrana filtrante estéril con porosidad adecuada para retener bacterias.

Los sitios para hacer el muestreo deben elegirse de modo que se detecten los niveles de contaminación potencial, como área de envasado y sellado, junto al personal, al lado de los equipos móviles y cerca de los pasillos y otras aberturas.

En cada sitio se debe colocar un filtro nuevo. Los filtros pueden examinarse con microscopio en busca de partículas como pelusa y polvillo o colocarse en medios de cultivo e incubarse para detectar microorganismos.

En la actualidad se emplean varios métodos para recuento de partículas en un volumen medido de aire, como medio para conocer el nivel de contaminación del ambiente por partículas. Estos instrumentos funcionan midiendo la luz que dispersan las partículas que pasan por el sistema óptico.

Los instrumentos pueden ajustarse para medir partículas en distintas gamas de tamaños. Aunque ha habido dificultades para obtener resultados constantes, sus rasgos automáticos y sus resultados inmediatos los vuelven útiles para hacer monitoreos de rutina de ambiente.

El laboratorio de tecnología Farmacéutica se dedica a la producción de diferentes formas farmacéuticas, teniendo en cuenta las demandas que a continuación se mencionan.

FORMA FARMACEUTICA	DEMANDA ANUAL	%.
Inyectables	\$ 7,500.000	85.03
Cápsulas	\$ 500.000	5.67
Tabletas	\$ 820.000	9.30
Total	\$ 8,820.000	100.00

Como se puede ver, el 85.03% de la producción corresponde a inyectables, siendo ésta forma farmacéutica la que obtiene mayor utilidad, debido a esto determinaremos el plan más económico de producción, para productos inyectables.

EQUIPO	DEMANDA ANUAL	%.
1 Lavadora de frascos	\$ 30,000	4
1 Horno esterilizador	\$ 36,000	3
1 Túnel estéril y llenado de ampollitas	\$ 80,000	3
2 Grabadoras de ampollitas	\$ 65,000	3
2 Bandejas de acondicionamiento	\$ 30,000	11
Engargoladora	\$ 48,000	2
1 Autoclave para esterilización	1 m ²	

La capacidad productiva requiere de muy variados estudios de análisis, existe bibliografía amplia y extensa sobre este tema, sin embargo, basta considerar que para establecer la capacidad de producción se debe pensar en términos generales y también para cada departamento.

1. Número de máquinas instaladas.
2. Las horas de trabajo continuo, que cada máquina puede ser operada, de acuerdo con las especificaciones o recomendaciones del fabricante.
3. El número de operarios y turnos que exige el funcionamiento continuo máximo, de las propias máquinas.
4. En su caso la cantidad de piezas producidas por hora en cada máquina.

Una capacidad de producción del 100% implica el aprovechamiento ininterrumpido de la máquina, con la necesaria vigilancia y operación humana, sin embargo, la capacidad teórica al 100% no debe utilizarse, ya que implica un desgaste sensible, a mediano plazo, tanto del equipo como del personal.

La capacidad normal debe fluctuar entre el 55% y el 85%, lo cual se establece como base de operación, según la industria de que se trate.

(Resgado, F.J., Tesis, 1989).

1.12 DIFERENTES METODOLOGIAS

(FUNDAMENTOS)

PROGRAMAS DE CONTROL AMBIENTAL

Al poner en marcha un programa de control ambiental es esencial validar los métodos de limpieza y al mismo tiempo el encargado de poner en servicio una nueva área aséptica, para demostrar que los procedimientos estándar de operación son efectivos durante el proceso de manufactura.

Esto no es un indicador de que el cuarto limpio reciba mayores cuidados y exámenes por parte de los inspectores del área. Si no es porque los datos de control ambiental, particularmente los datos de control microbiológico son un indicador total del diseño apropiado y del flujo de los trabajadores, la efectividad de los filtros HEPA, adiestramiento y disciplina de los trabajadores, prácticas adecuadas de vestido y la efectividad de la sanitización.

Un típico programa de monitoreo ambiental consiste de varios tipos de muestreo y de pruebas. Los cuales varían considerablemente de laboratorio a laboratorio y de operación a operación; Su objetivo principal es lograr clasificar las superficies, materiales, organismos, niveles de actividad que son muestreados etc.

En efecto, los métodos estándar microbiológicos no son definidos por la FDA; FDA 209D, para el monitoreo microbiológico o algún otro compendio. La importancia de estas pruebas es que se lleven a cabo periódicamente y que los datos que se obtengan sean objeto de un análisis extenso.

MONITOREO MICROBIOLÓGICO CUALITATIVO

Las cajas de sedimentación que contienen medio de cultivo sólido como la Soya Trypticaseína es el medio que se utiliza comúnmente sin embargo existen otros medios empleados en los que desarrollan hongos. Las cajas de sedimentación son quizá la forma más antigua que se ha utilizado para el muestreo microbiológico ambiental.

Estudios han demostrado que las cajas de sedimentación no son lo suficientemente sensibles para detectar niveles bajos de aire contaminado en cuartos clase 100. La exposición de las cajas por más de una hora han demostrado en los resultados que se reduce la recuperación de microorganismos debido a la deshidratación del medio de cultivo. Las cajas son expuestas en pares para permitir que la incubación sea en ambos ambientes y a la temperatura fisiológica.

MONITOREO DE SUPERFICIES

El monitoreo de superficies se lleva a cabo por frotación lo cual permite la detección y replica de los microorganismos. Existen varios tipos de frotadores de superficies los cuales han sido utilizados exitosamente incluyendo Alginato de calcio, Algodón o esponjas

circulares. Las cajas de contacto RODAC están diseñadas de tal forma que la superficie de agar pueda ser presionada directamente sobre la superficie que se va a muestrear.

El monitoreo de superficies críticas y no críticas. Las superficies críticas son aquellas que están en contacto con el contenedor. Las superficies no críticas incluyen paredes, pisos, y áreas de trabajo lejanas al lugar de llenado. Autoridades en el área hacen énfasis sobre la importancia del monitoreo microbiológico.

La mayor efectividad del monitoreo de superficies es actuar como un integrador del polvo cargado de microorganismos lo cual casi siempre es debatible. El monitoreo de superficies depende de la recuperación de los microorganismos viables de un ambiente difícil. Las bacterias vegetativas varían su resistencia a los agentes químicos, agentes limpiadores y de deshidratación.

El monitoreo de superficies críticas y no críticas es un componente esencial del monitoreo ambiental proporciona información concerniente al buen funcionamiento de los procedimientos de limpieza y del personal dentro del área aséptica.

Los procedimientos de frotación de superficies están lejos de ser perfectos en su habilidad para recuperar microorganismos de la superficie. Es recomendable que en cada prueba que se efectúe se recupere la capacidad del frotador seleccionado. El frotador o estropajo es humedecido usando algún tipo de diluyente y una plantilla para estandarizar el área muestreada. Deben considerarse los efectos de los desinfectantes residuales sobre la superficie muestreada.

Cajas rodac: Muestran un área de 25cm cuadrados. La selección del medio de cultivo es crítica con cajas RODAC y ambos la neutralización del desinfectante y la recuperación de microorganismos cultivos necesitan ser validados. Estas cajas dejarán pequeñas cantidades del medio de cultivo en el lugar de muestreo. Las cajas se deben de incubar de 3-5 días a temperatura fisiológica.

MONITOREO DEL PERSONAL

En un programa de control ambiental es esencial asegurar que en un proceso de manufactura aséptico se mantenga y opere a niveles de mayor limpieza. Mantener un adecuado control microbiológico en un cuarto convencional es una labor difícil.

Cada cuarto limpio tiene sistemas y procedimientos para controlar la contaminación causada por el personal. En los mejores diseños y operadores de cuarto limpio estos sistemas son imperfectos y poco duraderos, el no cumplir con el procedimiento o la pérdida de disciplina puede resultar en contaminación del producto.

La magnitud del problema puede entenderse cuando se estudia el enorme número de microbios asociados con la salud individual. Un cm cuadrado de piel contiene más de 1000 unidades formadoras de colonias de microorganismos viables. Los nasofaríngeos de los individuos normalmente sanos puede contener 5 organismos/cm² y la saliva de los adultos puede contener 6 organismos/6 ml.

Durante una actividad de trabajo forzada o moderada se estima que un organismo deja de diez a 6 organismos/hora. Estos datos indican que alguna rotura en el uniforme o guantes deja expuesta la piel lo cual afecta totalmente la esterilidad del cuarto limpio.

El monitoreo ambiental se efectúa sobre el uniforme de los trabajadores del cuarto limpio. El monitoreo se efectúa con frecuencia presionando los dedos en la caja de sedimentación que contiene el medio sólido de agar el cual debe ser validado para obtener la máxima recuperación. Agentes neutralizantes deben estar presentes para neutralizar los desinfectantes usados sobre los guantes. Los mejores muestreos que se llevan a cabo se toman inmediatamente después de terminar de vestirse. Es importante que el monitoreo del personal se efectúe en condiciones normales de trabajo.

MONITOREO DE PARTICULAS NO VIABLES

El monitoreo de partículas no viables se efectúa en condiciones normales de trabajo usando contadores de partículas electrónicos.

El muestreador contiene numerosas estaciones de muestreo conectadas a un módulo de control central. El contador de partículas bajo condiciones normales de trabajo no valoraría las partículas durante las operaciones de llenado porque el producto está asociado con cantidades inevitables de polvo. En este caso, el monitoreo de partículas se efectúa en ausencia de polvo con todo el personal, máquinas, etc.

El tamaño de partículas más común es de 0.5 a 5 micromicras. Para el buen funcionamiento del contador de partículas se requerirá de mantenimiento periódico y calibración.

LIMITES DE CONTROL AMBIENTAL

El límite de alerta es un punto en el que las unidades formadoras de colonias en una muestra o partículas contadas es más alto que lo normal, pero sin afectar el producto. Cuando el límite de acción es más alto que el límite de alerta se necesita hacer una investigación para determinar la causa de este excedente.

Los límites de acción y alerta se definen de acuerdo al uso y servicios como base de datos de análisis. Los resultados de cada monitoreo ambiental son revisados contra los límites de alerta establecidos.

Dependiendo de la severidad del problema una variedad de respuestas son posibles. Las medidas correctivas disponibles son numerosas: resanitación de superficies, volver a muestrear, en los lugares y en las superficies, readiestramiento del personal en las técnicas de vestido y examen de los sistemas de HVCA, componentes de los sistemas. El monitoreo es una labor intensiva y requiere de una revisión periódica de las operaciones y del personal. Un riguroso programa de control ambiental es esencial para asegurar un alto nivel de esterilidad.

MONITOREO MICROBIOLÓGICO CUANTITATIVO: Con frecuencia se utilizan métodos de muestreo cuantitativo del aire incluyendo muestreadores centrifugos tipo tamiz, y de contacto. Algunos de estos muestreadores hacen más adecuado el trabajo de muestreo de partículas en el área aséptica. Otros dispositivos deben ser empleados para el monitoreo microbiológico cuantitativo del aire.

Muestreadores centrifugos

Los reportes relacionados al funcionamiento de los muestreadores centrifugos es que tienden a producir altas cantidades por volumen de aire muestreado, mayores que los muestreadores tipo tamiz. Por varias razones la comparación directa de unidades formadoras de colonias por volumen de aire entre muestreadores centrifugos y otros tipos de muestreadores debe ser permitida.

Muestreadores tipo tamiz

Esta unidad utiliza una burbuja de aire a través de múltiples tamices estacionarios donde los microorganismos son depositados sobre un medio de cultivo sólido. Estas unidades muestrean un volumen de aire relativamente grande comúnmente 50-100 cm³/pie de aire reproducible y sin complicación.

Muestreadores de contacto

Los muestreadores tipo tamiz y de contacto pueden muestrear relativamente grandes volúmenes de aire. Los muestreadores de tipo contacto, tienen gran contenido de medio sólido sobre la mesa giratoria. Este tiene grandes ventajas sobre otras unidades ya que la mesa giratoria da vueltas a una velocidad constante en un periodo de tiempo. Tiempo en el que ocurre la contaminación.

(Akers. J., Agalloco, J., 1994)

CONTROL AMBIENTAL EN LA FABRICACION DE PRODUCTOS PARENTERALES

El control ambiental es muy importante en la fabricación de productos parenterales. Esto es una evidencia importante que establece una relación directa entre el nivel de control ambiental y la calidad final del producto. Los factores ambientales deben considerarse en cada una de las siguientes actividades:

- a) Facilidad de diseño y construcción.
- b) Diseño de equipo y construcción.
- c) Organización de la planta (flujo de materiales y personal).

Cada fase de la producción requiere de controles específicos ambientales, y conocimiento del producto.

La facilidad de producción se divide generalmente dentro de las siguientes áreas correspondientes a diferentes fases de la producción:

- Área para materiales de empaque y producto terminado.
- Área de lavado para la preparación de contenedores y accesorios.
- Área de preparación del medicamento para mezclado, preparación y filtración de ingredientes de medicamentos.
- Área de esterilización.
- Área de llenado.
- Área de empaque final.

Las normas existentes que definen las necesidades de control ambiental en algunas de las áreas descritas anteriormente, por ejemplo, "La propuesta de las GMP'S para grandes volúmenes" publicado por la FDA en el registro federal.

Otros grupos y asociaciones; como la Sociedad Suiza de Ingeniería en cuartos limpios, la Sociedad Americana para pruebas y materiales, los servicios generales de administración, han desarrollado sus propias normas.

Sin embargo estas normas no pueden ser usadas como estándar en la industria, los factores ambientales varían de proceso a proceso.

Esto aparece cuando los parámetros no son fijos en términos de factores ambientales que se aplican a la amplia variedad de procesos y aplicaciones relacionadas en la fabricación de drogas parenterales.

Recientes experiencias muestran que los parámetros definidos por las normas existentes no proporcionan un ambiente controlado en la producción.

Para determinar si un sistema de control ambiental es adecuado debe hacerse una evaluación. La cual depende del diseño desde el punto de vista del diseño, construcción y sistema de operación.

Idealmente las necesidades de cada disciplina deben ser satisfechas, pero los factores económicos tienen prioridad.

Un principio comúnmente aplicado en este caso es que cada disciplina debe evitar alguna desviación desde la operación óptima al efecto económico.

En términos generales esto puede ser aplicado siempre y cuando estos aspectos que son eliminados o restringidos no comprometan la calidad de fabricación del producto.

El sistema de control ambiental tiene dos componentes hardware y software. El componente del sistema se define como los sistemas mecánicos, eléctricos y dispositivos de funcionamiento de operaciones relacionados al sistema de control ambiental.

El componente software del sistema se define como los documentos que contienen la información sobre la operación, mantenimiento control y monitoreo del sistema de control de operación, mantenimiento, control y monitoreo del sistema ambiental.

La combinación de estos dos componentes necesarios para un sistema que proporciona calidad total al ambiente dentro de los rangos preestablecidos.

La única forma para un diseño apropiado y construcción de sistema hardware-software es para utilizar los consejos de aquellos que tienen un conocimiento intrínseco de los procesos de manufactura. Siempre que sea posible.

El hardware debe usarse para reducir la dependencia del software; ya que el funcionamiento del sistema software tiene variables que son monitoreo y control. El software tiene muchas variables, como el personal quién lo desarrolla y lo aplica.

TEMPERATURA Y HUMEDAD

Es necesario ofrecer un confortable ambiente de trabajo. Temperaturas entre el rango de 68-74°F (19-23°C) se consideran aceptables. Temperaturas bajas son seleccionadas como una práctica normal en ambientes de fabricación donde se utiliza ropa especial.

Calor, Ventilación, y sistemas de aire acondicionado son empleados para el control interno del ambiente de fabricación. Ciertas áreas de procesos de fabricación como aquellas donde se localizan las autoclaves túneles de esterilización y hornos, proporcionan grandes descargas de calor al sistema.

La poca estimación de estos artículos causa un inapropiado diseño del sistema que no solo causa incomodidad al personal sino también resulta en altos niveles de contaminación debido al incremento de la transpiración.

Control de humedad, en muchos casos es también una necesidad de comodidad. Los procesos de manufactura encontrados demandan niveles relativos.

Los niveles relativos de humedad están en el rango de 45-55% donde la necesidad de los procesos de manufactura pueden variar ampliamente. Algunos productos son fabricados en ambientes controlados con una humedad relativa en el rango de 15-30%.

Niveles normales de humedad relativa pueden obtenerse fácilmente con un sistema de aire acondicionado. Pueden utilizarse secadores de aire para mantener bajos los niveles normales de humedad.

La mayoría de los secadores de aire opera bajo los principios generales de absorción y uso de compuestos químicos para eliminar el agua.

Los cuales proporcionan un flujo continuo de aire seco para mantener un ambiente controlado por regeneración del desecante en una parte de la máquina y deshumidificar el aire en la otra parte.

Deben considerarse todas las fuentes de agua, como el personal, materiales, aire, áreas específicas que necesitan control de humedad, deben construirse barreras impermeabilizantes para asegurar la mínima entrada de agua.

PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA

Los parámetros para procedimientos de limpieza en el diseño de sistemas de control ambiental para la fabricación de productos parenterales.

Esta diseñado para prevenir y controlar la contaminación en etapas específicas durante el proceso de fabricación.

La contaminación puede definirse como la presencia de elementos indeseables en el proceso o producto.

Esta definición puede ejemplificarse de la siguiente manera:

No solo se debe considerar la naturaleza del material como contaminante sino también la cantidad de la materia lo cual se define como probable contaminación.

Ciertas cantidades de partículas de cualquier naturaleza pueden aceptarse dentro de un ambiente controlado en cantidades que no sobrepasen los límites establecidos.

En una operación de llenado aséptico la calidad del aire es aceptable siempre y cuando el número de partículas mayores o iguales a 0.5 micromicras no exceda los 100 pies cúbicos de aire.

Cuando definimos la contaminación es importante indicar el tipo, naturaleza y cantidad límite de cada contaminante.

FUENTES DE CONTAMINACION

- a. Personal
- b. Aire
- c. Equipo y materiales utilizados en los procesos de manufactura.

El personal como fuente de contaminación: El personal que opera en el área es la fuente de contaminación número uno. Un estudio presentado en un simposio por la NASA muestra un análisis típico de partículas en el cuarto limpio. Esto demuestra la relación entre el personal y los niveles de contaminación.

El estudio reportó que un grupo de cirujanos bajo los auspicios de la NASA desarrollo un patrón lleno de bacterias del cuerpo humano y concluyó que la contaminación bacteriana no viene de la misma piel sino de las glándulas sebáceas. La contaminación de las manos y piel es el tipo mas transitorio y puede ser eliminada por breves períodos de tiempo hasta las emisiones de la contaminación glandular.

Es importante implementar medidas que prevengan o disminuyan la contaminación causada por el personal, las cuales incluyen lo siguiente:

- a. Cuidadosa selección del personal que opera en el área crítica.
- b. Perspicacia audiovisual en adiestramiento del personal.
- c. Verificación rutinaria de los procesos de manufactura.
- d. Pruebas periódicas de readiestramiento y adiestramiento del personal.
- e. Supervisión constante de la actividad del personal.
- f. Selección apropiada de la ropa del cuarto limpio y técnicas de vestido apropiadas.

Todas estas medidas son importantes pero una que tiene especial interés es la selección apropiada de la ropa para el área estéril.

La ropa que se utiliza en el área estéril debe actuar como un filtro que lleve los contaminantes emitidos por el personal hacia afuera y son transferidos al producto.

Al mismo tiempo este vestido debe permitir que la transpiración se evapore.

Vestidos hechos de fibras largas (como fibras sintéticas) se recomiendan para usar en el cuarto limpio. Fibras cortas de animal o de origen vegetal (como lana o algodón) pueden facilitar la libertad de las partículas contaminantes, que son la fuente potencial de contaminación.

La vida útil del vestido se estima en el rango de uso de 6 meses. La talla del vestido es importante para asegurar la comodidad y uso apropiado durante la operación. Tamaño incorrecto del vestido deja partes del cuerpo expuestas al medio ambiente y de esta forma incrementa el riesgo de contaminación.

AIRE COMO FUENTE DE CONTAMINACION

La segunda fuente de contaminación es generalmente el aire introducido dentro del ambiente controlado. Los contaminantes en el aire se dividen en dos grupos:

- Aquellos que se encuentran en la fase sólida; como grasas de todos tipos, minerales, metales, fibras, materiales sintéticos, todos los materiales biológicos (por ejemplo células de la piel, cabellos y bacterias) y vapores de oxidación de metales.

- Aquellos que se encuentran en fase líquida; puede incluir sprays de todas clases, vapores condensados y vapores químicos.

Todas estas partículas son clasificadas en viables y no viables.

CONTROL DE LA CONTAMINACION DEL AIRE

Para prevenir la contaminación por partículas acareadas por el aire que penetran al ambiente aséptico, todos los suministros de aire deben ser filtrados, el nivel y tipo de filtración depende de los niveles de limpieza requeridos.

El monitoreo ambiental; es la evaluación que se realiza periódicamente en el área estéril del laboratorio de Tecnología Farmacéutica y tiene por objeto verificar las condiciones ambientales bajo las cuales se esta laborando.

Estas determinaciones nos permiten verificar el funcionamiento de los filtros HEPA; la eficiencia del procedimiento de limpieza, la sanitización y el seguimiento de las B.P.M.

Muchas de las preguntas de la industria farmacéutica acerca del proceso aséptico de productos estériles fue aclarada en la publicación de las normas de productos estériles fabricados por proceso aséptico.

La publicación se dio a conocer en 1983 y terminada en junio de 1987, en el centro biológico de las drogas, llamado ahora Centro de Evaluación e Investigación de drogas y Centro de Evaluación e Investigación Biológica; y la oficina de normas y negocios de la administración de drogas y alimentos.

Lo cual proporciona una norma de acuerdo a los actuales reglamentos de las buenas prácticas de manufactura (CGMP). Las normas son mantenidas por división de fabricación y calidad del producto. Varias partes de las normas establecen una base para prácticas del personal y funcionamiento apropiado para proceso aséptico.

