



**Universidad Nacional Autónoma de
México**
**Facultad de Estudios Superiores
Zaragoza**



Ingeniería Química

Título de tesis

Fabricación de un farmoquímico estéril

Presenta:

Fernando González Altamirano

Que para obtener el título de:

Ingeniero Químico

Director de la tesis:

I.Q. José Antonio Zamora Plata

CDMX, Febrero de 2019



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.

Alumno: González Altamirano Fernando

PRESIDENTE	M. EN I. CUAUHTÉMOC LAGOS CHÁVEZ
VOCAL	I.Q. JOSÉ ANTONIO ZAMORA PLATA
SECRETARIO	M. EN C. ANA LILIA MALDONADO ARELLANO
SUPLENTE	M. EN I. MARÍA ESTELA DE LA TORRE GÓMEZ TAGLE
SUPLENTE	I.Q. BLAS MALDONADO SÁNCHEZ

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

JEFE DE CARRERA

I.Q. DOMINGA ORTÍZ BAUTISTA

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque comprendí que me estaba pasando por fuego, porque me faltaba carácter y personalidad y sólo así poder enfrentar con sabiduría los problemas que vienen.

A mi madre Jovita le doy las gracias, porque dedico parte de sus años, primero en preocuparse por darme alimento, vestido y educación, y segundo, por esos años de trabajo llenos de cansancio que permitieron terminar esta etapa de vida profesional a la que me he enfrentado, me enfrente y me enfrentare mientras así yo lo decida.

A mis hermanos Graciela, Adriana, Adrián, Rosa y Brisa les doy las gracias, porque pese a sus propios problemas cada uno de ellos decidió apoyarme a su manera para concluir la carrera de Ingeniería Química.

A mis amigos Vladimir, Liliana, Alejandra y Jorge les doy las gracias por ser parte de su vida en el tiempo que estudiamos la carrera de ingeniería, y que sin duda alguna seguiremos en contacto para contarnos nuestros éxitos y fracasos.

A mis profesores Néstor (+), Cuauhtémoc, Niño de Rivera y Zamora les doy las gracias por compartir sus experiencias de cómo han marcado su vida y lograron que aplicara una parte de sus consejos a mi desarrollo profesional.

A mi tía Ana María, a mi prima Diana y a mi sobrina Paola le doy las gracias, por hacerme pasar grandes momentos con ellas durante mi instancia en la carrera profesional.

A mi jefe Raúl Soto y compañero de trabajo Edgar Trejo les doy las gracias, por haberme dado la oportunidad para trabajar en la industria como Ingeniero Químico y mostrarme la vida laboral, además por tenerme paciencia para que poco a poco fuera aplicando el conocimiento que se adquiere en la escuela y otros más me los fue dando la experiencia.

Por último le doy las gracias al I.Q. José Antonio Zamora Plata quien siempre ha confiado en mí desde el plano personal y profesional, con dudas, pero siempre con la disposición para trabajar con él, además no debe ser fácil llevar la revisión de una tesis y él ha decidido darme la confianza para llevar mi tesis y poder obtener el título de Ingeniero Químico.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
OBJETIVOS DE LA TESIS	6
CAPITULO 1	7
GENERALIDADES.....	7
CONDICIONES DE OPERACIÓN POR ÁREA CLASIFICADA	10
CAPITULO 2	18
DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN FÁRMACO.....	18
RECEPCIÓN DE CLAVULANATO DE TERBUTILAMINA.....	20
MATERIAS PRIMAS	21
AJUSTE DE PH	22
FORMACIÓN DE TORTA	23
DISOLUCIÓN DE CLAVULANATO DE TERBUTILAMINA	24
PRECIPITACIÓN DE PRODUCTO	27
FILTRACIÓN DE PRODUCTO	28
COMPACTACIÓN DE PRODUCTO	28
LAVADO DE PRODUCTO.....	29
TAMIZADO Y ENVASADO	30
DOCUMENTACIÓN POR GARANTÍA DE CALIDAD.....	32
LIMPIEZA.....	34
CAPITULO 3	41
MEJORAS AL PROCESAMIENTO DEL FÁRMACO.....	41
EVALUAR UNA OPERACIÓN UNITARIA	42
HORARIOS DE TRABAJO	43

CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

RESUMEN

La fabricación de un farmoquímico se rige por las buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y pasa por varias etapas de tratamiento en distintos tipos de equipos de proceso antes de llegar al consumidor como producto acabado. La producción normalmente tiene lugar de forma continua en un proceso cerrado, donde los componentes principales están interconectados mediante un sistema de tuberías. El tipo de tratamiento implicado y el diseño del proceso dependen del tipo de producto final que se va a obtener.