Debe hacerse notar que los reglamentos de la Buenas Prácticas de Manufactura incluyen necesariamente calificaciones del personal, responsabilidades y adiestramiento.

Por ejemplo se espera que el personal tenga buenos hábitos de limpieza y salud en la aplicación de las buenas prácticas de los procesos de sanitización, que el personal este capacitado para conocer las condiciones de salud que tengan efectos nocivos para los productos; el personal con lesiones o heridas aparentes no debe estar en contacto directo con los productos tales como: contenedores o envases, tapones, componentes y materiales de proceso. En el proceso aséptico se hace todo lo posible por cuidar la esterilidad de los artículos o material estéril.

Una operación de llenado aséptico de productos estériles (por ejemplo, ampulas, soluciones esterilizadas, por un proceso de filtración validado), contenedores estériles, tapones, cambiadores estériles y aparatos de llenado, tienen lugar en ambiente de calidad extrema.

Las operaciones asépticas generalmente incluyen un mínimo de llenado y sellado de contenedores. Deben incluir productos de liofilización, y volúmenes farmacéuticos estériles, cristalización secado y mezclado.

Sin embargo estas operaciones de llenado que se llevan a cabo en el área de proceso aséptico (Cuarto Limpio) los contaminantes son introducidos durante el llenado-sellado y otras operaciones.

Sin embargo cuando el producto es sellado después de la etapa de esterilización, ningún microbio puede entrar al contenedor, durante el proceso aséptico en la etapa de fabricación. Los microorganismos no podrán ser destruidos después del proceso de fabricación.

CAPITULO II

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

Las buenas prácticas de manufactura y la regulación sanitaria en nuestro país así como en todo el mundo, exigen asegurar la calidad de las instalaciones, la capacitación del personal y el control ambiental del área aséptica antes de iniciar las operaciones que en ella se realicen. Por lo cual se requiere de programas adecuados de limpieza y sanitización que aseguren la calidad microbiológica de los productos que ahí se elaboran.

Por tal motivo se desarrolló un programa de rotación, de agentes sanitizantes y una metodología específica de aplicación que considero parámetros como tiempo de exposición, concentración, etc. para así mantener bajo control los niveles de contaminación microbiana.

Los resultados que se obtuvieron de este estudio fueron analizados, difundidos y se les dió seguimiento.

Se mantienen registros de todas las evaluaciones, mismos que están al alcance de todo el personal que ingrese al área aséptica.

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar una metodología de sanitización y evaluación ambiental del área aséptica.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Optimizar la metodología de sanitización del área aséptica en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- Asegurar la calidad microbiológica de los medicamentos que se elaboran en el área aséptica.
- Mostrar a los alumnos que cursan Tecnología Farmacéutica II, la metodología a seguir al realizar la sanitización y el monitoreo ambiental del área aséptica.

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

Elaboración de procedimientos estandar de operación.

- 3.1. Reglamento interno del área aséptica.
- 3.2. Preparación y conservación de agentes sanitizantes.
- 3.3. Sanitización de material termosensible.
- 3.4. Programa y rotación de agentes sanitizantes.
- 3.5. Técnica de vestido del área aséptica.
- 3.6. Preparación de uniformes para el área aséptica.
- 3.7. Evaluación microbiológica del área aséptica.
- 3.8. Evaluación física del área aséptica (partículas no viables)
- 3.9. Limpieza y sanitización del área aséptica.
- 3.10. Preparación de Material para monitoreo Ambiental (microbiológico)
- 3.11. Determinación de patrones de flujo y puntos de muestreo para cada parámetro.

REGLAMENTO INTERNO DEL AREA ASEPTICA

OBJETIVO: Dar a conocer a todas las personas que ingresen al área aséptica los lineamientos a seguir con lo cual se logrará el mejor funcionamiento del área aséptica.

INTRODUCCION: Es de gran importancia en nuestros días que el alumnado tenga conocimiento de lo que es un área aséptica y lo conveniente que es mantener bajo control el desarrollo de microorganismos que afectan el proceso de manufactura y finalmente el producto.

El presente reglamento se ha dividido en dos secciones:

- * Reglas generales
- * Practicas Adecuadas de Manufactura.

REGLAS GENERALES:

1. En el área aséptica se debe evitar hablar.
2. Están estrictamente prohibidas las bromas y juegos.
3. Verificar antes y después de la realización de la práctica, el orden y la limpieza del área estéril.
4. No permitir la entrada de cualquier persona al área aséptica.
5. La persona que ingrese al área aséptica debe portar uniforme estéril en buen estado.
6. La persona que ingresa al área aséptica no debe portar maquillaje y artículos de joyería.
7. No introducir objetos ajenos al área aséptica.
8. No introducir alimentos, bebidas o golosinas.
9. No introducir radios o grabadoras.
10. Identificar el área.
11. Registrar oportunamente en las bitácoras del área y equipos, así como en los procedimientos de manufactura y acondicionamiento.
12. Las puertas deben permanecer cerradas.
13. Esta estrictamente prohibido fumar.

PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA

La persona que ingresa al área aséptica deberá encontrarse en buenas condiciones de salud.

- El personal femenino no debe presentarse durante el periodo menstrual.
- No debe tener ninguna herida por pequeña que esta sea.
- El uniforme deberá estar en buenas condiciones; sin roturas que dejen descubierta la piel.

Elaborado por: María Perfecto Ríos

Revisado por: Profa. Ma. del Socorro Alpizar Ramos.
Profr. Joaquín Pérez Ruelas.

Vigente desde noviembre 1995.

Próxima revisión noviembre de 1996.

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION Y CONSERVACION DE AGENTES SANITIZANTES			INYECTABLES
			TFI- F003 Pag. 1 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1995
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

Objetivo: Establecer los pasos a seguir para la preparación de los agentes sanitizantes.

Alcance: Este procedimiento debe ser conocido por todo el personal que ingrese al área aséptica y trabaje en la misma.

Políticas: - Es responsabilidad del personal (alumnos, tesistas, profesores y administrativos), asignado a la limpieza y sanitización del área aséptica, el seguir lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor que superviza la limpieza y la sanitización, verificar que se de seguimiento a lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del Coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Material y equipo:

- Uniforme completo o bata, goggles, guantes de hule látex y cofia limpia.
- 10 frascos de vidrio ámbar polietileno de 3 a 5 litros estériles.
- Un vaso de precipitados de 4000 ml.
- Agua destilada.
- Equipo de filtración millipore estéril.

Procedimiento:

1. La preparación de los agentes sanitizantes se hace de acuerdo Peo (TF1-F003).
2. Evitar que los sanitizantes lleguen a los ojos y a la piel.

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION Y CONSERVACION DE AGENTES SANITIZANTES			INYECTABLES
			TFI- F003 Pag. 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1995
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

3. El frasco donde se deposita la solución preparada del agente sanitizante debe estar etiquetado y llevar la siguiente información:
 - Fecha de preparación.
 - Nombre del sanitizante.
 - Concentración.
 - Capacidad del frasco.
 - Fecha de caducidad.
 - Nombre de quién preparó los agentes sanitizantes.

4. Los agentes sanitizantes se deben almacenar en el área de preparación de soluciones, la cual se encuentra cerca del área aséptica, para facilitar su manejo cuando vayan a ser utilizados; además se debe procurar que estén bien cerrados, para evitar escurrimientos que puedan provocar accidentes.

DISTRIBUCION DE AGENTES SANITIZANTES			
SEMANA No. 1	TIPO DE SANITIZANTE	NOMBRE	CONCENTRACION
1	SECUNDARIO	Ussan 50 (sal cuaternaria de aminio)	1/50
		Germigen G-B	10%
		Hipoclorito de Sodio	3%
2	SECUNDARIO	Divacfil (fenol)	10%
		Hipoclorito de Sodio	30%
		Ussan 50 (sal cuaternaria de amonio)	1/50

Tecnología Farmacéutica

SANITIZACION DE MATERIAL TERMOSENSIBLE			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- F002	Pag. 1 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: OCTUBRE 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Indicar los pasos a seguir durante la sanitización del material termosensible en el área aséptica.

Alcance: Este procedimiento debe ser conocido por todo el personal que ingrese en el área aséptica.

Políticas: - Es responsabilidad del personal asignado a la sanitización del material termosensible, el seguir cuidadosamente las indicaciones que se describen en este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor del grupo el verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

- Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Seguridad: El personal involucrado en la operación que describe este procedimiento debe portar bata blanca, limpia, en buen estado; cofia, cubrebocas, guantes de hule latex y zapatos cerrados antiderrapantes.

Material Requerido:

- Jabón líquido
- Agua destilada
- Etanol al 75%
- Fibra suave
- Esponjas sintéticas en buen estado (Espontel)
- Agua potable
- Papel aluminio

Definición: Material Termosensible. Es todo aquel que debido a sus características físicas no puede ser sometido a altas temperaturas: autoclave (121°C, 1.5 Kg/cm², 20 minutos); Horno (calor seco, temperatura mínima 180°C).

Procedimiento:

1. Identificar el área de trabajo.

Tecnología Farmacéutica

SANITIZACION DE MATERIAL TERMOSENSIBLE			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- F002	Pag. 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor:	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

2. Verificar el orden y la limpieza del área de trabajo.

3. Frotar suavemente el material que ingrese al área aséptica con ayuda de la fibra suave y solución jabonosa; hasta obtener una superficie libre de cualquier contaminante. Verificar que no presenten depositos de impurezas en los lugares de difícil acceso.

4. Enjuagar el material con agua potable hasta eliminar todo resto de jabón. Dejar escurrir el material sobre una esponja limpia.

5. Sumergir el material limpio en un recipiente que contenga agua destilada.

6. Transcurridos 5 minutos. Sacar el material del recipiente que contiene agua destilada.

7. Dejar escurrir el material sobre una esponja limpia, enseguida sumergirlo en un recipiente que contenga etanol al 75%, donde permanecerá durante 10 minutos.

8. Transcurridos los 10 minutos. Remover el material del recipiente con etanol y colocar el material sobre un trozo de papel aluminio limpio, previamente sanitizado. Hacer un aquete de tal forma que quede bien cerrado.

9. Transportar el material al área aséptica; colocarlo sobre una superficie previamente sanitizante.

10. Abrir el paquete bajo flujo de aire laminar.

Frecuencia: Cada vez que ingrese material termosensible al área aséptica deberá registrarse.

Documentación: Se deberá llevar un estricto registro de todo el material que ingrese al área. En el se anotará una breve descripción del mismo; el nombre del personal que lo preparó y la fecha.

Tecnología Farmacéutica

ROTACION DE AGENTES SANITIZANTES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- 003	Pag. 1 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Establecer el procedimiento que indique los pasos a seguir durante la rotación y ciclado de los diferentes agentes sanitizantes utilizados en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Alcance: Este procedimiento involucra a todo el personal Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Políticas: - Es responsabilidad del personal que realice prácticas en el área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el seguir lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor encargado del grupo; el verificar el seguimiento a lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del Coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Seguridad: Todo el personal que este involucrado en la preparación y rotación de agentes sanitizantes deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cofia, cubrebocas, guantes de hule látex en buen estado, lentes de seguridad o goggles y zapatos cerrados con suela antiderrapante.

Equipo y Materiales:

- Portafiltro Millipore (estéril).
- Membranas de celulosa de 0.22 micras (estériles).
- Accesorios del equipo de filtración.
- Tanque de presión de 5 litros.
- Garrafones de plástico de 3.5 litros de capacidad.

SEMANA	TIPO DE SANITIZANTE	NOMBRE DEL SANITIZANTE	CONCENTRACION	CANTIDAD
1	primario	Hipoclorito de sodio	3%	50 litros
1	para tapetes	Fenol	660 ml/20 lts. de agua	10 litros

Tecnología Farmacéutica

ROTACION DE AGENTES SANITIZANTES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- 003	Pag. 1 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Se denomina agente sanitizante primario aquel que se prepara semanalmente y por tanto no es cambiado ni ciclado; sino que permanece constante.

SEMANA No.	TIPO DE SANITIZANTE	NOMBRE DEL SANITIZANTE	CONCENTRACION	CANTIDAD
1	secundario	DIVACFIL	10%	50 litros
2	secundario	USSAN 50	10%	50 litros
3	secundario	GERMIGEN	10%	50 litros

Agente sanitizante secundario, es aquel que se aplica de acuerdo al programa de rotación de agentes sanitizantes.

- 1.1 Iniciar el programa de rotación de sanitizantes con el sanitizante de la semana No. 1, continuar con el No. 2 y 3.
- 1.2 Al finalizar el ciclado, reiniciar el programa partiendo de la semana No. 1.
- 1.3 El orden secuencial de aplicación de los sanitizantes; no se verá afectado por paros programados o repentinos del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.
- 1.4 Si la suspensión de actividades son mayores de una semana; se continuará con el sanitizante siguiente al último empleado.
- 1.5 Anotar el registro de limpieza y sanitización del área aséptica; la fecha, el sanitizante (s) empleado (s), el nombre de la persona que lo aplico y el Vo.Bo. del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

2 Sanitizantes para manos.

Durante las diferentes operaciones que se realizan en el área y la fabricación; es necesario sanitizar periódicamente las manos; para lo cual se encuentran colocados en cada una de las secciones aspersoras con sanitizante. Estos se rotan en base al orden que se presenta a continuación.

Tecnología Farmacéutica

ROTACION DE AGENTES SANITIZANTES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- 003	Pag. 3 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

SEMANA No.	TIPO DE SANITIZANTE	NOMBRE DEL SANITIZANTE	CONCENTRACION	CANTIDAD
1	secundario	ETANOL	75%	4.0 litros
2	secundario	ISOPROPANOL	75%	4.0 litros

El ciclado de estos sanitizantes, involucra que cada semana se cambie de agente sanitizante; iniciándose el ciclo cada 15 días.

Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES
			Peo. : TFI- H001
			Pag. 1 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

Objetivo: Establecer el procedimiento que indique los pasos a seguir durante la técnica de vestido para el acceso al área aséptica, del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Alcance: Este procedimiento debe ser conocido por todo el personal que ingrese al área.

Políticas: - Es responsabilidad del personal que ingrese al área, el seguir lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor que este al frente del grupo, el verificar se de seguimiento a lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Material Requerido:

- Uniformes estériles completos en buen estado.
- Guantes de cirujano estériles.
- Aspersor manual con sanitizante para manos (Ref. Peo. rotación de Agentes Sanitizantes).
- Cepillos para la limpieza de manos, antebrazos y uñas.
- Tapete con esponja y sanitizante.

Procedimiento:

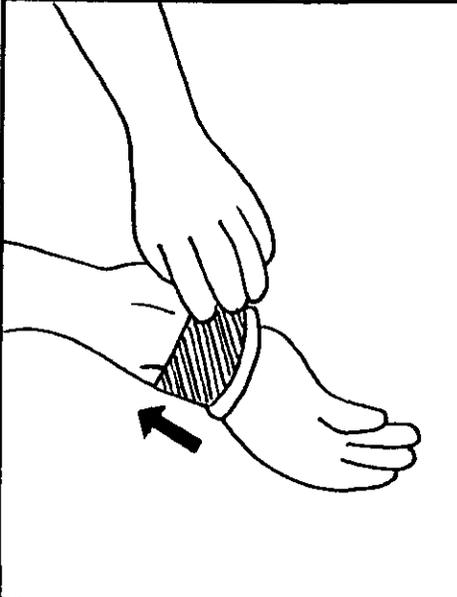
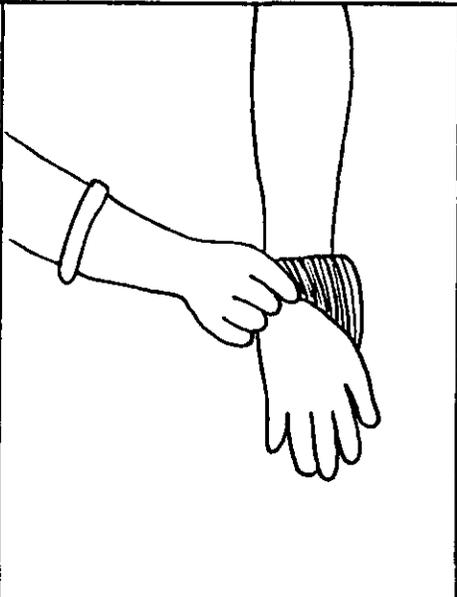
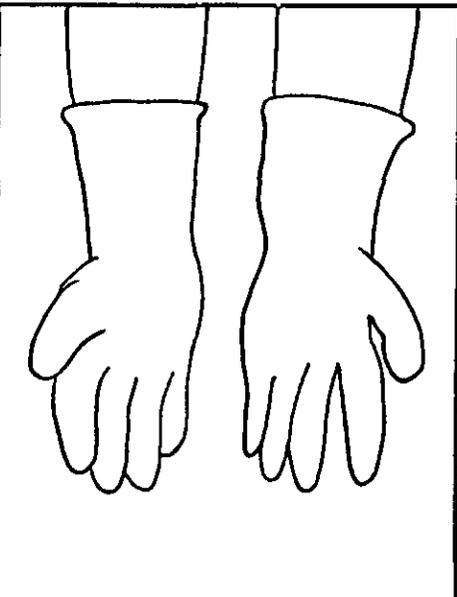
Pasos previos al ingresar al área aséptica.

1. Aflojarse la ropa y zapatos.
2. Lavar con agua y jabón las manos y antebrazos, teniendo cuidado de cepillar las uñas.

Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 2 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

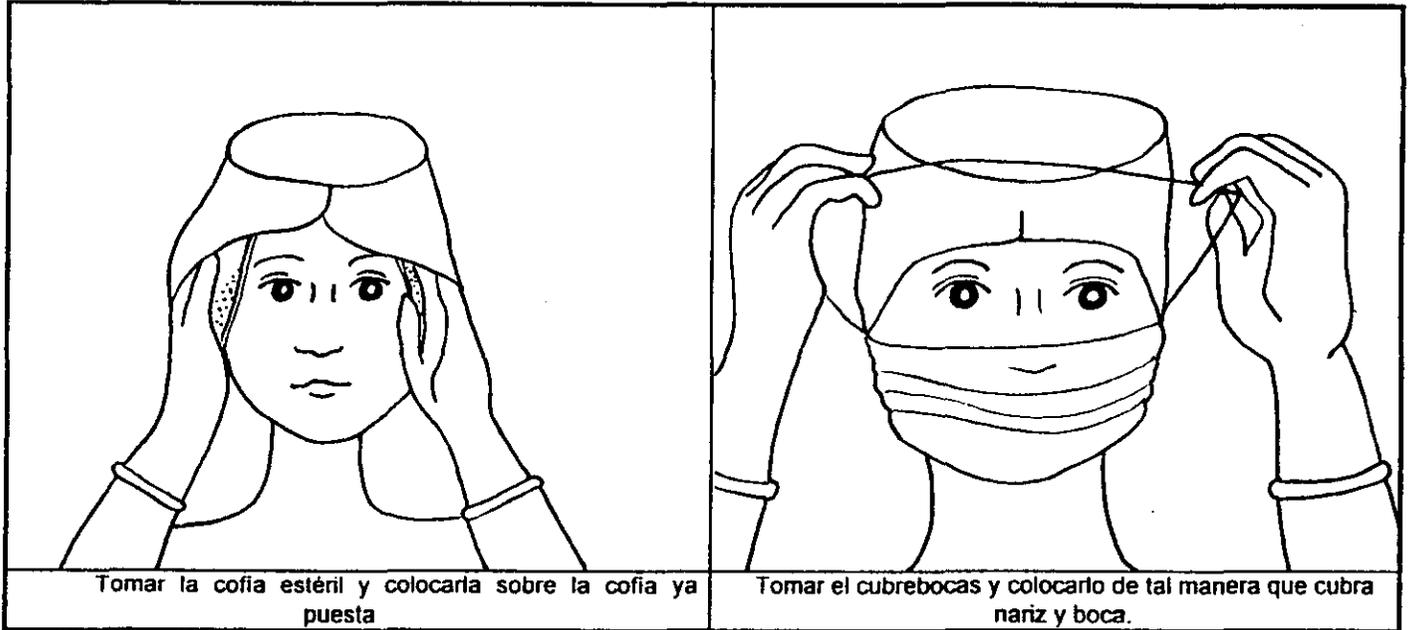
3. Enjuagar y secar perfectamente manos y antebrazos.
4. Abrir la puerta de la exclusiva utilizando únicamente el dedo meñique y la parte lateral de la mano derecha.
5. Cerrar la puerta, evitando tocar al máximo la misma.
6. Despojarse de los zapatos sin tocarlos, colocarlos en el recipiente que se encuentra a un lado de la puerta.
7. A continuación seguir la técnica que se describe en los siguientes dibujos.

		
Colocar los guantes tomándolos de la parte interna del dobléz e introducir lentamente las manos y colocarlos hasta el dobléz de protección.	Desdoblar completamente los guantes.	Verificar que estén puestos los guantes estériles antes de tomar el uniforme estéril.

NOTA. Recuerde que sus movimientos deben ser suaves y evitar tocar en todo momento las paredes.

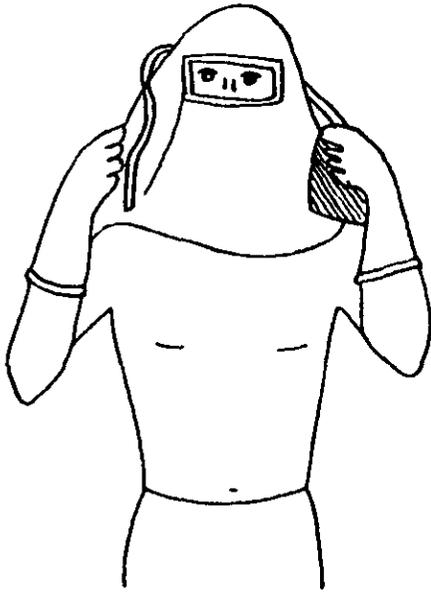
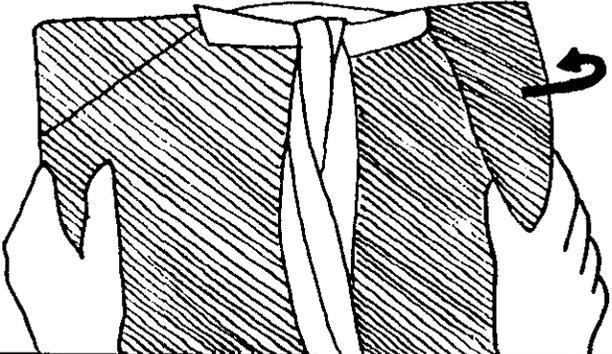
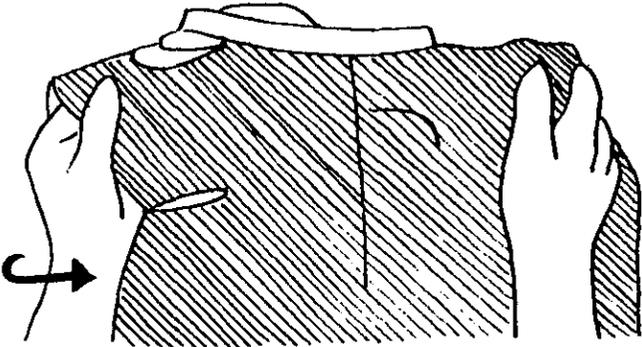
Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 3 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	



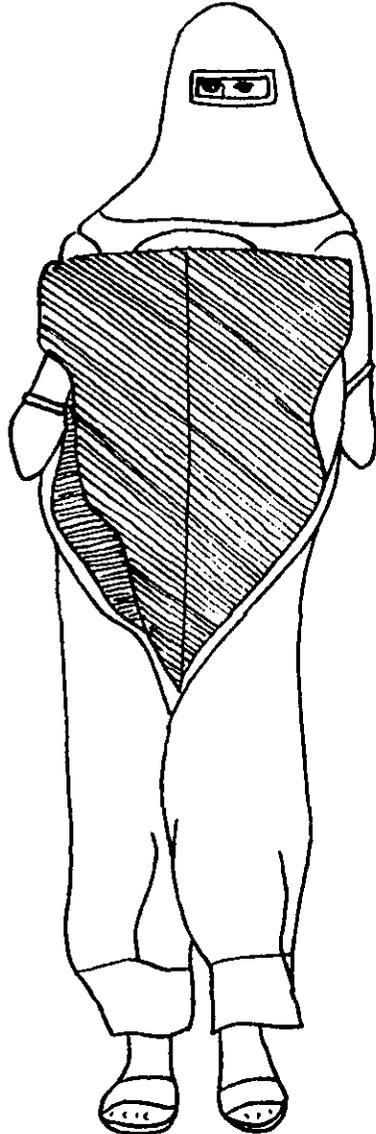
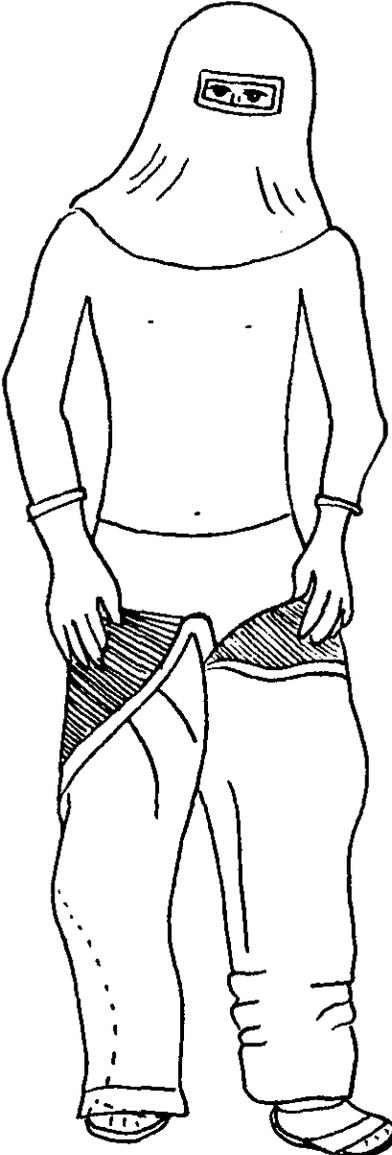
Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 4 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

	
	<p>Sacar el uniforme tomándolo por la parte interna</p>
<p>Verificar que este bien colocada y sujetarla con los listones hacia la parte trasera de la cabeza</p>	
	<p>Colocar las manos entre los dobleces de la parte interna y comenzar a desdoblarlo</p>

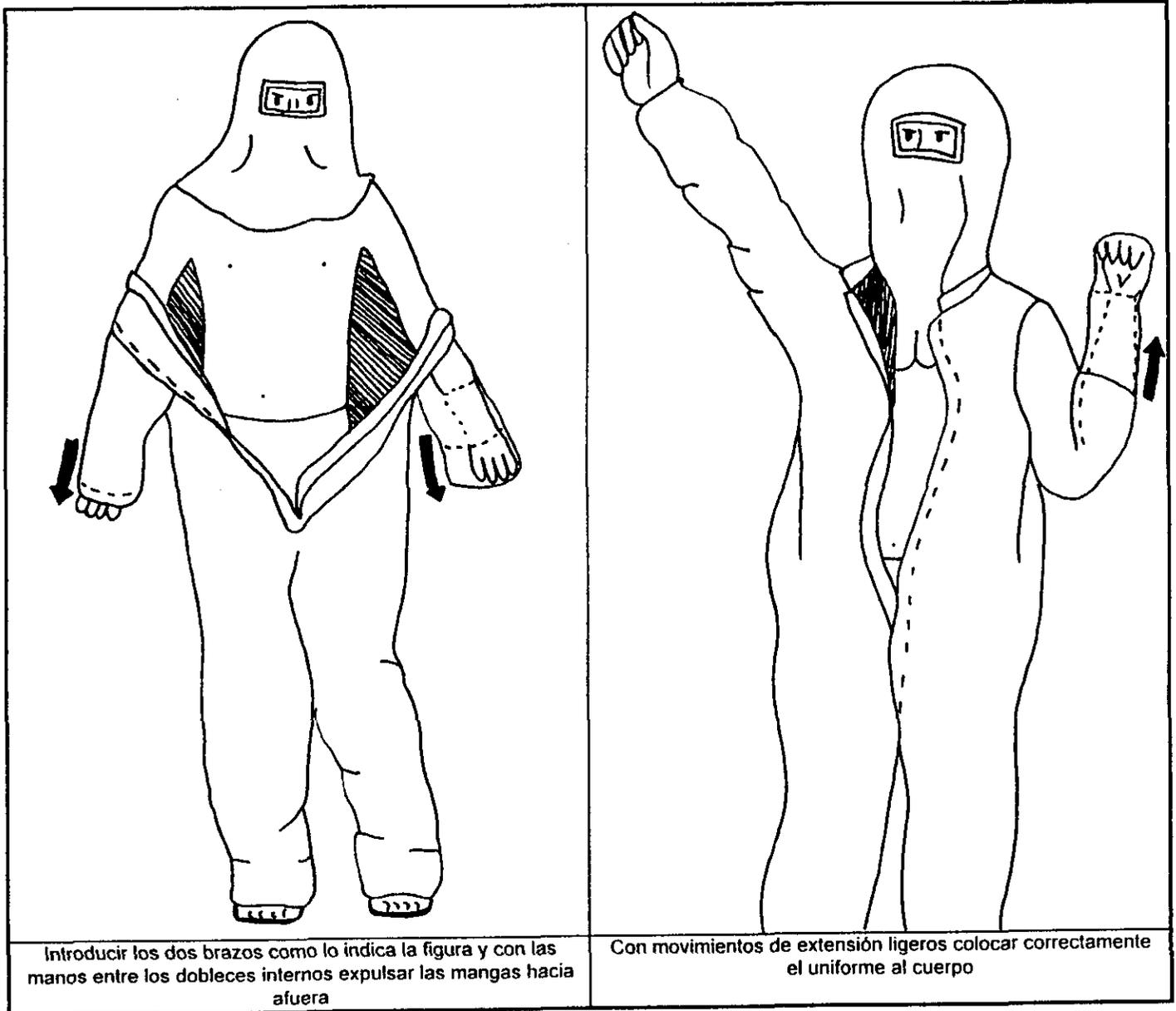
Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 5 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PÉRFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

	
Cuidar que al desdoblarlo completamente no arrastre en el piso	Introducir la pierna de manera que con el pie se impulse el doblez interno hacia afuera. Repetirlo con el otro pie

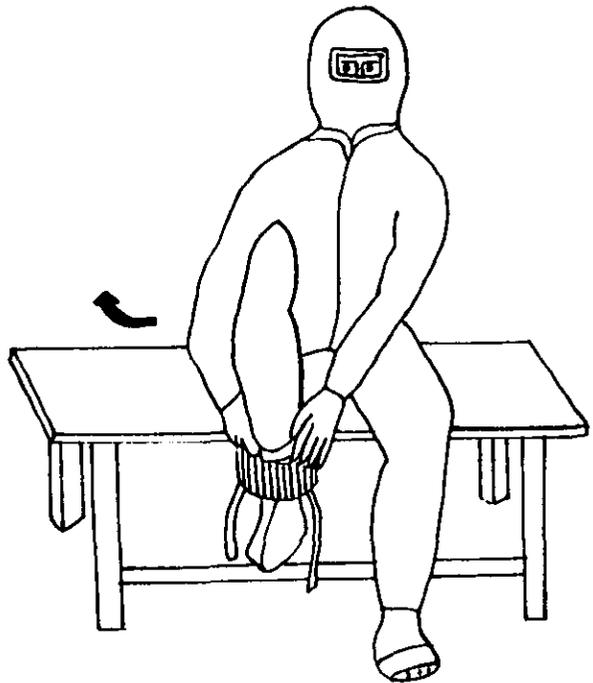
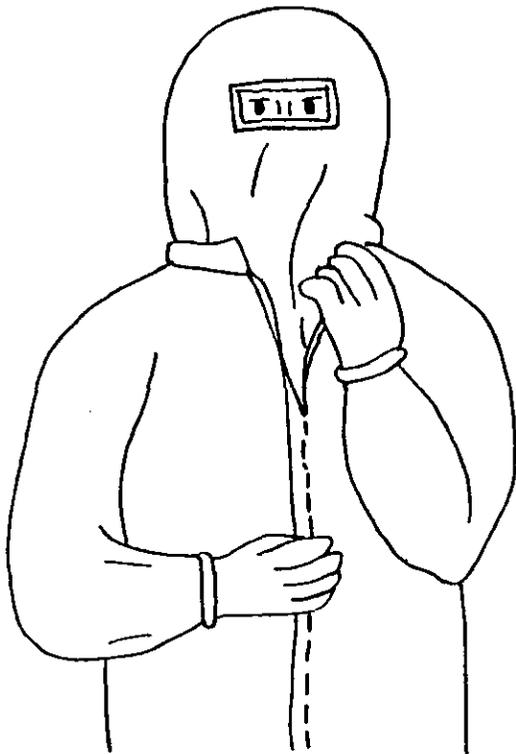
Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 6 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	



Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 7 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

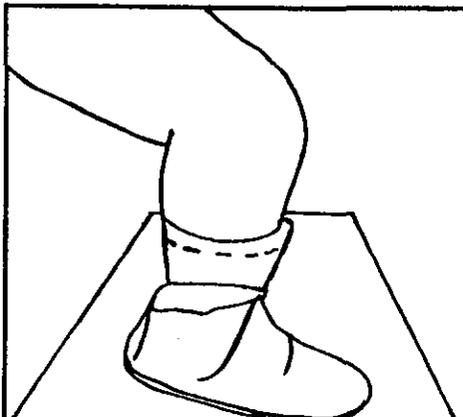
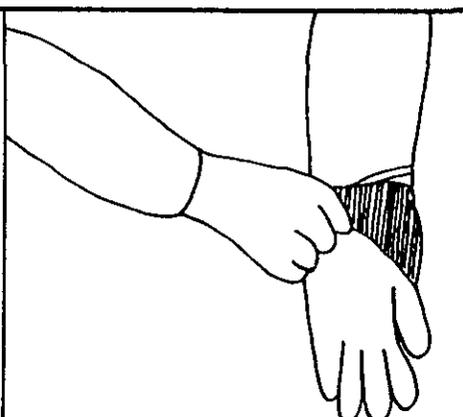
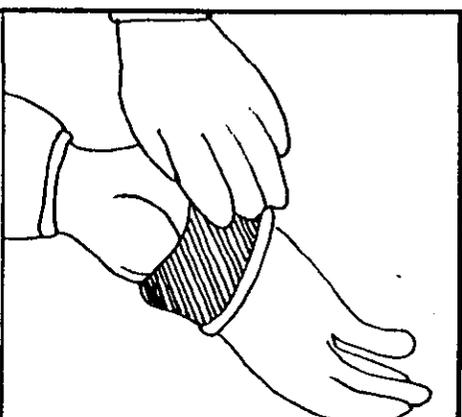


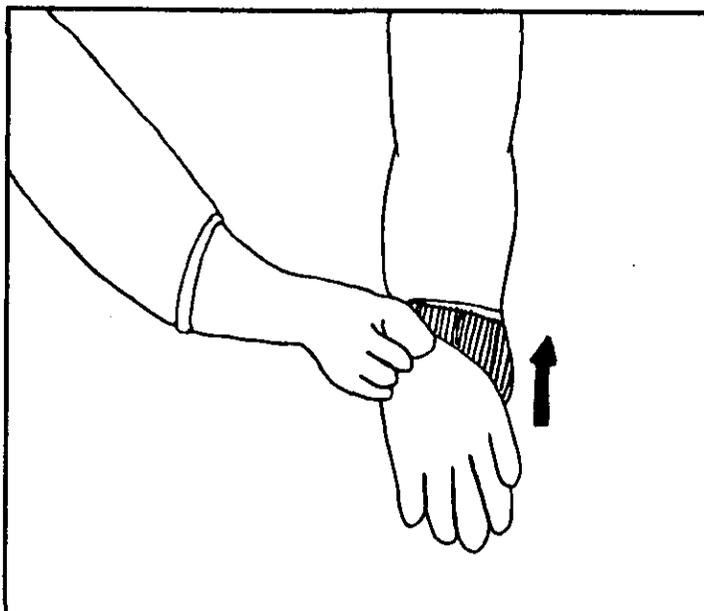
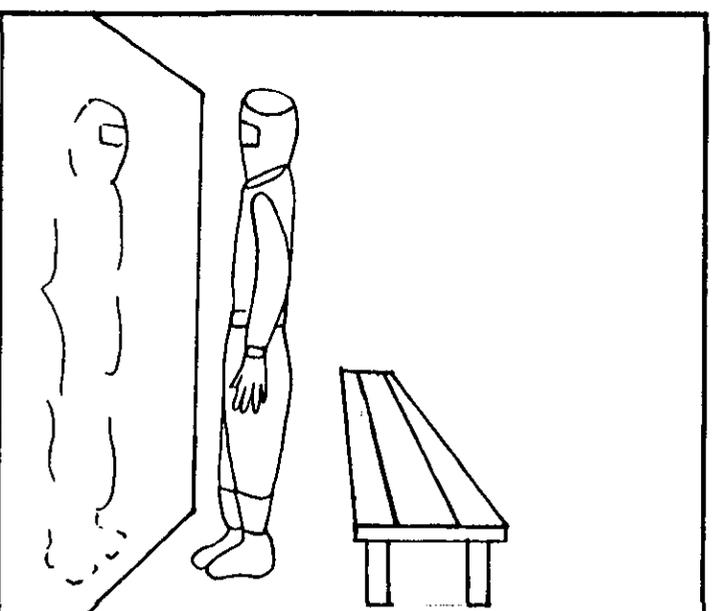
Verificar que no haya quedado afuera la escafandra y cerrar el uniforme mediante la cinta de contacto

Tomar los zapatos por la parte interna, desdoblarlos e introducir el pie en ellos

Tecnología Farmacéutica

TECNICA DE VESTIDO			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- H001	Pag. 8 de 8
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: NOVIEMBRE, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

		
<p>Extender la parte superior del zapatón y asegurarlo con las cintas. Colocar el pie con el zapatón del otro lado de la banca</p>	<p>Quitar guantes iniciales</p>	<p>Colocar los segundos guantes tamándolos de la parte interna del doblez e introducir lentamente las manos y colocarlos hasta el doblez de protección</p>

	
<p>Desdoblar los guantes de manera que cubran las mangas del uniforme</p>	<p>Colocarse frente al espejo y verificar que la vestimenta esté correstamente colocada</p>

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE UNIFORMES PARA EL AREA ASEPTICA			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- X001	Pag. 1 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MAYO, 1995	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Establecer la metodología a seguir al preparar los uniformes empleados en el área aséptica.

Alcance: Este procedimiento debe ser conocido por los alumnos, tesisistas, prestadores de servicio social, profesores y administrativos que están involucrados en la operación del área aséptica.

Política: -Es responsabilidad de la persona asignada a la preparación de uniformes para el área aséptica el seguir las indicaciones que se describen en este procedimiento.

- Es responsabilidad de los profesores asignados al Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, el verificar que se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

- Es responsabilidad del Coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Seguridad: La persona asignada a la preparación de los uniformes para el área aséptica deberá portar bata blanca limpia en buen estado, cofia, cubrebocas y zapatos cerrados con suela antiderrapante.

Equipo y Materiales:

- Papel glasine.
- Masking-tape.
- Cinta testigo.
- Autoclave.
- Charola de acero inoxidable.
- Uniformes.
- Esponjas limpias.
- Aspesor con etanol al 75%.

Procedimiento:

1. Identificar el cubículo asignado.
2. Verificar el orden y limpieza del cubículo asignado.
3. Sanitizar la mesa de trabajo con una esponja impregnada con etanol al 75%.

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE UNIFORMES PARA EL AREA ASEPTICA			INYECTABLES
			Peo. : TFI- X001 Pag. 2 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MAYO, 1995
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

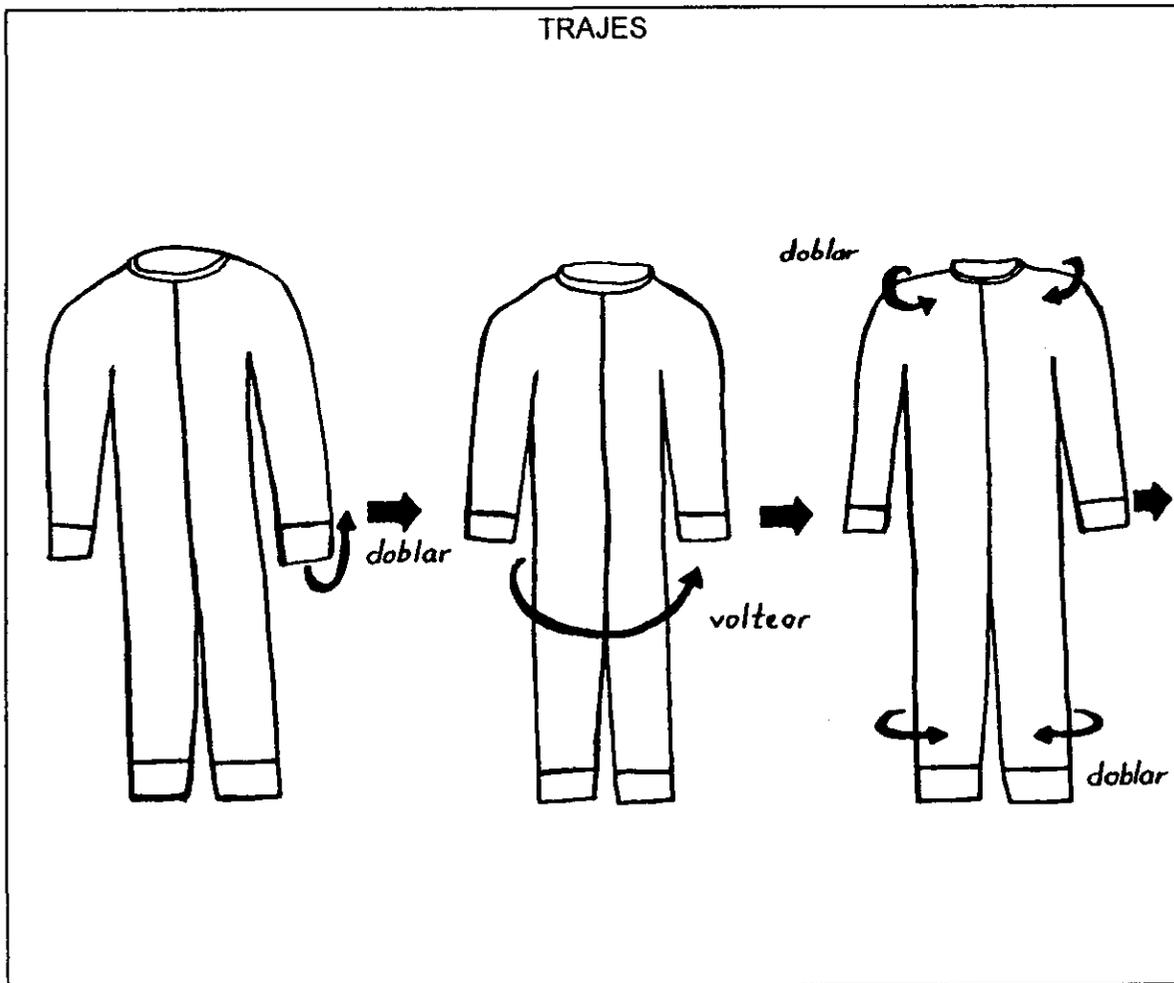
4. ~~Ext~~ender el overol de la mesa y revisar que este en buenas condiciones, limpio sin rasgaduras o broches en mal estado. De igual forma revisar la escafandra y los zapatones.
5. ~~Re~~visar el buen funcionamiento de los cierres, abriendo y cerrándolos.
6. ~~Ha~~cer un dobléz hacia afuera y hacia el exterior del traje en mangas y tobillos. (Ref. Anexo 1, Fig. 1).
7. ~~Vol~~tear el overol, con el cierre hacia abajo y doblar los brazos y piernas hacia el centro del traje. (Ref. Anexo 1, Fig. 2).
8. ~~Do~~blar en tres secciones el overol, comenzando en los tobillos y finalizando en el pecho del traje. (Ref. Anexo 1 Fig. 3).
9. ~~Vol~~tear el traje una vez doblado, quedando el cierre hacia arriba.
10. ~~Ab~~rir la parte del cierre que queda en él al doblar, y voltear de solapas hacia adentro el overol, de tal forma que el interior del traje sea el que se encuentre en contacto con la envoltura. (Ref. Anexo 1 Fig. 4).
11. ~~Co~~locar en el cuello del traje un cubrebocas.
12. ~~Ac~~comodar el overol doblando en un extremo de la mesa.
13. ~~Do~~blar el resto de los uniformes de la misma forma.
14. ~~Pro~~seguir con las escafandras colocando la parte interna hacia afuera, y doblando por la ~~mitad~~. (Ref. Anexo 1 Fig. 5).
15. ~~Posteriormente~~ doblar las botas volteando la parte superior hacia la base de la planta. (Ref. Anexo 1, Fig. 6).
16. ~~Ha~~cer cortes de papel glasine de aproximadamente 60 cm. x 50 cm.
17. ~~Co~~locar sobre cada pliego de papel el orden que se menciona a continuación: 1 par de zapatones, el uniforme y la escafandra.
18. ~~Cu~~brirlos totalmente con el papel y pegar las uniones con masking-tape.
19. ~~Co~~locar en cada uniforme un testigo de esterilización.
20. ~~Am~~etar a cada uno de los paquetes los siguientes datos.