El trabajo presentado consiste en dar a conocer el procesamiento general de un farmoquímico estéril es por ello que la desinfección constituye una etapa importante de tratamiento en determinadas líneas de proceso que se lleva a cabo mediante pruebas físicas, químicas y/o microbiológicas que permiten comprobar la calidad del producto final.

Las operaciones unitarias involucradas para procesar las materias primas pueden ser diversas y muy complejas desde transformaciones químicas significativas hasta la eliminación de impurezas o contaminantes por medio de la destilación, cristalización, precipitación, filtración, etc. lo que supone una gran responsabilidad para los encargados del procesamiento.

Durante el proceso de elaboración del fármaco estéril deben ser destruidos todos los microorganismos con esterilización por filtración, durante su procesamiento y con la esterilización térmica que se lleva a cabo al término de la limpieza.

El Ingeniero Químico está formado para atender, planear, controlar y dirigir la producción de un sistema de calidad e inocuidad para satisfacer las necesidades y expectativas de confianza y ética, llevando a solicitud del cliente para mejorar la calidad, seguridad, desarrollo y eficiencia del producto.

Por último se busca el uso óptimo entre las operaciones unitarias que permite tener grado de control para mejorar los rendimientos de fabricación del fármaco, lo que nos lleva a las exigencias para que las cuestiones económicas sean lo más bajo posible durante el procesamiento.

INTRODUCCIÓN

Los antibióticos son sustancias que se usan para matar o inhibir el crecimiento de las bacterias. El antibiótico pionero fue la penicilina, que revolucionó el tratamiento de las infecciones, como la neumonía y la tuberculosis, y su producción, a partir de hongos, constituyó la primera aplicación de la biotecnología a la industria farmacéutica. Su descubrimiento se debe a Alexander Fleming, que en 1928 encontró que el hongo *Penicillium notatum* producía "algo" capaz de matar a las bacterias que estaba estudiando. En 1938 Howard Florey y Ernst Chain aislaron la penicilina a partir del hongo y realizaron los experimentos claves en ratones. La producción comercial comenzó en 1943. Actualmente, la mayoría de los antibióticos, denominados "naturales", se obtienen a partir de los microorganismos que los producen. Así, mientras algunas especies de *Penicillium* producen penicilina, otras fabrican antibióticos tan importantes como las cefalosporinas. Los antibióticos denominados "semi-sintéticos" son extraídos de microbios y luego mejorados en el laboratorio. Tal es el caso de la ampicilina, que surge de la modificación química de la penicilina. Finalmente, algunos antibióticos, como las sulfamidas, son fabricados enteramente en el laboratorio y por eso son llamados "antibióticos sintéticos". El ácido clavulánico (AC), es una molécula que exhibe una potente actividad inhibitoria de las enzimas β -lactamasas, por lo que se ha convertido en un importante producto comercial disponible en combinaciones con antibióticos β -lactámicos como amoxicilina (Augmentin TM), tetraciclina (Timentín TM) [4] y también como producto genérico. Su efecto inhibitorio fue descubierto en 1976 y desde entonces se han realizado exhaustivos estudios con el fin de mejorar los títulos de antibiótico empleando procesos de fermentación con la bacteria que naturalmente lo produce, *Streptomyces clavuligerus* (Sc). La productividad del proceso, depende de muchos factores, entre ellos del tipo y concentración de nutrientes, de las condiciones de operación de la fermentación y de los propios mecanismos intracelulares de biosíntesis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fabricación de productos estériles está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende, en gran parte, de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La garantía de calidad reviste una importancia especial y esta fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos cuidadosamente establecidos y validados.

La garantía de la esterilidad y de otros aspectos de calidad del fármaco no debe depender únicamente de los ensayos realizados al final del proceso o sobre el producto terminado.

La fabricación del fármaco debe realizarse en zonas limpias. El acceso a estas zonas debe realizarse a través de esclusas reservadas para el personal y/o los equipos y materiales. Las zonas limpias deben mantener un nivel de limpieza adecuado y han de estar dotadas de aire filtrado a través de filtros de una eficacia apropiada.