- Fecha de preparación:
- Hora de esterilización:
- Talla:

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE UNIFORMES PARA EL AREA ASEPTICA			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- X001	Pag. 3 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MAYO, 1995	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

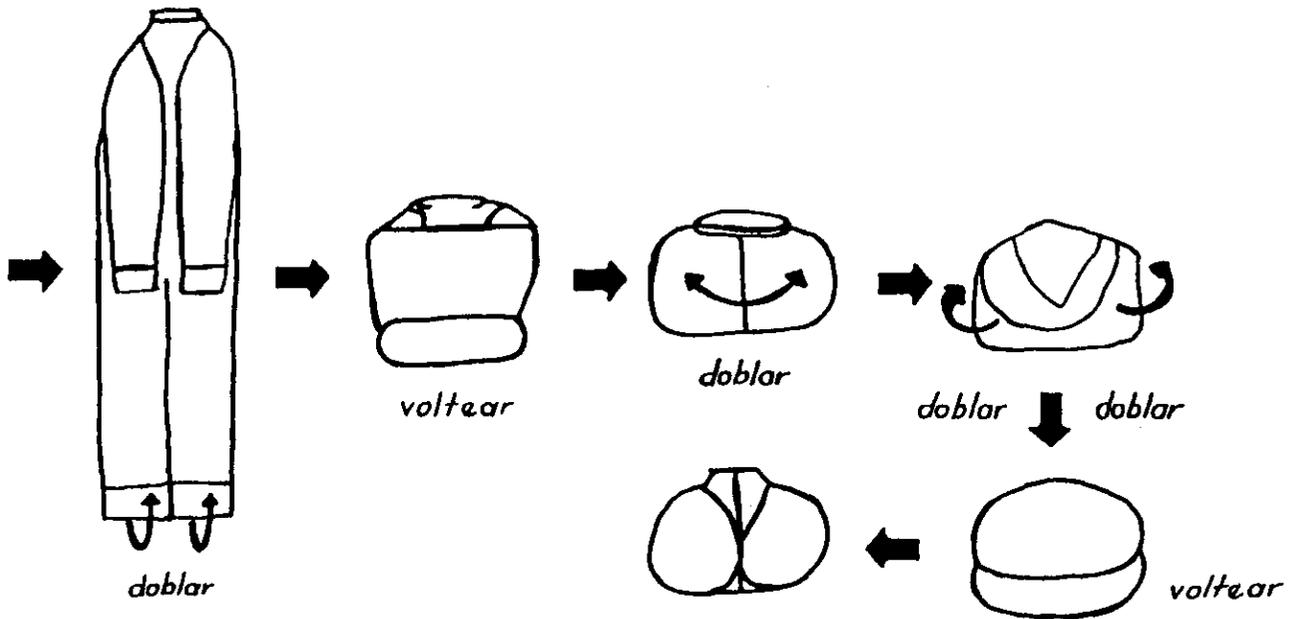
21. Colocar los uniformes en la cesta del autoclave.
22. Esterilizar en el autoclave a 121°C por 20 minutos según el Peo.: operación del autoclave vertical.
23. Una vez esterilizados; colocar los uniformes en el cuarto de vestido.
24. Los uniformes sólo podrán utilizarse durante las 24 horas siguientes a su esterilización.



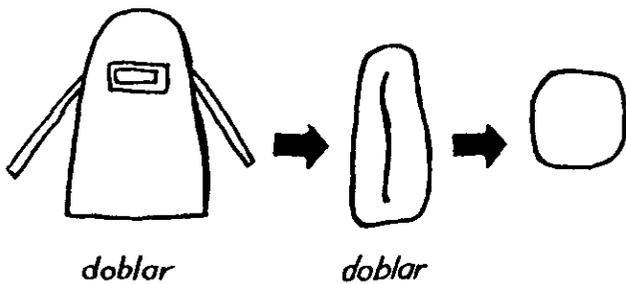
Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE UNIFORMES PARA EL AREA ASEPTICA			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- X001	Pag. 4 de 5
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MAYO, 1995	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

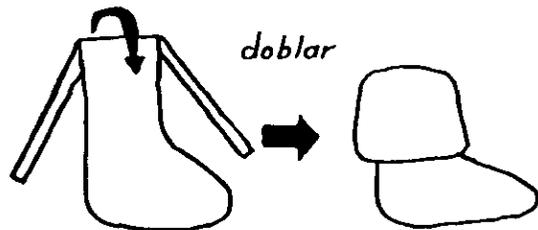
DOBLADO DE UNIFORMES



ESCAFANDRA



BOTAS



Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE UNIFORMES PARA EL AREA ASEPTICA			INYECTABLES		
			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">Peo. : TFI- X001</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">Pag. 5 de 5</td> </tr> </table>	Peo. : TFI- X001	Pag. 5 de 5
Peo. : TFI- X001	Pag. 5 de 5				
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MAYO, 1995		
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA		

Registros:

Anotar en la bitácora correspondiente la fecha, el nombre de la persona que preparó los uniformes, el número y talla de los uniformes preparados, así como el Vo. Bo. de la persona que preparó los uniformes.

Tecnología Farmacéutica

EVALUACION AMBIENTAL DEL AREA ASEPTICA PARTICULAS NO VIABLES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- 005	Pag. 1 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MARZO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PÉREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Indicar la metodología a seguir al determinar las partículas no viables en el área aséptica.

Políticas: - Es responsabilidad del, personal asignado al área el seguir cuidadosamente lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor del grupo el verificar, se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

- Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Seguridad: El personal involucrado en este procedimiento debe portar, uniforme completo en buen estado, guantes de cirujano estériles, lentes de seguridad o goggles.

Introducción:

La evaluación de partículas no viables es una metodología que debe realizarse en el área aséptica. El aire que entra pasa primero por un prefiltro de lana de vidrio o tela en el cual son retenidas las partículas grandes; después pasa por el filtro HEPA (de ventana) que tiene una eficiencia del 99.9% para eliminar partículas de 0.3 micro-micras y más grandes de acuerdo con la prueba D.O.P.

El aire que entra en el área aséptica a presión positiva(+) evita que entre aire desde el exterior a través de grietas y puertas abiertas. El flujo de aire laminar permite que toda área se llene de aire limpio que arrastra los contaminantes hacia el exterior y tiene una velocidad de 27+/- 6m/min y puede ser horizontal o vertical.

Toda corriente o movimiento que excede la velocidad del aire filtrado por HEPA genera turbulencia y por consecuencia provoca que partículas contaminen los productos.

Las áreas críticas con flujo laminar, deben protegerse situandolas dentro de ambientes controlados.

La corriente de aire se debe verificar a intervalos regulares para cerciorarse que no haya fugas en los filtros HEPA, lo cual se puede verificar con contadores electrónicos de partículas: (Climet, Dynac, Met One, Royco, Bausch and Lomb).

Tecnología Farmacéutica

EVALUACION AMBIENTAL DEL AREA ASEPTICA PARTICULAS NO VIABLES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- 005	Pag. 2 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MARZO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

El Federal Standard 209D establece una clasificación en base al límite de partículas No Viabes pie^3 de aire para cuarto limpio.

CLASE	TAMAÑO DE PARTICULA				
	0.1	0.2	0.3	0.5	5.0
1	35	7.5	3	1	0
10	350	75	30	10	0
100	-	750	300	100	0
1000	-	-	-	1000	7
10,000	-	-	-	10,000	70
100,00	-	-	-	100,000	70 0

La guía CIPAM establece la siguiente clasificación de áreas en base a los límites de partículas a Temperatura y humedad relativa recomendadas.

CLASE	PARTICULAS/PIE CUBICO DE AIRE	PARTICULAS/LITRO DE AIRE	TEMPERATURA	HUMEDAD RELATIVA
100	100	3.5	20-22 ^o c	40-45%
1,000	1,000	35	20-22 ^o c	40-45%
5,000	5,000	175	20-22 ^o c	40-45%
10,000	10,000	350	20-22 ^o c	40-45%
100,000	100,000	3500	20-22 ^o c	40-45%

* Estas condiciones podrán variar según lo asentado anteriormente.

La clase de aire recomendada para cuarto limpio es de 100 a 10,000 sin personal ni equipo, y esta dividido en las siguientes áreas:

A) Críticas: Son aquellas en las cuales están expuestos el producto, los contenedores y el material de empaque primario.

Tecnología Farmacéutica

EVALUACION AMBIENTAL DEL AREA ASEPTICA PARTICULAS NO VIABLES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- 005	Pag. 3 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MARZO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

B) Generales o adyacentes al área crítica: Son aquellas áreas dentro del cuarto limpio anexas a las áreas críticas.

Para zonas tipo A se requiere aire clase 100 (flujo laminar).

Para zonas tipo B se requiere aire clase 1000 a 10,000.

Para alcanzar la clase 100 o menor se recomienda el empleo de módulos de flujo laminar vertical o campanas de flujo laminar horizontal o vertical, según la naturaleza del proceso.

Temperatura: Los cuartos limpios deben tener un sistema de control suficiente para remover el exceso de calor generado por los trabajadores y equipo. En general la temperatura será de 20 a 22°C. pero variará de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

Humedad relativa: El aire contiene proporciones variables de agua comprendida entre el valor teórico de 0 y la humedad máxima o de saturación, que depende de la temperatura (un aire ya saturado puede admitir más vapor si aumenta su temperatura). La humedad del aire puede expresarse de dos modos diferentes: como humedad relativa, que es su contenido en vapor de agua en comparación con el que tendría si el vapor se encontrará saturado a igual temperatura con con humedad absoluta, que es el peso en gramos de agua contenida por cm³ de aire. A continuación se indica la humedad absoluta en función de la temperatura:

°C	-10	0	10	20	30	40
g	2.17	9.85	9.39	17.19	30.41	50.8

I. Evaluación de Parámetros Físicos

1.1 Condiciones Estáticas

Tecnología Farmacéutica

EVALUACION AMBIENTAL DEL AREA ASEPTICA PARTICULAS NO VIABLES			INYECTABLES
		Peo. : TFI- 005	Pag. 4 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MARZO, 1994
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

DETERMINACION	FRECUENCIA	
	RUTINA	VALIDACION
HUMEDAD RELATIVA	3 VECES AL DIA	3 VECES AL DIA
TEMPERATURA	3 VECES AL DIA	3 VECES AL DIA
CONTEO DE PARTICULAS	CADA 15 DIAS	DIARIAMENTE

1.2 Condiciones Dinámicas

DETERMINACION	FRECUENCIA	
	RUTINA	VALIDACION
HUMEDAD RELATIVA	EN CADA TURNO DE LLENADO	3 VECES AL DIA
TEMPERATURA	EN CADA TURNO DE LLENADO	3 VECEA AL DIA
CONTEO DE PARTICULAS	CADA 15 DIAS	DIARIAMENTE

PROCEDIMIENTO:

1. Limpiar y sanitizar el área de llenado de inyectables así como el equipo y materiales que se utilizarán de acuerdo con el Peo establecido.

Tecnología Farmacéutica

EVALUACION AMBIENTAL DE AREA ASEPTICA PARTICULAS NO VIABLES			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- F005	Pag. 5 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MARZO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PÉREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

2. El conteo de partículas se realizará en condiciones estáticas y dinámicas utilizando para ello un contador de partículas Royco; el cual consiste de los siguientes aditamentos:

- Una pistola de muestreo
- Tablero electrónico de controles
- Un foco rojo con la leyenda "COUTING"
- Un foco en "START"
- Una bomba
- Un registrador computarizado

3. Antes de introducir el equipo Royco al área aséptica, se limpiará y sanitizará.

4. La persona encargada de realizar el muestreo debe portar el uniforme completo esterilizado.

5. Cuando se manipulen aparatos o cualquier objeto dentro del área aséptica se deben sanitizar las manos de acuerdo al Peo: (Ref. Rotación de agentes sanitizantes).

6. Para muestrear el aire filtrado por HEPA, se tomará la muestra dirigiendo en forma perpendicular y a 15 cm de distancia de la superficie del filtro la pistola de muestreo del contador de partículas Royco.

7. Quince segundos después de haber oprimido la tecla "START" , se encenderá en el ángulo superior derecho del tablero de controles del contador de partículas, un foco rojo donde se encuentra la leyenda "COUTING".

8. Iniciar inmediatamente después del punto anterior, el recorrido sobre toda la superficie del filtro, evitando realizar movimientos bruscos que generen turbulencia.

9. Al término de un minuto finaliza la primera corrida emitiéndose en forma instantánea el reporte correspondiente. El aparato automáticamente programará la ejecución de una segunda corrida para ese mismo filtro, la cual dará inicio al encender nuevamente el foco en "START" y posteriormente "COUTING".

Tecnología Farmacéutica

EVALUACION AMBIENTAL DE AREA ASEPTICA PARTICULAS NO VIABLES			INYECTABLES
			Peo. : TFI- F005 Pag. 6 de 6
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: MARZO, 1994
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

10. Al finalizar la segunda corrida, se emitirá el reporte correspondiente y el de los promedios.

11. Al imprimir este último, se debe apagar la bomba, de no ser así no se puede realizar ningún otro muestreo, apagar el tablero y el registrador.

12. Verificar la humedad relativa y la temperatura.

13. Si se exceden los límites establecidos se tomarán las medidas correctivas necesarias.

Pruebas efectuadas con equipo Royco

No. de filtro o modulo	Particulas de 0.5 cm ² cuadrado	Particulas de 5 cm ² cuadrado	Velocidad promedio m/s	Cálculo No. de particulas/m cuadrado	Producto Lote
1 Filtro HEPA					

Especificaciones: Número de partículas máximo permisible bajo condiciones del área, sin personal. De un Tamaño tamaño igual o mayor de 0.5-3,500. Número de partículas permisible bajo las mismas condiciones, de un tamaño igual a 0.5 micras o ninguna.

Frecuencia: En condiciones normales de operación se evaluará la presencia de partículas cada 15 días. Para efectos de validación se hará durante 5 días en forma consecutiva.

Registros: Se anotará en la bitácora correspondiente todos los resultados de este procedimiento, los cuales deben ser conocidos por el personal que labora en el área aséptica.

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 1 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RÍOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Establecer la metodología que indique los pasos a seguir durante el monitoreo ambiental del área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Alcance: Este procedimiento debe ser conocido por todo el personal que ingrese al área aséptica.

Políticas: - Es responsabilidad del personal que realiza el monitoreo ambiental del área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica seguir todo lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor encargado del grupo verificar que se de seguimiento a lo indicado en este procedimiento.

- Es responsabilidad del Coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica el administrar este procedimiento.

Seguridad: El personal involucrado en la operación que se describe en este procedimiento deberá portar el uniforme completo estéril, en buen estado, guantes de cirujano estériles, lentes de seguridad o goggles.

Fundamento: Monitoreo Ambiental: Es la evaluación que se realiza periódicamente en el área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica y tiene por objeto verificar las condiciones ambientales bajo las cuales se está laborando. Estas determinaciones nos permiten verificar el funcionamiento de los filtros HEPA; la eficiencia del procedimiento de limpieza y sanitización y el seguimiento de las B.P.M.

Esta evaluación va a realizarse en condiciones dinámicas y estáticas:

a) **Condiciones estáticas:** Se evalúan en ausencia del personal, en el área sólo estarán los equipos y accesorios involucrados con los procesos que ahí se realicen. Bajo estas condiciones se podrá determinar el nivel en el cual están operando el área y el sistema.

b) **Condiciones dinámicas:** Se realizan durante la jornada normal de trabajo.
Límites de alerta:

Las placas expuestas en el área aséptica que muestren crecimiento deberán ser identificadas.

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 2 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Los organismos identificados son categorizados por una frecuencia de aislamiento.

Las acciones correctivas se llevan a cabo en caso de que un límite de alerta sea excedido.

A. Límites excedidos.

En el caso que se exceda un límite de alerta, control ambiental solicitará que se haga una acción correctiva. El tipo de acción dependerá del área afectada.

1. Si se excede el límite de alerta bajo flujo laminar, se solicitará se sanitice y se determine si ha ocurrido alguna desviación en los procedimientos (manufactura, limpieza, etc.).
2. Si se excede el límite 3 veces consecutivas en el área bajo laminar, se deberá investigar cual es la fuente de contaminación, se revisará el buen funcionamiento y la integridad de los filtros HEPA. Se solicitará se sanitice el área afectada, deben realizarse pruebas de esterilidad adicionales de los lotes que se llenaron durante la desviación.
3. Si se excede una vez el límite de alerta en áreas limpias (vestidores, exclusas, etc.) y asépticas (no bajo campanas de flujo laminar), se deberá revisar el área por posibles desviaciones en los procedimientos estándares de operación.
4. La corrección se hará de acuerdo con el procedimiento (reportes, resultados, desviaciones estándares y acciones correctivas).
5. Identificar las placas que alcanzaron o excedieron los límites de alerta.

EVALUACION DE PARAMETROS MICROBIOLÓGICOS

1. Condiciones Estáticas: Cajas de Sedimentación.

DETERMINACION	FRECUENCIA	
	RUTINA	VALIDACION
A. Zonas muy críticas a la maquinaria de llenado, VIALES Y AMPOLLETAS	Semanalmente	Diariamente
B. Zonas críticas cercanas al área de llenado	Semanalmente	Diariamente
C. Zonas críticas lejanas y separadas del área de llenado	Semanalmente	Diariamente

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 3 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

2. Condiciones Dinámicas: Exposición de cajas de sedimentación con personal laborando.

DETERMINACION	FRECUENCIA	
	RUTINA	VALIDACION
A. Zonas muy críticas a la maquinaria de llenado, VIALES Y AMPOLLETAS	En cada turno de llenado	Diariamente
B. Zonas críticas cercanas al área de llenado	En cada turno de llenado	Diariamente
C. Zonas críticas lejanas y separadas del área de llenado	En cada turno de llenado	Diariamente

LIMITE DE ALERTA

I. Evaluación microbiológica del aire por exposición de cajas de sedimentación.

1. FABRICACION DE SOLUCIONES	LIMITES DE ALERTA UFC	FRECUENCIA	TIEMPO DE EXPOSICION
a) Mesa de Trabajo	15	L-V	30 minutos
b) Piso	15	L-V	30 minutos

2. VESTIDOR	LIMITES DE ALERTA UFC	FRECUENCIA	TIEMPO DE EXPOSICION
a) Banca	10	L-V	30 minutos
b) Piso	10	L-V	30 minutos

3. ACCESO AL AREA ASEPTICA	LIMITES DE ALERTA UFC	FRECUENCIA	TIEMPO DE EXPOSICION
a) Piso	8	L-V	30 minutos

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES
		TFI- 003	Pag. 4 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

4. AREA ASEPTICA	LIMITES DE ALERTA UFC	FRECUENCIA	TIEMPO DE EXPOSICION
a) Salida del Horno	5	L-V	30 minutos
b) Filtro HEPA	5	L-V	30 minutos
c) Mesa de Trabajo	5	L-V	30 minutos

II. Evaluación microbiológica de superficies: Hisopos

2.1 FABRICACION DE SOLUCIONES PUNTO DE MUESTREO	LIMITES DE ALERTA	FRECUENCIA
a) Mesa de Trabajo	15	1 vez al día
b) Piso	15	1 vez al día

2.2 VESTIDOR	LIMITES DE ALERTA	FRECUENCIA
a) Pared	15	1 vez al día

2.3 ACCESO AL AREA ASEPTICA	LIMITES DE ALERTA	FRECUENCIA
a) Piso	15	1 vez al día
b) Pared	15	1 vez al día
c) Puerta	15	1 vez al día

2.4 VESTIDOR	LIMITES DE ALERTA	FRECUENCIA
a) Piso	15	1 vez al día
b) Mesa	15	1 vez al día
c) Piso	15	1 vez al día
d) Techo	15	1 vez al día

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES
		TFI- 003	Pag. 5 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA

PUNTO DE MUESTREO PARA EVALUACION DE MICROORGANISMOS EN EL AIRE

Area aséptica

Filtros HEPA: Se muestreará a 15 cm de distancia de las rejillas con movimientos suaves en zig-zag recorriendo todo el filtro.