Las diversas operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deben realizarse en zona limpia. Las operaciones de fabricación se clasifican en dos categorías: en primer lugar, aquellas en que el producto se esteriliza al final y, en segundo lugar, aquellas en que se realizan asépticamente en todas o algunas de las operaciones unitarias.

Las zonas limpias para la fabricación de productos estériles se clasifican según las características requeridas del entorno. Cada operación de fabricación exige un grado adecuado de limpieza del entorno en estado de funcionamiento para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto o los materiales que se estén manipulando.

A fin de cumplir las condiciones en funcionamiento, estas zonas están diseñadas de forma que alcanzan ciertos niveles específicos de limpieza del aire cuando está en reposo. La situación en reposo es aquella en la que la instalación está

completa y operativa, con los quipos de producción instalados pero sin que esté presente el personal. La situación en funcionamiento es aquella en la que la instalación está funcionando de la forma de trabajo con el número de personas definidas trabajando.

El propósito de estas situaciones es poder rastrear los efectos de la relación entre las actividades de producción y los atributos del producto.

OBJETIVOS DE LA TESIS

- ✓ Describir el control de condiciones de áreas de trabajo en la producción de un farmoquímico.
- ✓ Describir las operaciones unitarias principales del proceso de producción de un farmoquímico estéril.
- ✓ Reportar las mejoras al procesamiento para la fabricación de un farmoquímico estéril.

CAPITULO 1

GENERALIDADES

El departamento donde se desarrolla la fabricación de un farmoquímico estéril está completamente estructurado de tal forma que garantice la inocuidad del producto final, todas las secuencias implicadas para su funcionamiento deben estar vigiladas por personal capacitado para que las actividades se cumplan de acuerdo a los procedimientos relacionados a la fabricación del fármaco. Esto es, el organigrama donde se muestran los arreglos para los puestos /títulos de la gestión de calidad, producción y control de calidad, incluyendo la alta gerencia y el número de empleados comprometidos en la gestión de calidad.