PUNTO DE MUESTREO	LIMITE DE ALERTA UFC	FRECUENCIA	
		CONDICIONES DINAMICAS	CONDICIONES ESTATICAS
Salida del Filtro HEPA	2	5	5

Equipo y Materiales:

- Contador de partículas viables (microorganismos).
- Cajas de sedimentación con medio selectivo de T.S.A. y D.S.A. (Ref. Peo: Preparación de Material para Monitoreo Microbiológico).
- 40 tubos de vidrio de 180 x 25 mm conteniendo cada uno un hisopo, en caldo de soya tripticaseína para Monitoreo Microbiológico.
- Aspersores con sanitizante para manos (Ref. Peo: Rotación de Agentes Sanitizantes).

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 6 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Procedimiento:

I. Monitoreo de superficies y sedimentación

1.1 El Monitoreo ambiental del área aséptica se realiza bajo dos diferentes condiciones:
Dinámicas y Estáticas.

El personal que realice el monitoreo microbiológico deberá:

1.2 Ingresar al área aséptica, portando uniforme estéril.

1.3 Transladar el paquete que contiene las cajas petri (T.S.A. y D.S.A.) y las cajas de contacto al área.

1.4 Dentro del área, abrir el paquete.

II. Cajas de Sedimentación.

2.1. Verificar la identidad de cada caja de petri (medio de cultivo, punto de exposición).

2.2. Agruparlos por punto o lugar de exposición.

2.3. Colocar en pareja (1) caja de T.S.A. y (1) caja de D.S.A.), en los puntos de monitoreo, previamente establecidos (ver diagrama anexo 1). Iniciando en el área aséptica (puntos 1 y 2) y terminando en el cuarto de vestido.

2.4. Abrir las cajas colocando a un lado de ellas la tapa correspondiente de tal forma que quede boca arriba. Evitar el contacto con las cajas abiertas.

2.5. Exponer durante 30 minutos.

2.6. Transcurrido el período de exposición, tapar las cajas, evitando tocar el interior de las mismas.

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 7 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

- 2.7. Tapar y recoger las cajas siguiendo el orden de exposición, es de dos en dos cajas sucesivamente.
- 2.8. Incubar durante 72 horas de 30 - 35°C las cajas de T.S.A y las cajas de DSA de 20 - 25°C.
- 2.9. Revisar las cajas a las 48 y 72 hrs.
- 2.10. Registrar las lecturas obtenidas en el formato correspondiente (anexo 2).
- 2.11. En el caso de detectar colonias sospechosas o que aparecen con frecuencia, identificar el microorganismo.
- 2.12. Una vez que se han revisado las cajas petri, enviarlas al laboratorio de microbiología a fin de que sean desechadas de acuerdo al procedimiento correspondiente.

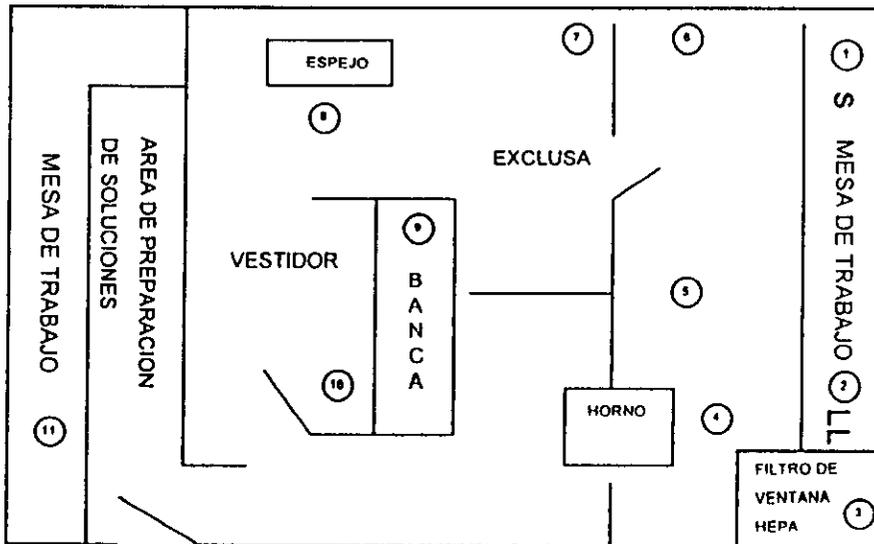
III. Monitoreo de Superficies. (Con hisopos en Caldo de Soya Trypticaseína)

- 3.1. Preincubar los tubos y verificar que no haya crecimiento de microorganismos.
- 3.2. Marcar cada tubo con el número del punto a muestrear. Como se indica en el diagrama anexo2.
- 3.3. Tomar la muestra en un área de 10 x 10 cm². frotando suavemente la superficie con el hisopo estéril.
- 3.4. Después de tomar la muestra colocar el hisopo dentro del tubo que contiene 10 ml de caldo de soya tripticaseína.
- 3.5. Incubar durante 48 horas a 36°C.
- 3.6. Revizar los tubos después de haberlos incubado y registrar los datos.

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 8 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

REFERENCIA ANEXO 1: Diagrama del Area Monitoreo Ambiental (cajas de sedimentación).



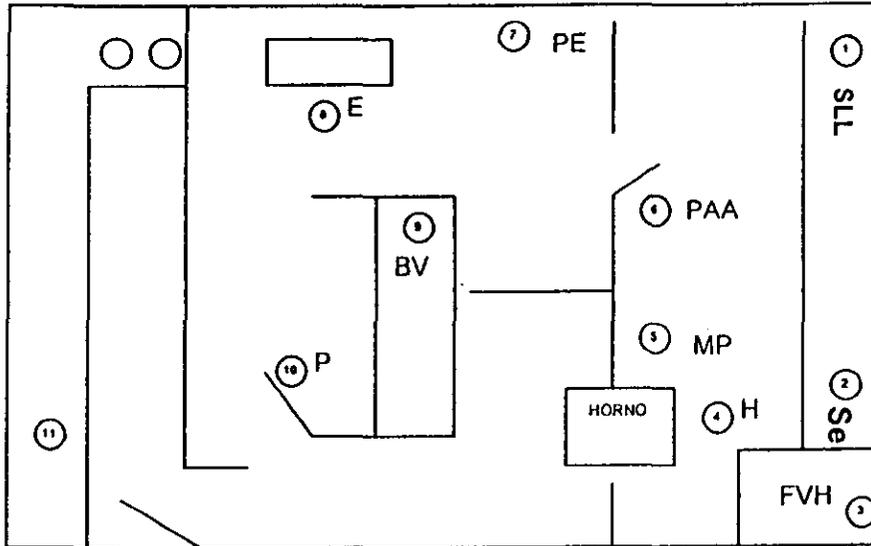
MONITOREO AMBIENTAL (Cajas de sedimentación) Resultados: (anexo 1).

ZONAS No.	PERIODO DE INCUBACION	
	24 HRS.	72 HRS.
1. Llenado de inyectables		
2. Sellado de inyectables		
3. Filtro vertical HEPA		
4. Horno		
5. Piso pasillo		
6. Piso pasillo		
7. Piso pasillo		
8. Espejo vestidor		
9. Banca vestidor		
10. Piso vestidor		
11. Preparación de soluciones		

Tecnología Farmacéutica

MONITOREO AMBIENTAL (Microbiológico)			INYECTABLES	
			TFI- 003	Pag. 9 de 9
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: FEBRERO, 1994	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J. PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

**REFERENCIA ANEXO 2: Diagrama del Area
Monitoreo de Superficies (hisopos).**



**RESULTADOS: Moitoreo de Superficies (Hisopos)
(Anexo 2)**

ZONAS No.	PERIODO DE INCUBACION	
	24 HRS.	48 HRS.
1. Llenado de inyectables		
2. Sellado de inyectables		
3. Filtro vertical HEPA		
4. Horno		
5. Manija Puerta		
6. Pared área aséptica		
7. Pared exclusiva		
8. Espejo vestidor		
9. Banca vestidor		
10. Puerta		
11. Mesa de trabajo		

Registros: Se registrará en la bitácora de monitoreo ambiental microbiológico y en el Peo. correspondiente.

Tecnología Farmacéutica

LIMPIEZA Y SANITIZACION AREA ASEPTICA			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- F001	Pag. 1 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Establecer los pasos a seguir, al limpiar y sanitizar el área aséptica y de esta forma mantenerla en condiciones adecuadas de operación.

Alcance: Este procedimiento debe ser conocido por todo el personal que ingrese al área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica.

Políticas:

- Es responsabilidad del personal (alumnos, tesisistas, profesores y administrativos), asignado a la limpieza y sanitización del área aséptica, el seguir lo indicado en este procedimiento.
- Es responsabilidad del profesor que supervisa la limpieza y sanitización, el verificar que se de seguimiento a lo indicado en este procedimiento.
- Es responsabilidad del coordinador del laboratorio el administrar este procedimiento.

Seguridad: El personal asignado a la limpieza y sanitización del área aséptica, deberá portar uniforme completo estéril y lentes de seguridad.

Material y Equipo requerido:

- Hipoclorito de sodio al 3% (sanitizante)
- Sanitizante secundario: *Ref. Peo. Rotación Agentes Sanitizantes.
- Agua destilada del día filtrada por 0.22 micras.
- Jabón líquido neutro filtrado por 0.22 micras.
- (4) cubetas de plástico lisas, limpias y sanitizadas.
- (10) esponjas estériles.
- (2) jaladores con mango de plástico.
- Recogedores de plástico lisos, con soporte alta, limpios y sanitizados.
- Aspensor con sanitizante de manos: *Ref. Peo. Rotación Agentes Sanitizantes.

Procedimiento:

Al finalizar el proceso de llenado de soluciones inyectables, el personal presente en el área aséptica, realizará la limpieza y sanitización, siguiendo la frecuencia que se describe a continuación.

Tecnología Farmacéutica

LIMPIEZA Y SANITIZACION AREA ASEPTICA			INYECTABLES	
			Peo. : TFI- F001	Pag. 2 de 2
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

1. A través de la exclusiva del vestido; se introducirá al área los materiales requeridos, previamente sanitizados (Ref. Peo. Sanitización Material Termosensible).

2. Lavar con agua destilada y jabón líquido neutro; las superficies del área, iniciando en el techo, siguiendo con las paredes, mesa de trabajo, máquinas, cilindro de aire, puertas y finalmente el piso.

3. Enjuagar con agua destilada; aplicandola con esponjas sin permitir que el jabón líquido se seque. Seguir la misma frecuencia de aplicación que la indicada en el paso anterior.

4. La limpieza y sanitiación debera iniciarse en el cubiculo de llenado para continuar posteriormente con el pasillo, exclusiva de vestido, pasillo del horno y cubiculo de fabricación.

5. Una vez removidos los restos de jabón líquido; iniciar la sanitización antes de aplicar el sanitizante (No. 1), se deberá verificar que todas las superficies (mesa, techo, paredes, pisos, etc.), han quedado limpias y secas.

6. Aplicar el sanitizante (1) con ayuda de una esponja.

7. Transcurridos 10 min. remover de la superficie de la mesa, etc., los restos del sanitizante, con la ayuda de agua destilada y esponjas.

8. Verificar que las superficies queden secas.

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE MATERIAL PARA MONITOREO AMBIENTAL (MICROBIOLOGICO)			Peo. : TFI- F001	Pag. 1 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Objetivo: Indicar la metodología a seguir al preparar el material que se utilizará en el Monitoreo Ambiental (Microbiológico) del área aséptica.

Alcances: Este procedimiento deberá ser conocido por todo el personal que ingrese al área aséptica.

Políticas:- Es responsabilidad del personal que ingrese al área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica, seguir las indicaciones que establece este procedimiento.

- Es responsabilidad del profesor del grupo que realiza el Monitoreo Ambiental el verificar se de seguimiento a lo descrito en este procedimiento.

- Es responsabilidad del coordinador del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica administrar este procedimiento.

Seguridad: El personal asignado a la preparación del material empleado en el Monitoreo Ambiental *deberá portar, bata blanca limpia en buen estado, cubrebocas, guantes de cirujano estériles.*

Material y equipo requerido:

- (12) cajas petri con T.S.A. (previamente incubados).
- (12) cajas petri con D.S.A. (previamente incubados).
- (12) cajas de contacto con T.S.A. (previamente incubados).
- (1) aspersor con el sanitizante en turno (Ref. Peo: Rotación de agentes sanitizantes).
- (2) cilindros de aluminio porta-cajas petri.
- Marcador.
- Papel aluminio previamente sanitizado.

Introducción:

La limpieza y sanitización con herramientas básicas para conservar en condiciones adecuadas de operación el área aséptica. Para verificar que el área se encuentre dentro de estas condiciones es necesario evaluar microbiológicamente el medioambiente, con el objeto de conocer los microorganismos existentes en zonas específicas dentro del área aséptica.

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE MATERIAL PARA MONITOREO AMBIENTAL (MICROBIOLOGICO)			Peo. : TFI- F001	Pag. 2 de 3
			En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:		
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Las zonas dentro del área aséptica se clasifican en :

- A. Zonas críticas o cercanas a la maquinaria en las cuales se mantienen viales y ampollitas abiertas y se efectúa el llenado.
- B. Zonas primarias vecinas al área de llenado.
- C. Zonas secundarias alejadas de los puntos críticos de llenado. Por ejemplo: vestidor y exclusas.

Procedimiento:

1. Identificar el área donde se preparará el material.
2. Verificar el orden y la limpieza del área aséptica.
3. Sanitizar la mesa de trabajo empleando el sanitizante en turno (Ref. Peo: Rotación de Agentes Sanitizantes).
4. Revisar las cajas de sedimentación y de contacto, verificando fecha de preparación y que no presenten desarrollo de microorganismos.
5. Sanitizar cada una de las cajas con el sanitizante en turno (por la parte externa) con ayuda de un algodón impregnado con sanitizante en turno (el algodón sólo debe estar impregnado, no chorrear).
6. Marcar cada una de las cajas con el número de zona donde se va a exponer (Ref. Anexo 1 diagrama del área).
7. Envolver las cajas en papel aluminio sanitizado (si se encuentra con cilindro porta-cajas, sanitizarlo previamente y colocar en él las cajas).
8. Colocar las cajas petri en las exclusas de vestido.
9. Una vez que la persona que exponga se ha colocado el uniforme estéril, sanitizar la parte externa del paquete con los medios de cultivo (cajas petri, de sedimentación), ingresar al área aséptica.

Tecnología Farmacéutica

PREPARACION DE MATERIAL PARA MONITOREO AMBIENTAL (MICROBIOLOGICO)				
			Peo. : TFI- F001	Pag. 3 de 3
Escrita por:	Revisada por:	Aprobada por:	En vigor: SEPTIEMBRE, 1993	
MARIA PERFECTO RIOS	MA.S. ALPIZAR RAMOS	J.PEREZ RUELAS	Substituye a: NUEVA	

Referencias:

- 1) Llenadode inyectables
- 2) Sellado de inyectables
- 3) Filtro Vertical HEPA
- 4) Horno
- 5) Piso área aséptica
- 6) Piso
- 7) Piso exclusiva
- 8) Espejo
- 9) Banca
- 10) Piso vestidor
- 11) Mesa de trabajo

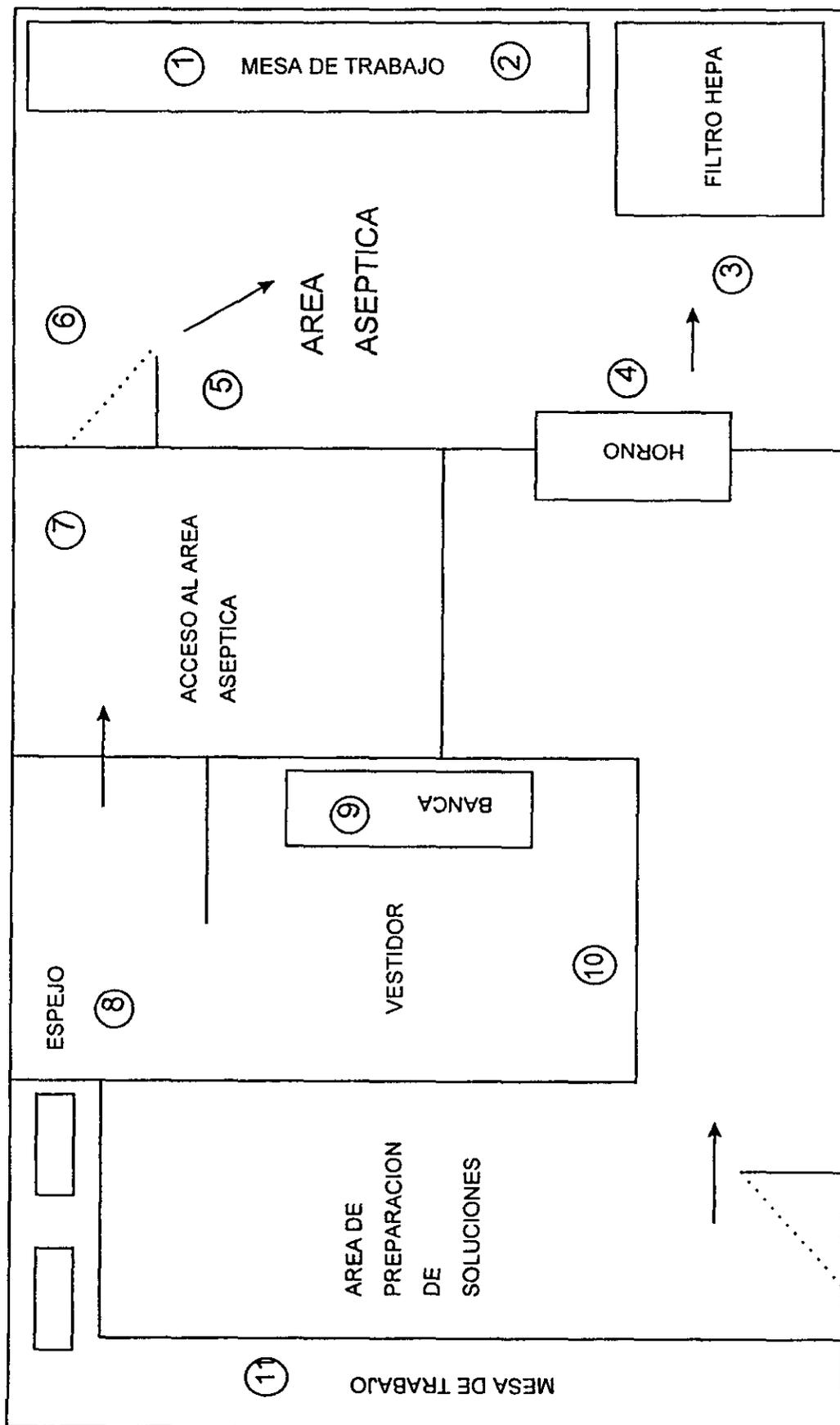
Frecuencia: Esta operación se realizará cada vez que se requiera realizar el Monitoreo Ambiental Microbiológico del área aséptica.

Registros: Se registrará en la bitácora de preparación de Material para cada Monitoreo Ambiental y en el Peo: de manufactura del producto en proceso.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

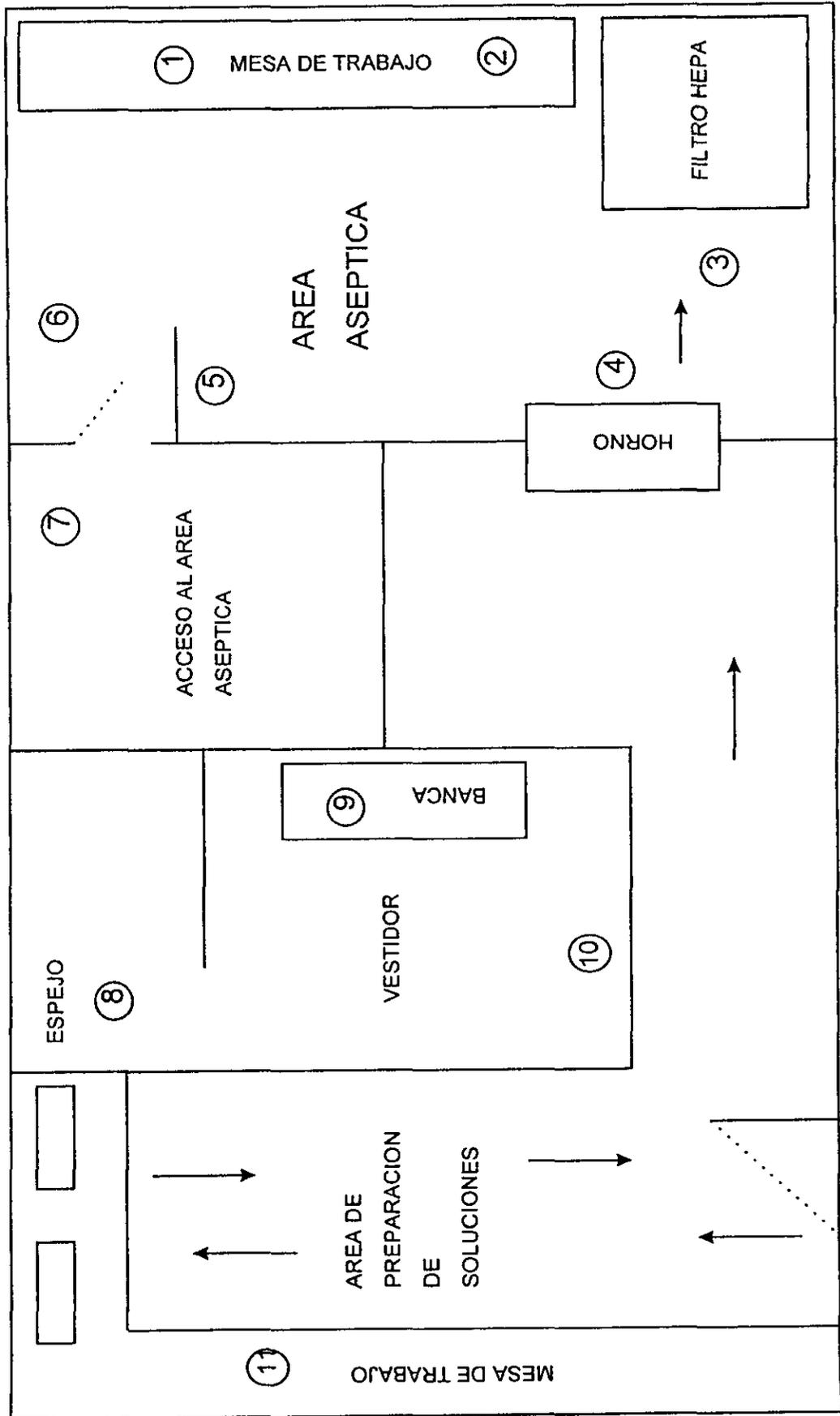
PATRON DE FLUJO DEL PERSONAL

ELABORADO POR: MARIA PERFECTO R.