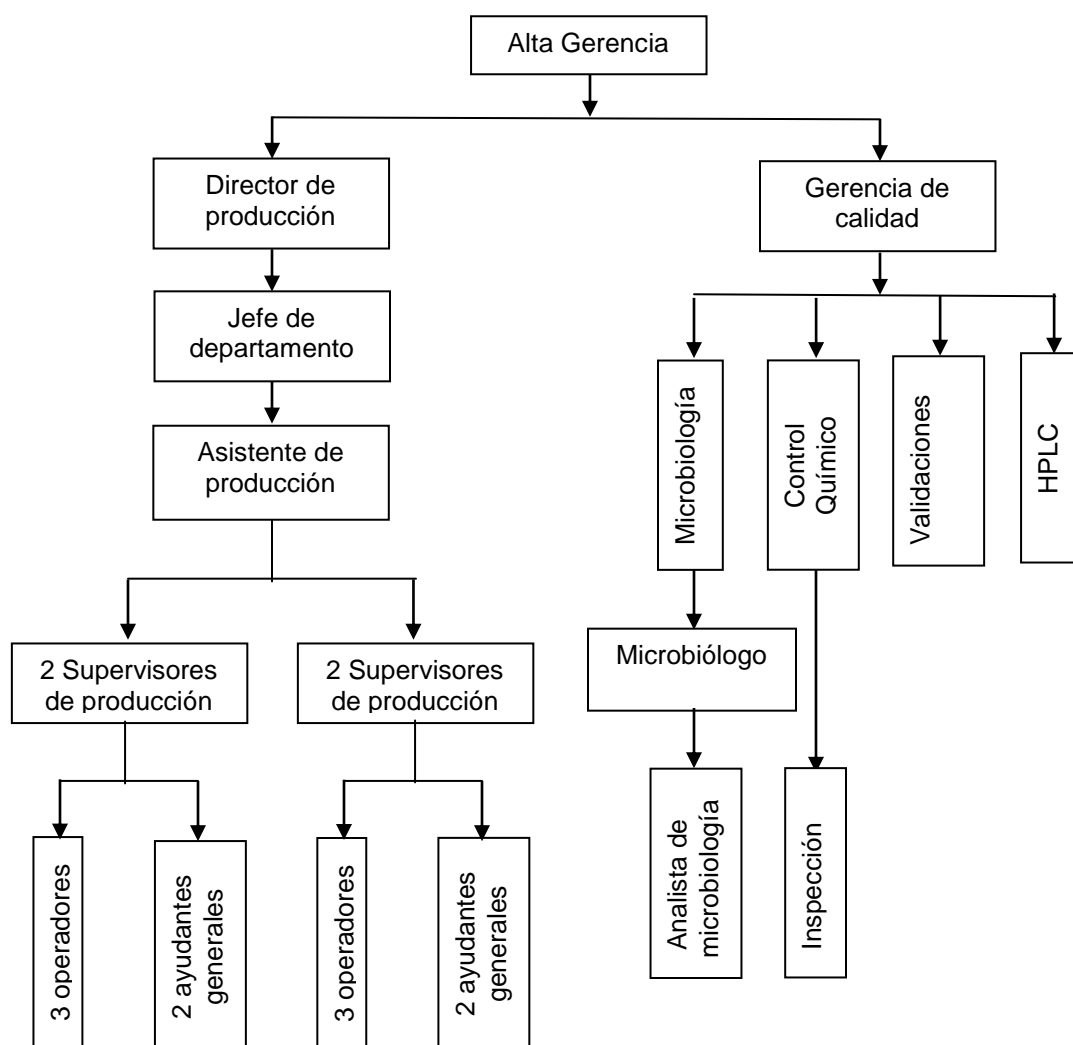


Fig.1-Organigrama de puestos de mando

Es responsabilidad de todos vigilar y aplicar los procedimientos escritos en las prácticas aceptables de fabricación del farmoquímico, el jefe de producción en coordinación con el asistente deben implementar y asegurar estos procedimientos, es responsabilidad del supervisor verificar la realización física y documentada del proceso de fabricación así como capacitar al personal operativo y estos deberán informar sobre anomalías durante la realización de las diferentes operaciones unitarias de fabricación. Microbiología ha de informar a garantía de calidad sobre la calidad de todos los componentes involucrados y dar autorización para la fabricación del farmoquímico estéril.

Para entender sobre la fabricación que se lleva a cabo en el departamento se presenta un panorama general:

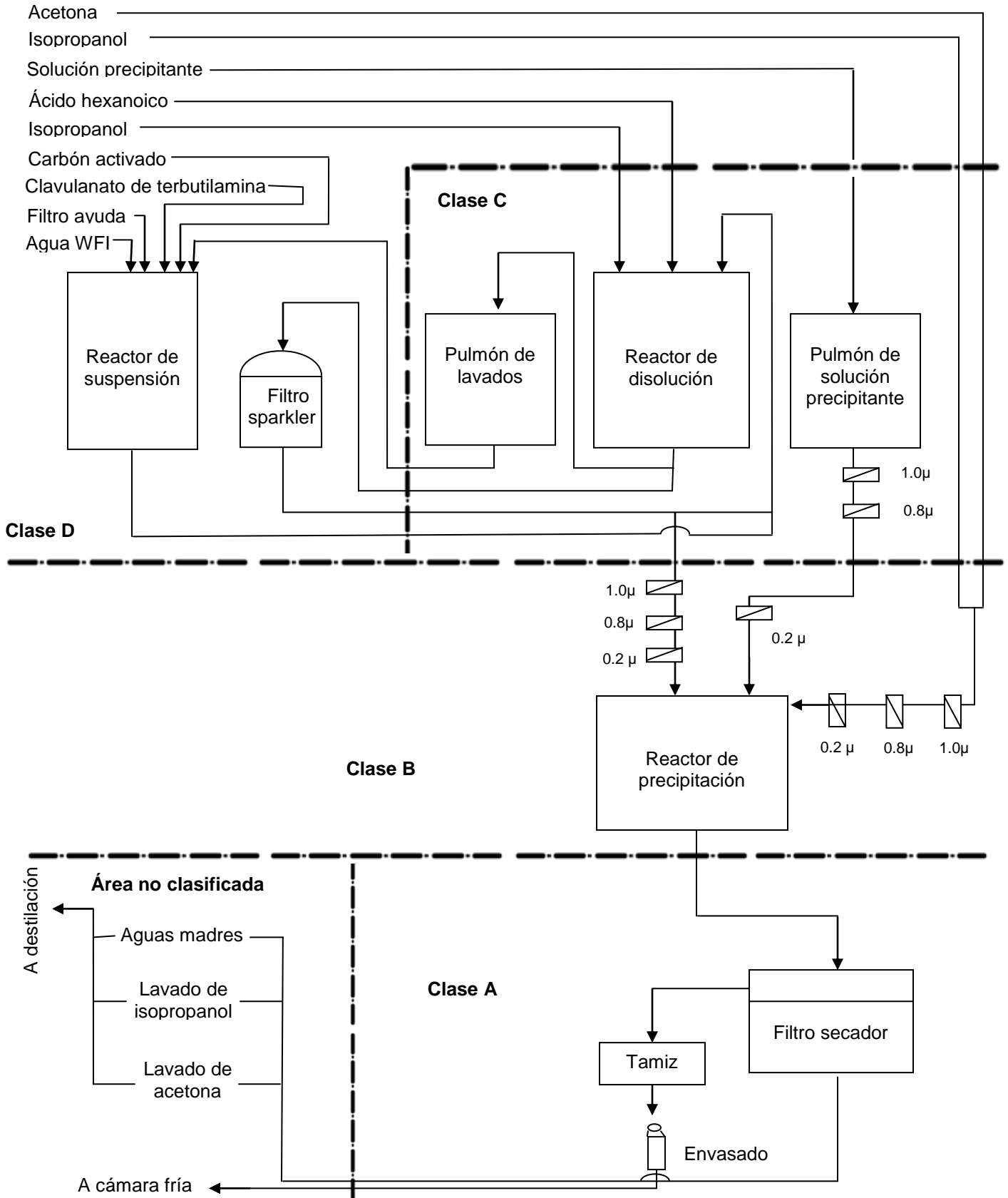


Fig.2-Operación de fabricación

CONDICIONES DE OPERACIÓN POR ÁREA CLASIFICADA

Todo el personal que trabaja en ambientes controlados debe recibir capacitación constante. La disciplina rigurosa y la supervisión estricta de personal son esenciales para garantizar un nivel de calidad adecuada para el procesamiento aséptico es por ello que todo el personal que desee ingresar a las áreas controladas conozca y entienda los siguientes conceptos:

Aséptico: técnicamente, la ausencia de microorganismos, pero en el procesamiento aséptico, se refiere a métodos y operaciones que minimizan la contaminación microbiana en ambientes donde el producto y los componentes esterilizados se llenan y / o ensamblan.

Esterilidad: dentro de la definición más estricta de esterilidad, un artículo se considera estéril cuando existe una ausencia total de microorganismos viables. Viable, para los organismos, se define como tener la capacidad de reproducirse. La esterilidad absoluta no se puede demostrar en la práctica porque es técnicamente inviable demostrar un absoluto negativo. Además, la esterilidad absoluta no se puede demostrar en la práctica sin probar cada artículo en un lote. La esterilidad se define en términos probabilísticos, en los que la probabilidad remota de un artículo contaminado es aceptable.

Procesamiento aséptico: operación en la cual el producto se llena en su empaque primario en un entorno clase A, o mejor, y en condiciones que minimizan el riesgo de contaminación microbiana. El objetivo final es producir productos lo más libres posible de contaminación microbiana.

Sistema de barrera: barreras físicas instaladas dentro de una sala de procesamiento aséptico para proporcionar una separación parcial entre el personal con túnica aséptica y las áreas críticas sujetas a un riesgo considerable de contaminación. El acceso del personal a la zona crítica no está restringido en gran medida pero está sujeto a un alto nivel de desinfección.

Sala limpia: Una sala en la que la concentración de partículas en el aire se controla para cumplir con una Clase de limpieza de partículas en cada clase especificada. Además, se monitoriza la concentración de microorganismos en el medio ambiente; A cada clase de limpieza definida también se le asigna un nivel microbiano para el aire, la superficie, el equipo y el personal.

El procesamiento aséptico es la actividad más crítica realizada en áreas controladas microbiológicamente, y los supervisores deben prestar mucha atención a los detalles en todos los aspectos de este esfuerzo. A efecto de mostrar la información del ingreso del personal a las áreas controladas para hacer cumplir la esterilidad y la calidad del producto que se fabrica en el departamento se cuenta con clase D, C, B, y A.

A efecto de que se proteja el procesamiento de producto de la contaminación la vestimenta necesaria para cada área es:

Clase D: deberá quedar cubierto el cabello, boca y nariz. Deberá llevarse un traje protector general y zapatos o cubre zapatos adecuados. Deberá tomarse medidas para evitar la entrada en la zona limpia de contaminación procedente del exterior.

Clase C: deberá quedar cubierto el cabello, boca y nariz. Deberá llevarse un traje de un pantalón de una o dos piezas, recogido en las muñecas y con cuello alto, junto con zapatones o cubre zapatos adecuados. Esta ropa no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula.

Clase A/B: el cabello, se cubrirá totalmente, deberá utilizarse una máscara para evitar la emisión de gotitas. Se utilizarán guantes apropiados esterilizados o desinfectados. Las partes inferiores de los pantalones se introducirán en el calzado y las mangas en los guantes. La vestimenta protectora no debe liberar prácticamente ninguna fibra ni partícula y debe retener las partículas desprendidas por el cuerpo.

Se afirma que el ser humano es el principal portador de microorganismos por lo que es inherente describir el caso práctico de la colocación de vestimenta para áreas clasificadas y que a continuación se ilustra:

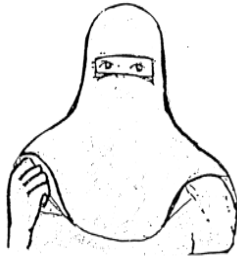


Fig. 3 Escafandra



Fig. 4 Retirar Overol de bolsa estéril



Fig. 5 Tomar de la parte interna del Overol estéril, para manipulación



Fig. 6 Desdoblar Overol estéril



Fig. 7 Colocar Overol estéril, empezando de abajo hacia arriba



Fig. 8 introducir las manos al Overol estéril sin tocar la parte externa



Fig. 9 Unir Overol estéril con escafandra



Fig. 10 Colocar cubre-zapato estéril



Fig. 11 Sujetar perfectamente el cubre-zapato estéril

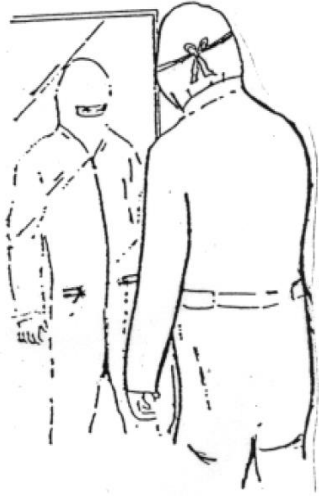


Fig. 12 Observar detalladamente que este perfectamente colocado el overol e ingresar al área clase A.

Se debe documentar una formalización para todo el personal que ingresa a estas áreas controladas, así también se debe tener presente que para minimizar el riesgo de contaminación microbiana el supervisor debe aislar del personal según sea el caso:

1.- En las zonas limpias no debe llevarse relojes de pulsera, maquillaje ni joyas

2.- Deberá retirarse la ropa de planta y aplicar los altos niveles de higiene en cuerpo, cara, manos y brazos para el ingreso a áreas controladas.

3.- Supervisar que no cuenten con descamación en la piel, que no sufran de enfermedades infecciosas

o lesiones corporales expuestas al aire. Si cumplen con esto se debe aislar de áreas clasificadas.

4.- El personal que ingrese a áreas clasificadas debe recibir formación regular en disciplina para comportarse a niveles mínimos y los movimientos deben ser controlados y metódicos.

5.- En las áreas controladas sólo debe estar presente el número mínimo de personas necesarias.

Para propósitos de una planta de HVAC se deben considerar tres aspectos principales: la protección del producto, la protección del personal y la protección del medio ambiente.

La ubicación geográfica en las áreas controladas se encuentra documentada en la norma ISO 14644-4 “diseño, construcción y puesta en funcionamiento de instalaciones de salas limpias” que explica la perturbación del flujo de aire unidireccional y control de la contaminación por lo que se presenta una forma general de construcción por área clasificada.