PATRON DE FLUJO DE MATERIALES

ELABORADO POR: MARIA PERFECTO R.



CAPITULO IV

RESULTADOS

RESULTADOS DEL MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ASEPTICA

TABLA 1.1

PUNTO DE MUESTREO	FECHA DE MUESTREO 5-10-94		FECHA DE MUESTREO 6-10-94		FECHA DE MUESTREO 7-10-94		LÍMITES DE ALERTA
	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	
1 TSA	0	0	0	0	0	0	5
1 DSA	0	0	0	0	0	0	5
2 TSA	0	0	0	0	0	0	5
2 DSA	0	0	0	0	0	0	5
3 TSA	1 UFC	0	0	0	0	1 UFC	5
3 DSA	0	0	0	0	0	0	5
4 TSA	1 UFC	1 UFC	0	0	0	1 UFC	5
4 DSA	0	0	0	0	0	0	5
5 TSA	0	0	0	1 UFC	0	0	5
5 DSA	0	0	0	0	0	0	5
6 TSA	0	0	0	1 UFC	0	0	5
6 DSA	0	0	0	0	0	0	5
7 TSA	0	0	0	5 UFC	0	0	5
7 DSA	0	0	0	0	0	0	5
8 TSA	0	0	4 UFC	0	0	0	5
8 DSA	0	0	0	0	0	0	5
9 TSA	0	0	0	1 UFC	0	0	8
9 DSA	0	0	0	0	0	0	8
10 TSA	0	1 UFC	5 UFC	1 UFC	0	0	10
10 DSA	0	0	0	0	0	0	10
11 TSA	0	1 UFC	0	0	0	0	15
11 DSA	0	0	0	0	0	0	15

SANITIZANTE UTILIZADO	FECHA DE SANITIZACION	NOMBRE DEL EXPOSITOR:
USSAN 50	29-09-94	MARIA PERFECTO RIOS
GERMIGEN-G-B	30-09-94	REVISADO POR:
HIPOCLORITO DE SODIO 3%	04-10-94	Q.F.B. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

RESULTADOS DEL MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ASEPTICA

TABLA 2.1

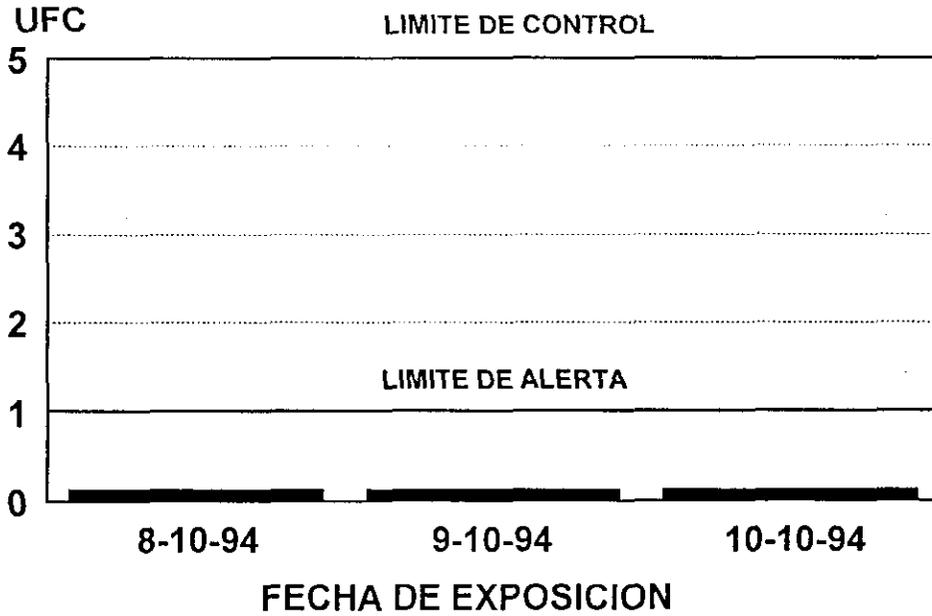
PUNTO DE MUESTREO	FECHA DE MUESTREO 7-03-95	FECHA DE MUESTREO 10-03-95	FECHA DE MUESTREO 14-03-95	LÍMITES DE ALERTA
	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	CUENTA TOTAL UFC	

	H	B	H	B	H	B	
1 TSA	0	0	0	0	0	0	5
1 DSA	0	0	0	0	0	0	5
2 TSA	0	0	0	0	0	0	5
2 DSA	0	0	0	0	0	0	5
3 TSA	0	0	0	0	0	0	5
3 DSA	0	0	0	0	0	0	5
4 TSA	0	0	0	0	0	0	5
4 DSA	0	0	0	0	0	0	5
5 TSA	0	0	0	0	0	0	5
5 DSA	0	0	0	0	0	0	5
6 TSA	0	0	0	0	0	0	5
6 DSA	0	0	0	0	0	0	5
7 TSA	0	0	0	0	0	0	8
7 DSA	0	1 UFC	0	0	0	0	8
8 TSA	0	1 UFC	0	1 UFC	0	0	10
8 DSA	2 UFC	0	0	0	0	0	10
9 TSA	0	0	0	0	0	0	10
9 DSA	0	1 UFC	0	0	0	0	10
10 TSA	0	0	0	1 UFC	0	0	10
10 DSA	0	0	0	0	0	0	10
11 TSA	1 UFC	1 UFC	0	1 UFC	0	0	15
11 DSA	0	1 UFC	0	0	0	0	15

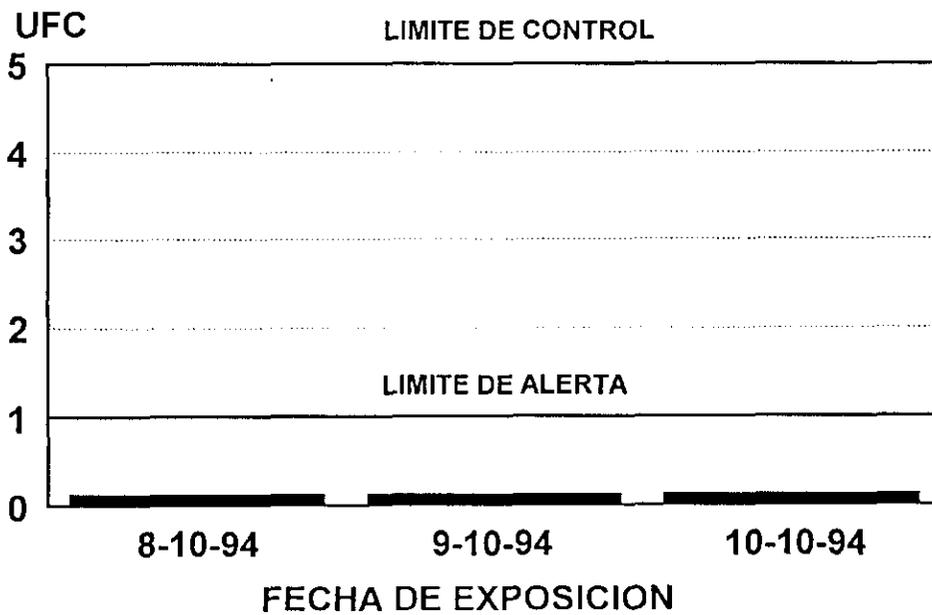
SANITIZANTE UTILIZADO	FECHA DE SANITIZACIÓN	NOMBRE DEL EXPOSITOR:
USSAN 50	09-03-95	MARIA PERFECTO RIOS
DIVACFIL 10%	03-03-95	REVISADO POR:
HIPOCLORITO DE SODIO 3%	06-03-95	Q.F.B. MA. DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

CONTROL MICROBIOLÓGICO
MONITOREO A

AREA DE SELLADO

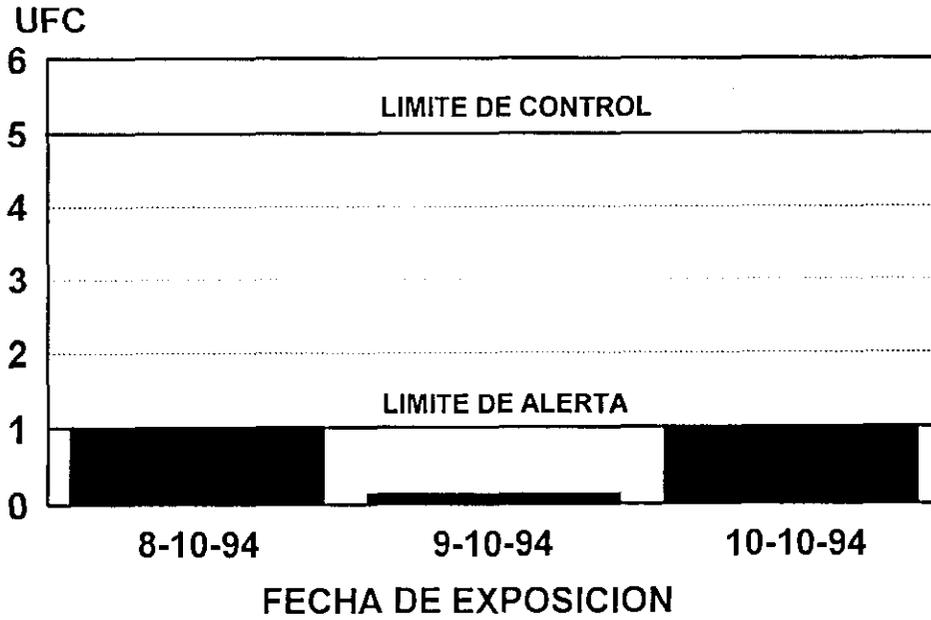


AREA DE LLENADO

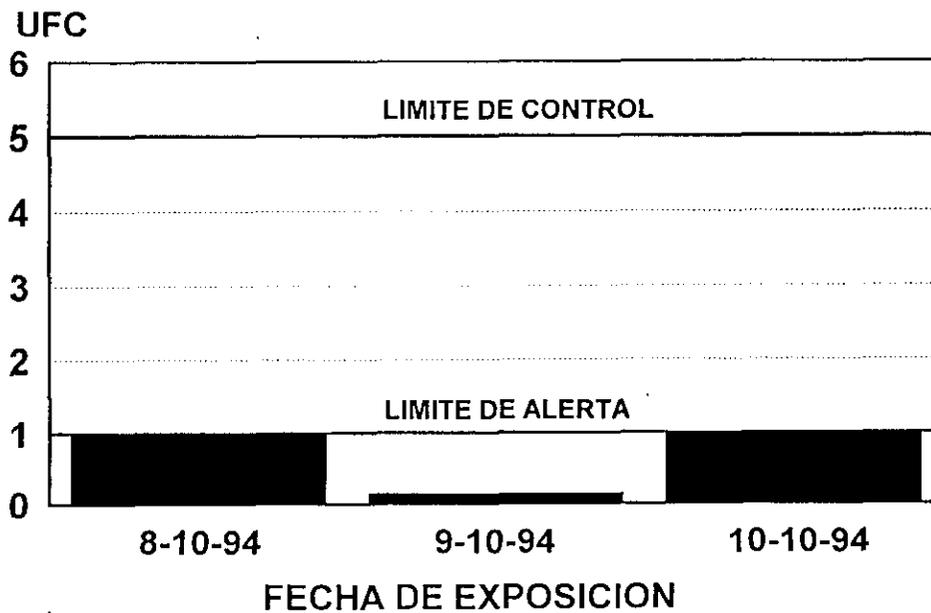


CONTROL MICROBIOLÓGICO
MONITOREO A

FILTRO HEPA

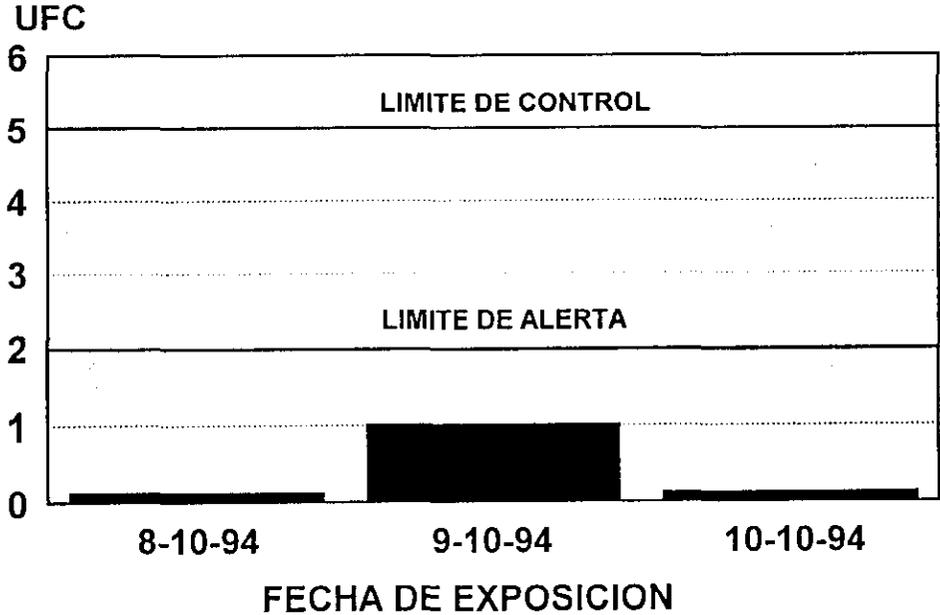


HORNO

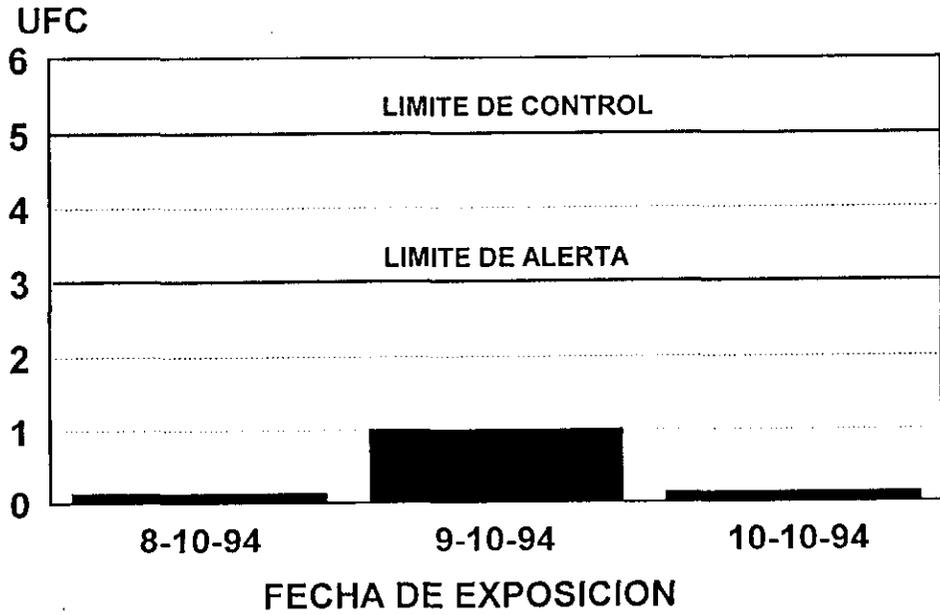


CONTROL MICROBIOLOGICO
MONITOREO A

PISO DEL AREA ASEPTICA



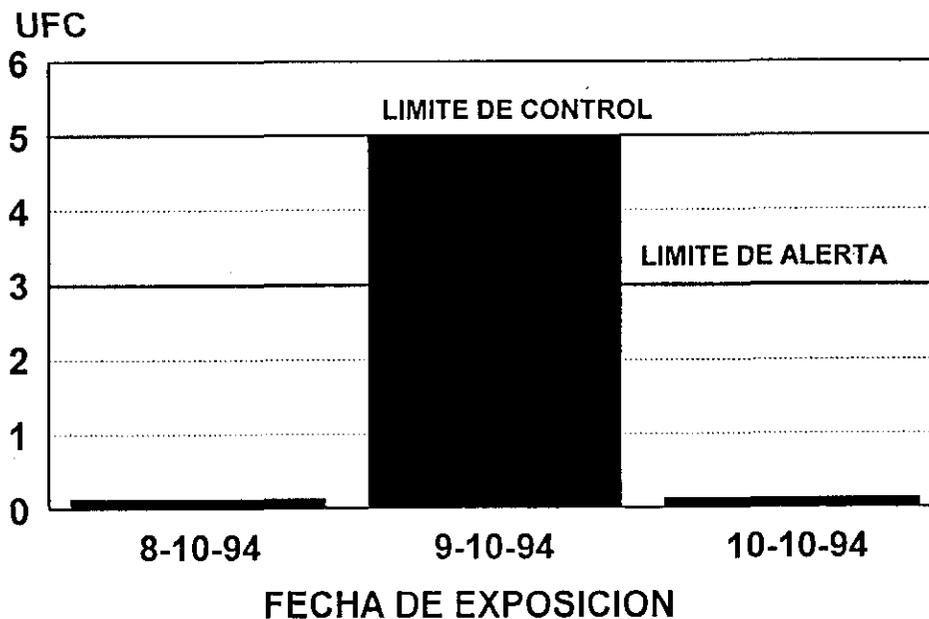
PARED AREA ASEPTICA



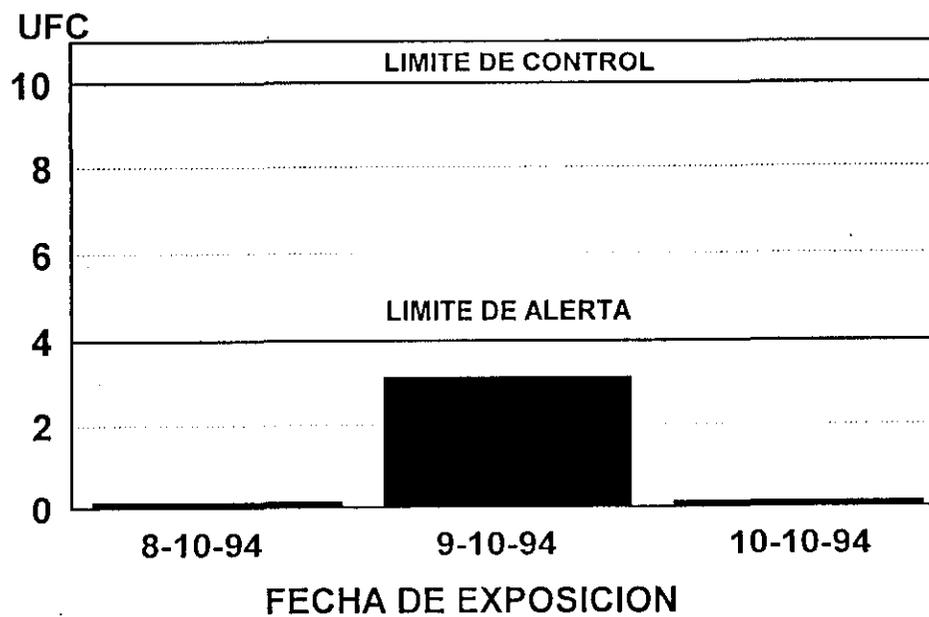
CONTROL MICROBIOLÓGICO

MONITOREO A

PISO DE LA EXCLUSA DEL AREA ASEPTICA

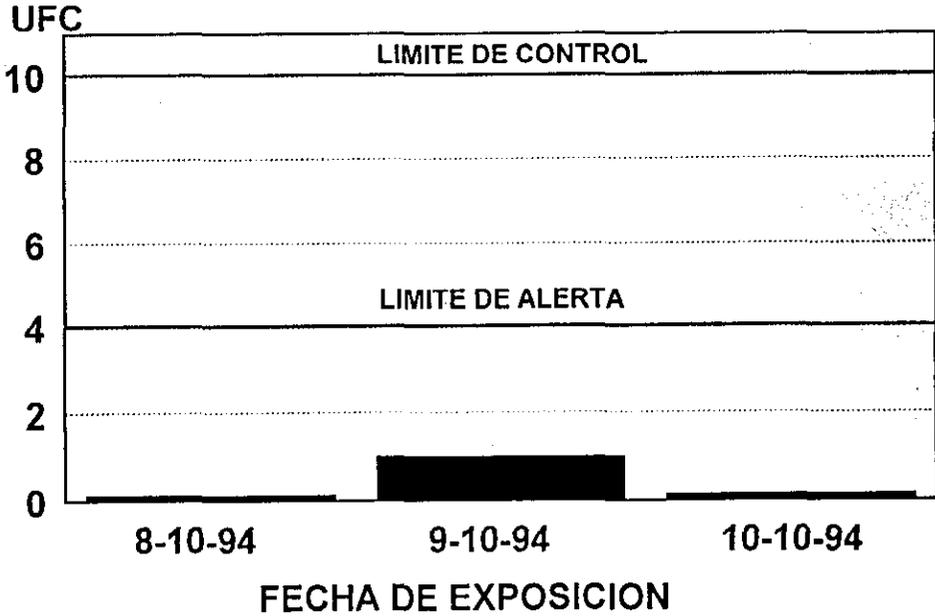


ESPEJO

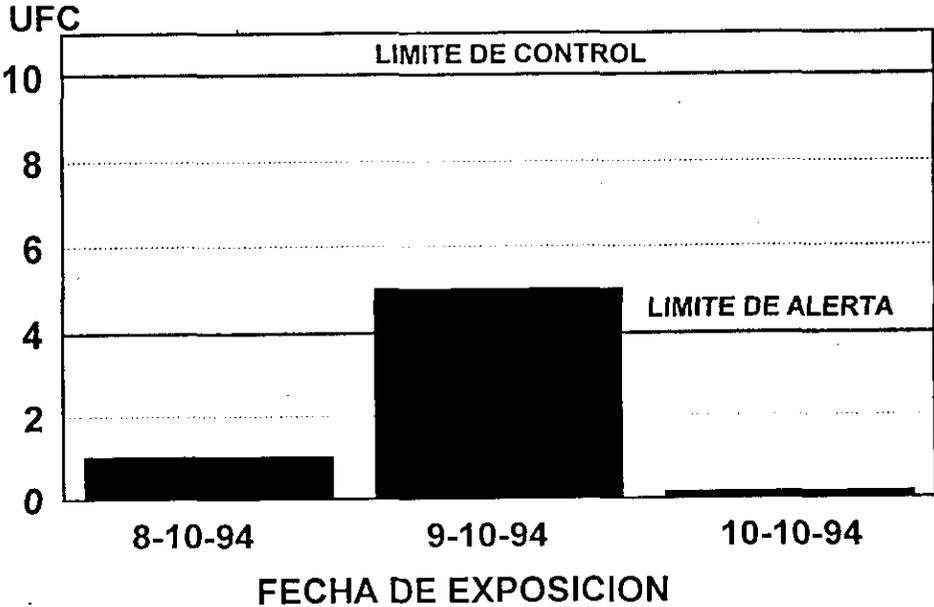


CONTROL MICROBIOLÓGICO
MONITOREO A

BANCA



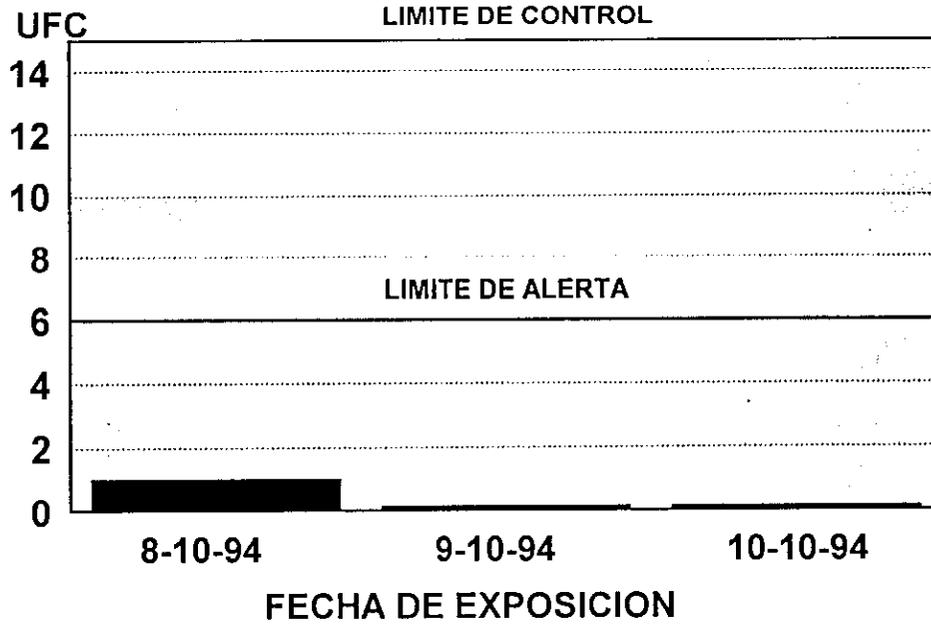
PUERTA ACCESO VESTIDOR



CONTROL MICROBIOLÓGICO

MONITOREO A

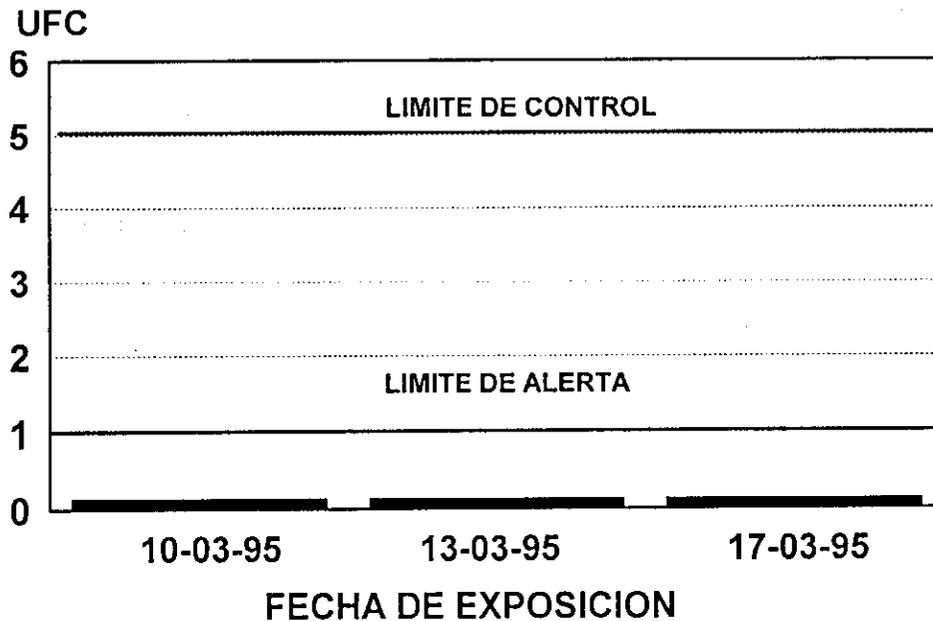
AREA DE PREPARACION DE SOLUCIONES



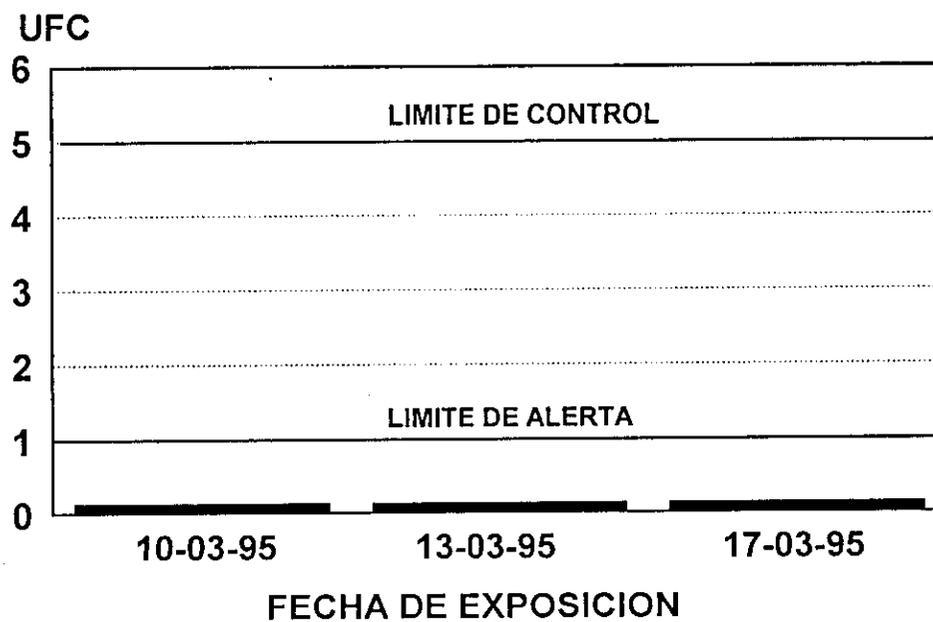
CONTROL MICROBIOLÓGICO

MONITOREO B

AREA DE SELLADO



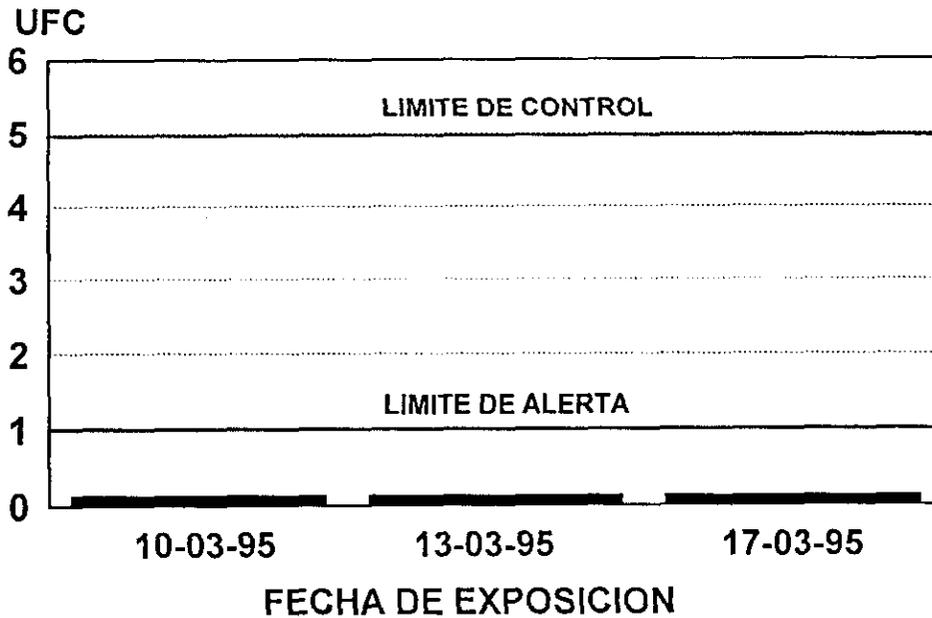
AREA DE LLENADO



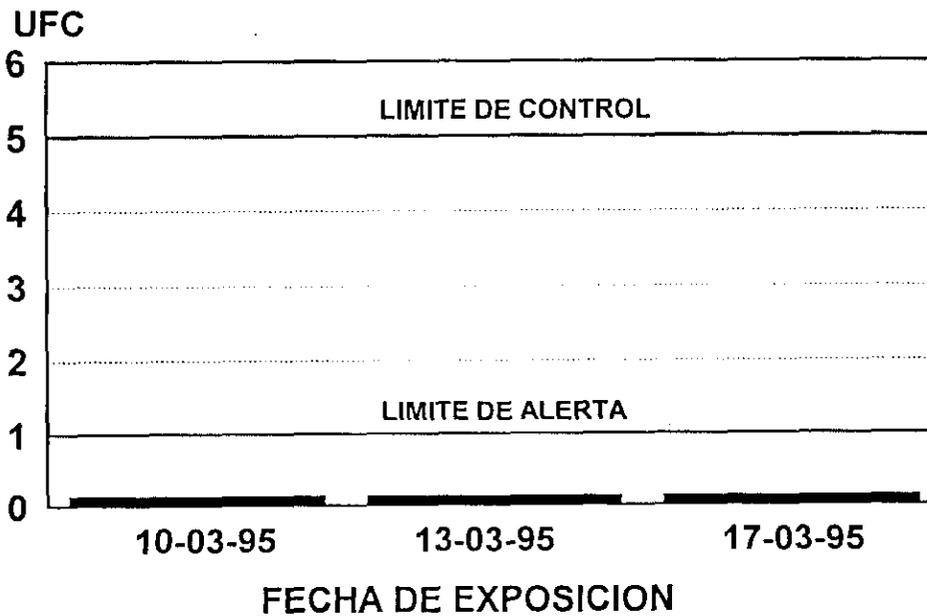
CONTROL MICROBIOLÓGICO

MONITOREO B

FILTRO HEPA



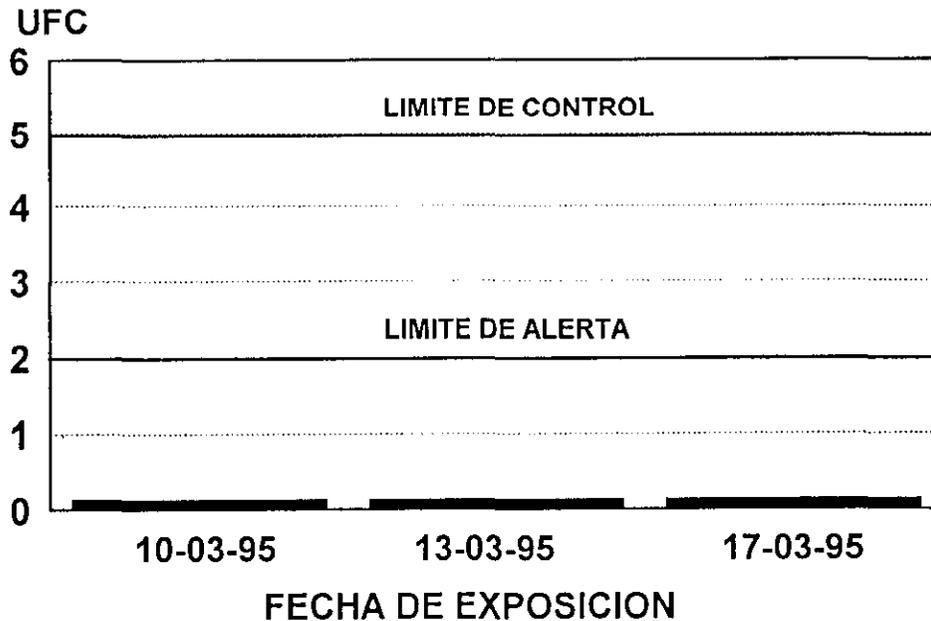
HORNO



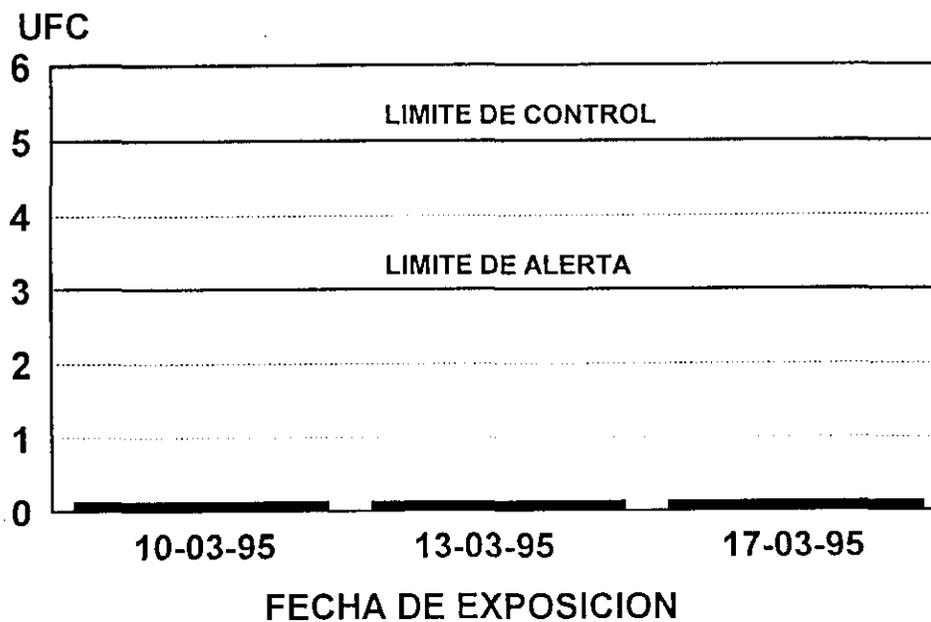
CONTROL MICROBIOLÓGICO

MONITOREO B

PISO DEL AREA ASEPTICA

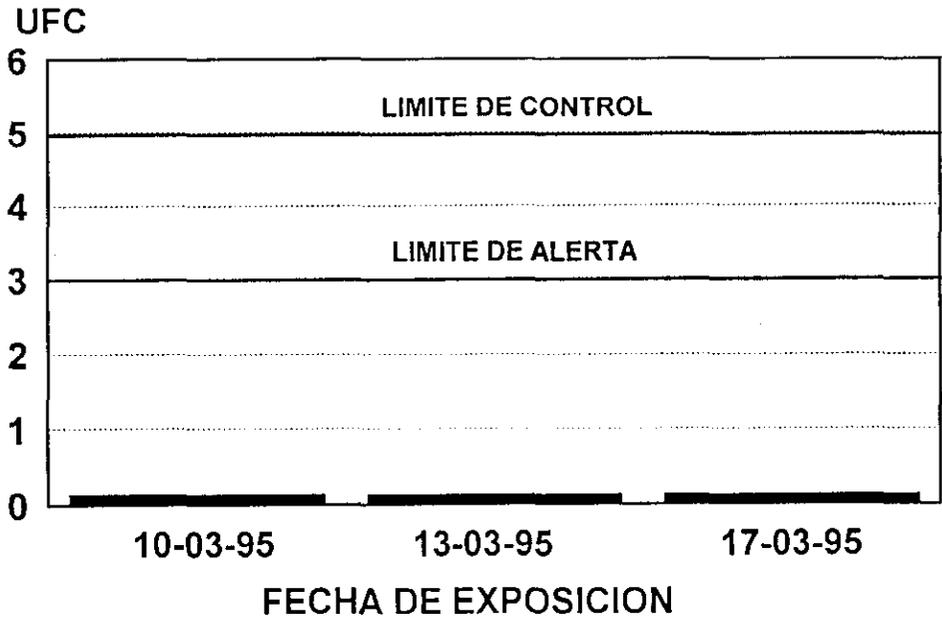


PARED AREA ASEPTICA

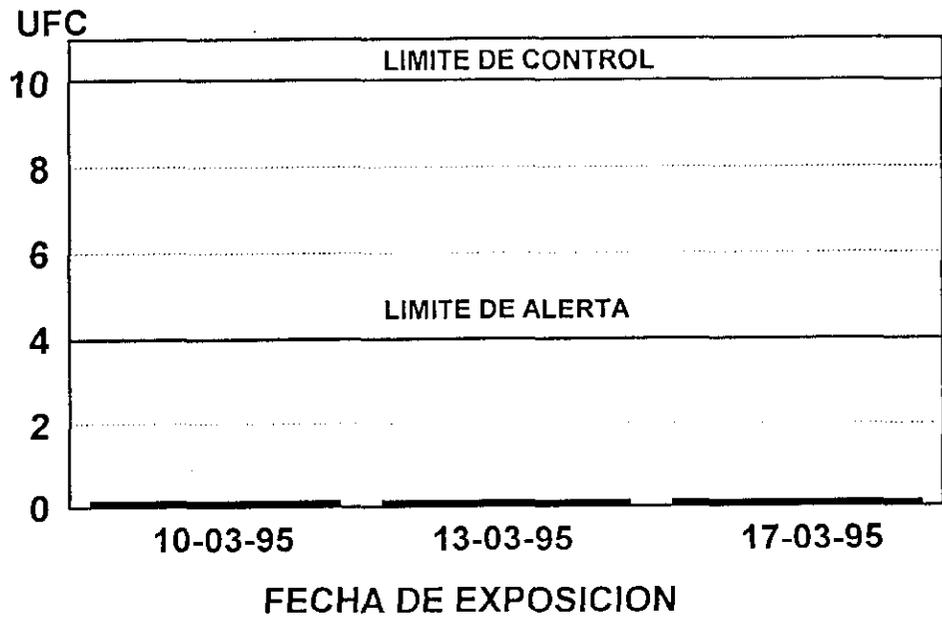


CONTROL MICROBIOLÓGICO
MONITOREO B

PISO DE LA EXCLUSA DEL AREA ASEPTICA

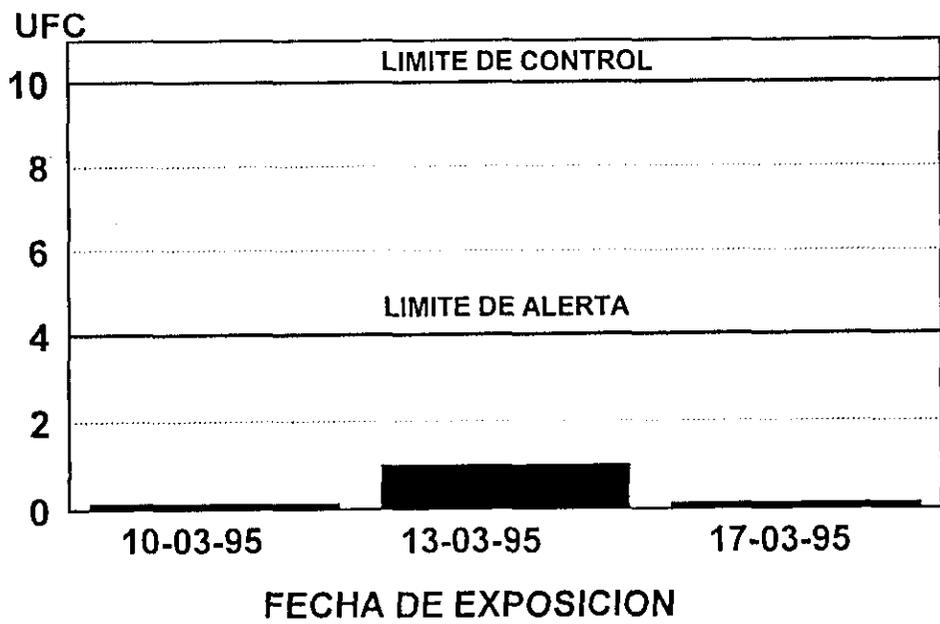


ESPEJO

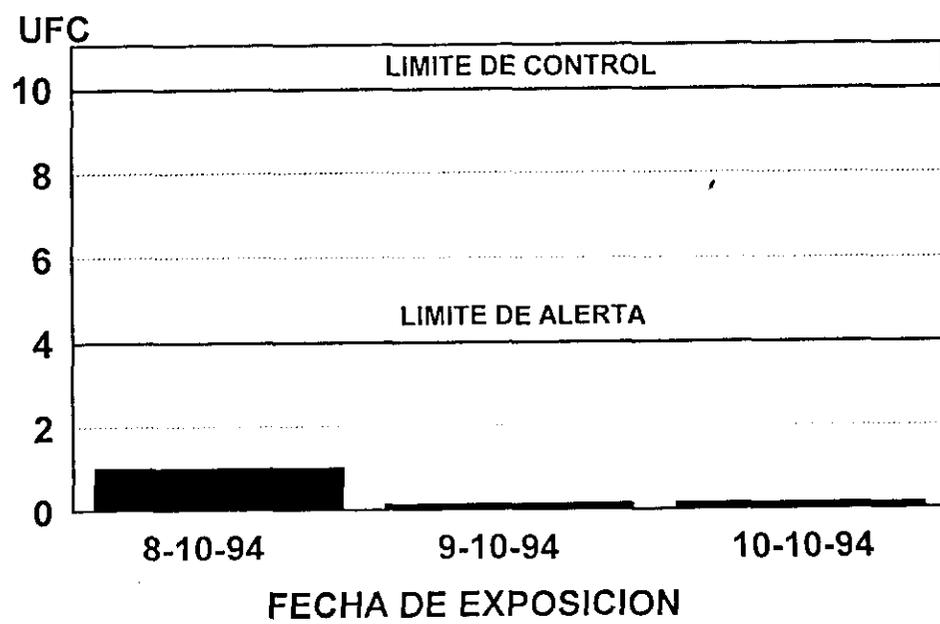


CONTROL MICROBIOLÓGICO
MONITOREO B

BANCA



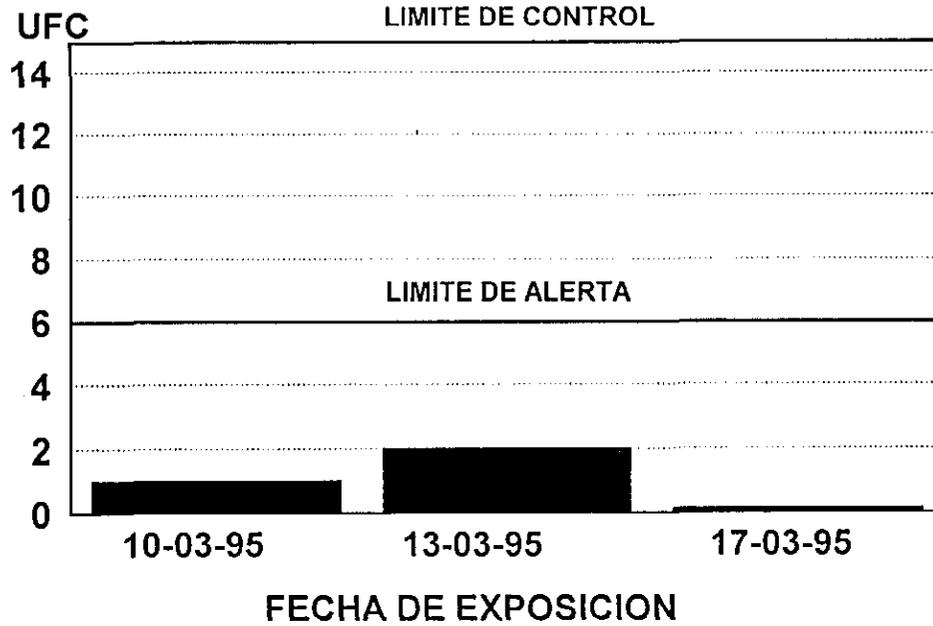
PUERTA ACCESO VESTIDOR



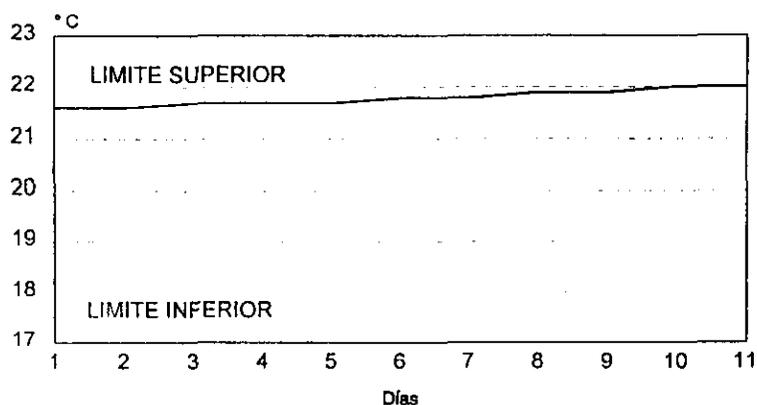
CONTROL MICROBIOLÓGICO

MONITOREO B

AREA DE PREPARACION DE SOLUCIONES



GRAFICA DE CONTROL DE TEMPERATURA



CONTROL DE TEMPERATURA

Tabla 2.2

Punto de muestreo	Fecha(día)			Temperatura °C	
	1º	2º	3º		
Mesa de trabajo	+	+	+	1º	21,6°C
Llenadora	-	+	+	2º	21,6°C
Selladora	-	+	+	3º	21,6°C
Horno	-	+	+	4º	21,7°C
Manija	-	+	-	5º	21,7°C
Pared Area Asep.	-	+	-	6º	21,8°C
Pared exclusiva	-	-	-	7º	21,8°C
Espejo	-	+	-	8º	21,9°C
Banca	-	+	-	9º	21,9°C
Puerta	-	+	-	10º	21,0°C
Mesa de trabajo	-	+	+	11º	22,0 °C

Nombre del expositor	Revisado por:	Sanitizante Utilizado
María Perfecto Ríos	M.S. Alpizar Ramos	Alcohol etílico 70%

Observaciones: Se efectuó el monitoreo de superficies en el área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Los medios de cultivo resultaron contaminados y los resultados no fueron satisfactorios. Por lo que se recomienda sanitizar el área cada punto de muestreo como lo muestra la tabla 2.2

CAPITULO V

ANALISIS DE RESULTADOS

En la parte experimental de este trabajo de tesis, se llevó a cabo la preparación y rotación de los agentes sanitizantes. Se efectuaron dos muestreos microbiológicos con el objeto de evaluar la calidad ambiental del área aséptica.

Para la rotación de los agentes químicos sanitizantes se requiere conocer sus propiedades físicas, químicas (concentración), así como sus propiedades microbiológicas (bacteriostática y bactericida) y sus tiempos de exposición.

Para aplicar los agentes químicos es necesario contar con material limpio y estéril.

La persona que ingrese al área estéril debe tener conocimientos científicos sobre la técnica de vestido, además de tener habilidad en ella.

La rotación de los agentes químicos consiste en la aplicación periódica de los mismos. Los cuales son aplicados comenzando por las paredes, mesas y terminando con el piso. De tal manera que no se dejen residuos donde se puedan desarrollar los microorganismos que afectan el proceso de fabricación de productos inyectables y soluciones oftálmicas.

Para evaluar la efectividad de los agentes químicos seleccionados se llevo a cabo el monitoreo microbiológico ambiental, el cual consistió en lo siguiente:

1.- Se elaboró un diagrama del área aséptica, en el cual se indicaron los puntos a muestrear; clasificandose en 4 subáreas:

- a) Area de llenado aséptico.
- b) Exclusa.
- c) Vestidor.
- d) Area de preparación de soluciones.

2.- Se prepararon cajas de sedimentación con medios de cultivo selectivo TSA (bacterias) y DSA (hongos); también medios de cultivo líquidos para muestreo de superficies.

Para asegurar que los medios de cultivo no tuvieran desarrollo de microorganismos fue necesario preincubarlos antes de ser utilizados. El medio de cultivo TSA se preincubo durante 48 horas a 37°C y el medio de cultivo DSA durante 72 horas a 28°C.

Las cajas fueron enumeradas de acuerdo al diagrama; las cuales se envolvieron en papel aluminio sanitizado previamente con alcohol etílico al 70%. Cada uno de los paquetes se identificó con el nombre o número de cada una de las zonas a muestrear.

La persona que llevó a cabo el monitoreo ambiental debe conocer y aplicar lo siguiente:

- a) Procedimiento Estándar de Operación (PEO) correspondiente a la técnica de vestido y rotación de agentes sanitizantes.

- b) Reglamento interno del área aséptica.
- c) Las Buenas Prácticas de manufactura (BMP ó GMP's).

Lo descrito anteriormente es importante porque contribuye al buen funcionamiento del área aséptica. Con lo cual se asegura que la calidad del ambiente donde se desarrolla el proceso de manufactura de inyectables y soluciones oftálmicas esté periódicamente bajo control de acuerdo al programa de rotación de agentes sanitizantes.

El muestreo se efectuó en condiciones estáticas durante el turno de la mañana y con el equipo instalado.

El tiempo de muestreo para cada una de las zonas marcadas en el diagrama fue de 30 min, con flujo de aire constante a una temperatura promedio de $21^{0+/-1^{0}C}$.

Finalmente se hizo un análisis de frecuencia de los datos obtenidos de los monitoreos que se efectuaron, los cuales demostraron lo siguiente:

MONITOREO A

a) AREA LLENADO ASEPTICO.

La gráfica 1 punto de muestreo "AREA DE SELLADO" demuestra que no existe desarrollo de UFC durante los tres días de exposición. No se excedieron ninguno de los límites de alerta ni de control.

La gráfica 2 punto de muestreo "AREA LLENADO" demuestra que no existe desarrollo de UFC durante los tres días de muestreo no se excedieron los límites de alerta (3UFC), ni de control (5UFC).

La gráfica 3 punto de muestreo "FILTRO HEPA" demuestra que durante el primer día y tercer día de exposición existe desarrollo de 1UFC. No se excedieron ninguno de los límites, pero el hecho de permanecer en el límite de alerta indica que se deben de tomar las medidas de control sanitario por las cuales se debe disminuir el crecimiento de microorganismos.

La gráfica 4 punto de muestreo "HORNO" dentro del área de llenado demuestra que existe desarrollo de 1UFC; durante el primer y tercer día de exposición. No se excedieron ninguno de los límites lo que indica que existe control microbiológico en este punto de muestreo..

La gráfica 5 punto de muestreo "PISO Area Aséptica", demuestra que en el segundo día de exposición que existe desarrollo de 1UFC. No se excedieron el límite de alerta ni el de control.

La gráfica 6 punto de muestreo "PARED Area Aséptica" demuestra que en el segundo día de exposición existe desarrollo de 1UFC. No se excedieron los límites de alerta ni de control. Pero es necesario que se siga manteniendo el control sanitario que asegure la calidad del medio ambiente.

b) EXCLUSA

La gráfica 7 punto de muestreo "PISO" demostró que en el segundo día de exposición existen 5UFC. Si se excedió el límite de alerta por lo que es necesario identificar el tipo de microorganismo desarrollado, sanitizar nuevamente.

c) VESTIDOR

La gráfica 8 punto de muestreo "ESPEJO" demostró que en el segundo día de exposición existe desarrollo de 3UFC. Se llegó al límite de alerta lo cual indica que se deben tomar las medidas de control sanitario que asegure que este punto se encuentre abajo del límite de alerta establecido.

La gráfica 9 punto de muestreo "BANCA" demostró que en el segundo día de exposición existe 1UFC. No se excedieron los límites de alerta ni de control, esto indica que se debe identificar el tipo de microorganismo y de acuerdo a esto efectuar la sanitización.

La gráfica 10 punto de muestreo "PUERTA Acceso Vestidor" demostró que durante el primer y segundo día de exposición existen 6 UFC. Se excedió el límite de alerta pero no el de control, por lo que es necesario identificar que tipo de microorganismo para efectuar la rotación de agentes sanitizantes.

c) AREA DE PRPARACION DE SOLUCIONES

La gráfica 11 punto de muestreo "MESA" de trabajo demostró que en el primer día de exposición existe desarrollo de 1UFC. No se excedieron ninguno de los límites pero se recomienda identificar la colonia mediante pruebas microbiológicas y observar la frecuencia con que aparece el microorganismo y sanitizar nuevamente si es necesario.

MONITOREO B

a) AREA LLENADO ASEPTICO.

La gráfica 1 punto de muestreo "AREA DE SELLADO" demuestra que no existen unidades formadoras de colonias que excedan ninguno de los límites ni el de alerta ni el de control por lo que se considera que este punto de muestreo esta bajo control y se debe procurar que así permanezca ya que es uno de los puntos más importantes dentro del área aséptica.