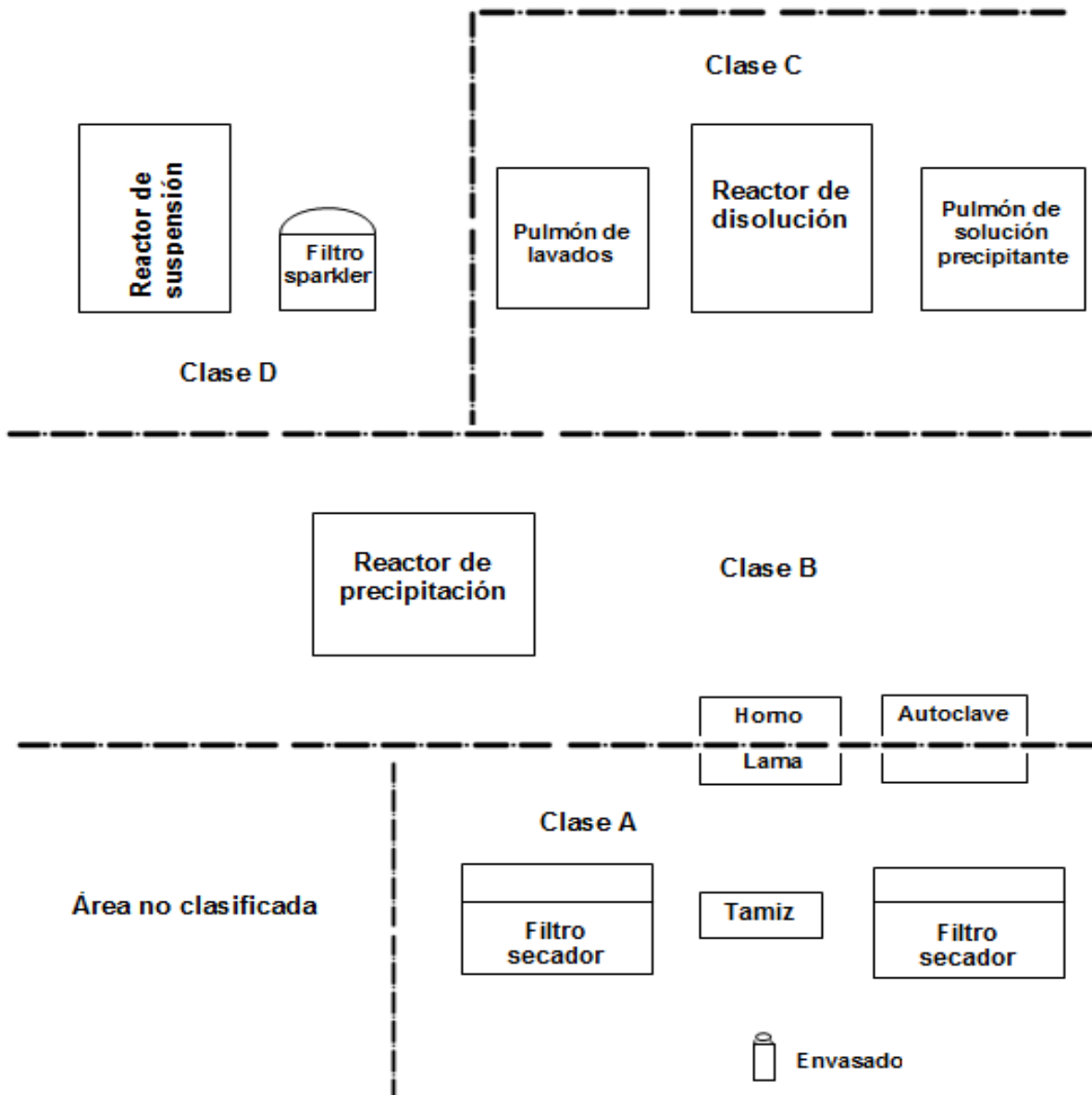


Fig. 13- Plano de localización general

Para reducir la acumulación de polvos y facilitar la limpieza, no debe haber recovecos difíciles de limpiar y han de haber un número mínimo de repisas, estantes, armarios y equipos. Las puertas deben diseñarse cuidadosamente para evitar los citados recovecos difíciles de limpiar. Las conducciones, las cañerías y demás elementos necesarios deberán instalarse de manera que no se creen recovecos, aberturas sin sellar y superficies que sean difíciles de limpiar.

Los vestuarios estarán diseñados como esclusas y se utilizarán para proporcionar una separación física de las diferentes fases de cambio de vestimenta, para minimizar así la contaminación microbiana y por partículas de la vestimenta protectora. Los vestuarios estarán barridos de forma eficaz por aire filtrado. La fase final del vestuario deberá tener, en situación de reposo, el mismo grado que la zona a la que conduzca. A veces es recomendable utilizar vestuarios separados para la entrada y salida de las zonas limpias.