La gráfica 2 punto de muestreo "AREA DE LLENADO" demuestra que no existe desarrollo de unidades formadoras de colonias en los tres días de exposición.

No se excedieron los límites de alerta ni de control por lo que se considera que se debe aplicar periódicamente el programa de rotación de agentes sanitizantes y el monitoreo microbiológico de superficies.

La gráfica 3 punto de muestreo "FILTRO HEPA" demuestra que no existe desarrollo de unidades formadoras de colonias. Por lo que se considera que el programa de rotación de agentes sanitizantes se debe seguir aplicando periódicamente para mantener este punto de muestreo bajo control.

La gráfica 4 punto de muestreo "HORNO " demuestra que no existe desarrollo de unidades de colonias por lo que se considera que este punto de muestreo esta bajo control no excedieron ninguno de los límites de alerta ni de control.

La gráfica 5 punto de muestreo "PISO AREA ASEPTICA" demostró que no existe desarrollo de unidades formadoras de colonias no se excedieron ninguno de los límites ni de alerta ni de control.

La gráfica 6 punto de muestreo "PARED AREA ASEPTICA" demostró que no existe desarrollo de unidades formadoras de colonias en ninguno de los tres días de exposición no se excedieron los límites ni el de control ni el alerta.

b) EXCLUSA

La gráfica 7 punto de muestreo "PISO" demostró que no existe desarrollo de unidades formadoras de colonias. No se excedieron los ni el límites de alerta, ni el de control.

c) VESTIDOR

La gráfica 8 punto de muestreo "ESPEJO" demostró que no existe desarrollo de 1UFC. No se excedieron ninguno de los límites ni el de alerta ni el de control.

La gráfica 9 punto de muestreo "BANCA" demostró que durante el segundo día de exposición existe desarrollo de 1UFC. No se excedieron ninguno de los límites ni el de alerta ni el de control.

La gráfica 10 punto de muestreo "PUERTA ACCESO VESTIDOR" demostró que existe desarrollo de 1UFC durante el segundo día de exposición no se excedieron ninguno de los límites ni el de alerta ni el de control.

c) AREA DE PREPARACION DE SOLUCIONES

La gráfica 11 punto de muestreo "MESA DE TRABAJO" demostró que durante el primer y segundo día de exposición existe desarrollo de 2UFC no se excedieron ninguno de los límites ni el de control ni el de alerta.

MONITOREO DE SUPERFICIES

Al igual que las determinaciones anteriores se efectuó el muestreo de superficies. Para ello se utilizaron material de limpieza estériles y como agente sanitizante alcohol etílico al 70%.

Se utilizaron medios de cultivo TSA y DSA líquidos en tubos de ensaye con hisopos los cuales fueron preincubados antes de efectuarse el muestreo para asegurar su esterilidad y rendimiento al momento de ser utilizados.

El muestreo que se realizó en el área aseptica de acuerdo con el PEO monitoreo ambiental microbiológico, fue en condiciones estáticas con equipo instalado; en condiciones ambientales tales como flujo de aire filtrado por HEPA, y control de temperatura de acuerdo a la gráfica 1.

La superficie muestreada fue de 10 x 10 cm² . Los resultados obtenidos como se muestran en la tabla 2.2 indican que existe desarrollo de microorganismos por lo cual es necesario efectuar un estudio microbiológico en el que se puedan identificar para así aplicar el PEO rotación de agentes sanitizantes para asegurar posteriormente que estos esten dentro de los límites de control permitidos.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

Se logró establecer un programa de rotación de agentes sanitizantes, el cual se evaluó mediante el monitoreo microbiológico del medio ambiente y de superficies. Actualmente no existe nuevos sanitizantes que destruyan totalmente los microorganismos. Pero quizá en el futuro se obtenga químicamente un sanitizante que reúna las propiedades químicas y microbiológicas necesarias que actúen sobre la marcha de los microorganismos.

En los resultados obtenidos observamos en las gráficas y tablas que aún habiéndose aplicado el programa de sanitización, monitoreo ambiental y de superficies, existe un desarrollo de unidades formadoras de colonias de hongos y bacterias; Estos resultados podrán ser mejorados en un futuro inmediato a medida que se efectúen sanitizaciones periódicas.

El monitoreo de superficies y el monitoreo ambiental que se realizaron en al área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica permite evaluar el medio ambiente del área para el control de microorganismos, pero actualmente existen otros métodos más seguros y confiables como el método de placas de contacto, y los contadores electrónicos de partículas Royco, pero en este caso no se utilizaron en la parte experimental de este trabajo de tesis por falta de recursos económicos. Otro control que se efectuó en la parte experimental de este trabajo fue el control de la temperatura el cual se mantuvo entre 18-22°C.

También es de gran importancia considerar que las personas que ingresan al área aséptica estén concientes de que ellos son la parte más importante por la cual se genera mayor contaminación dentro del área. Por lo tanto es necesario aplicar correctamente la técnica de vestido de acuerdo al PEO establecido para ello. De está forma se protegerá el proceso de fabricación de inyectables y al operario que se encuentre en el área aséptica.

Tomando en consideración los resultados obtenidos y la importancia que implica el control microbiológico del área aséptica es necesario asegurar la calidad de los productos que se fabriquen.

El área aséptica del Laboratorio de Tecnología Farmacéutica requiere de todos los controles mencionados anteriormente, pero en este trabajo de tesis el enfoque fue sobre la necesidad de establecer un programa de limpieza y rotación de agentes químicos.

El laboratorio de tecnología farmacéutica de la facultad de química tiene un área aséptica de dimensiones pequeñas, cuenta con el equipo necesario para que los alumnos, profesores y tesistas realicen las prácticas de llenado y sellado de productos inyectables además se han implementado los PEO correspondientes mediante los cuales se trabajará de mejor manera dentro del área aséptica.

Por tal razón se concluyó que el programa de rotación de A. S. es bueno desde el punto de vista económico ya que no es costoso y además se realiza en poco tiempo.

La rotación A.S. así como en monitoreo ambiental y de superficies son las mejores medidas de limpieza que se han implementado y desarrollado a nivel mundial y nacional para llevar a cabo un control de limpieza seguro y perfecto que se requiere en el área aséptica.

CAPITULO VII

BIBILOGRAFIA.

- 1.- **ALCAMO.** *Ph.D. Edward. Fundamentals of microbiology. 9. edition W.B. Saundeas Company, inc (USA) 1991.*
- 2.- **ATLAS DE MICROBIOLOGIA** *Fundamentals and applications. Mc Millan Publishing Company..*
- 3.- **AVVIS KENNT** *Preparados Parenterales (85).*
- 4.- **A.V.FEIGENBAUM** *Control total de la calidad. Ed.Compañia editorial Continental S.A de C.V. (México) 1986 (7).*
- 5.- **CAPUCCINO.** *J and Sherman, Natalie. Microbiology and laboratory Manual-Third edition. the Benjamin-Cummings Publishing Compny 1990.*
- 6.- **CIPAM** *Mex Guía de Prácticas adecuadas de manufactura para cuartos limpios. Monografía Técnica N. 1(pag 3 - 13) México 1988.*
- 7.- **COOPER** *W: Douglas ç, (1988) Stastical analisis (Poison) of clean room data: Recent revision to federal Standrar 209. Pharmaceutical Technology (2), 66-77.*
- 8.- **DEAN MIKE (1990)** *Aseptic. Processing and retrospective Review. Pharmaceutical Technology. (14).*
- 9.- **DULBECCO.** *Renato, Microbiology fourth Edition, J.B.Lippincott Company. 1990.*
- 10.- **FEIGENBAUM** *A.V. (Armand Vallin). Total Quality Control. Third edition. Mc. Graw Hill Book Company. (USA) 1983.*
- 11.- **FILIBERTO RASGADO J.** *Estudio Económico de Planes de Producción de inyecctables en una industria farmacéutica México. 1989: (pag 28-31) capitulo III, Universidad Nacional Autonoma de México. Facultad de Química.*
- 12.- **FROBISHER.** *Sc. D. Hinsill. Ph D.D Ronald Fundamentals of microbiology. 9 edition, W.B. Saunders Company (PHILADELPHIA) 1986.*
- 13.- **GUERRA.** *Johnny. (1986) . Validation of analitical methods by FDA. laboratories Pharmaccutical Technology (2) . 66 72.*
- 14.- **LACHMAN** *Leon. The Theory and practice of Industrial Pharmacy. 11 edition Lea & Febiger (PHILADELPHIA). 1986.*
- 15.- **LYNE.** *M Patricia Métodos microbiológicos 9a. edición. Ed Acribia (España) . 1991.*
- 16.- **RANGWALIA P.M. AND NABLO S.V. (1985).** *Electon-Beam Sterelization and its aplication to aseptic packaging. Pharmaccutical Technology. (9)*

- 17.- RECH Maryann (1991). Current trends facilities Equipment for Aseptic Processing. Pharmaceutical TECHNOLOGY (2) 66-72.
- 18.- REMINGTON'S. Pharmaceutical Sciences. (85).
- 19.- SÁNCHEZ RJUAN FCO.
ISLAS PÉREZ VALENTIN. Breve Historio de la Farmacia en México y en el Mundo
Asociación Farmacéutica Mexicana (Pag. 64-160) México
1992.
- 20.- STOCKDALE D.P. (1985) Desing and operation of Aseptic filling System. Pharmaceutical
technology. (9). 38-47.
- 21.- TORTORA. J. Gerard. Microbiology. Fourth edition. The
Benjamin/Cummings Publishing Company. INC 1992.
- 22.- WASYNCSUCK. J. (1986) Validation of aseptic filling processes Pharmaceutical
Tecnology (4) 36-43.