A efecto de mostrar los puntos críticos de monitoreo por área clasificada para totalizar la carga microbiana se menciona de manera general los puntos de control que son requeridos por el departamento de aseguramiento de calidad.

Para clase D los controles periódicos de monitoreo ambiental para “detectar la aparición de contaminación microbiana en el piso, pared, báscula, reactor de suspensión, sparkler y transfer es después de haber realizado limpieza y nuevamente al hacer la desinfección de esta clase” [10].

Para clase C los controles periódicos de monitoreo ambiental para “detectar la aparición de contaminación microbiana en piso de tanques, pared junto a tanque, ventana junto a tanques, reactor de disolución, pulmón de lavado y pulmón de solución precipitante es después de haber realizado limpieza y nuevamente al hacer la desinfección de esta área” [10].

Para clase B los controles periódicos de monitoreo ambiental para “detectar la aparición de contaminación microbiana en piso, pared, ventana, y reactor de precipitación es después de haber realizado limpieza y nuevamente al hacer la desinfección de esta área. No debe olvidar hacer monitoreo con placa de contacto al reactor de precipitación así como a las carcasas de los filtros de 0.2 μ m, y al salir el personal operativo se han de monitorear con placa de contacto la impresión de guante izquierdo y guante derecho de los cinco dedos en cada una de las placas” [10].

Para clase A los controles periódicos de monitoreo ambiental para “detectar la aparición de contaminación microbiana se distribuyen 6 placas de sedimentación de manera uniforme sobre el área. Hacer monitoreo con placa de contacto en filtro secador, tamiz vibratorio, bascula, mesa de apoyo, puerta de entrada y salida, salida de materiales de horno y autoclave. Para monitoreo del aire se cuenta con un medidor de partículas el cual se alarma si detecta presencia de las mismas haciendo lectura total de partículas presentes en el área. Hacer monitoreo con placa de contacto al finalizar la descarga del producto en dedos de la mano derecha e izquierda, hombros, boca, nuca, espalda, glúteos, y piernas” [10].

Para monitorear tanto el ambiente, equipos y personal de las clase controladas correspondientes el área de microbiología ha de proporcionar placas de sedimentación, la selección del medio de cultivo utilizado debe hacerse en la forma farmacéutica del producto. “Las placas son expuestas por periodos no mayores a cuatro horas, el personal operativo las retira y las lleva a microbiología donde son incubadas para analizar cada placa de sedimentación y determinar mediante reporte la especificación cuantitativa de unidades formadoras de colonias presentes” [10].

El diseño y la construcción de salas limpias y ambientes controlados están cubiertos por la serie ISO 14644. Esta norma define el rendimiento de un ambiente limpio con respecto a la concentración de partículas totales por unidad de volumen. ISO 14644-1 estipula el conteo total de partículas permitido para que un ambiente limpio cumpla con las clasificaciones de calidad del aire definidas. Se remite al lector a esta norma. La tabla 1 que se presenta se basa en la norma NOM 249 que refiere a las instalaciones de preparación, muestra a detalle las condiciones que deben aplicar a las áreas controladas.

Tabla 1 – Condiciones de operación por área de fabricación

clasificación	Ejemplos de proceso	Número máximo permitido de partículas totales/m ³		Frecuencia de monitoreo	Partículas viables		Presión diferencial y flujo de aire	Cambios de aire (mínimos) por hora	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estáticas/dinámicas			(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		≥ 0.5 μm	≥ 5μm							
Clase A	Llenado aséptico Operaciones asépticas Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.	3520/3520	29/29	CONTINUO / Durante todo el proceso de llenado.	≤ 1/m ³ ≤1/placa ^b ≤1/huella ^c	CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado.	≤ 15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada.	N/A	18°C a 25°C 65% HR	Overol, escafandra, goggles, cubre zapatos y guantes estériles para área aséptica.
Clase B	Entorno de ISO-Clase 5 para productos que no llevan esterilización terminal.	35 200/ 35020000	293/ 293	c/3 meses	≤ 10/m ³ ≤5/placa ^b ≤5/huella ^c	Diario/turno de producción.	≤ 15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada.	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que el ISO-Clase 5
Clase C	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre. Entorno de ISO-Clase 5 para productos que llevan esterilización terminal. Almacenamientos de accesorios para formas farmacéuticas estériles.	352000/ 3520 000	2930/ 29300	c/6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice c/3 meses.	≤ 100/m ³ ≤50/placa ^b	semanalmente	≤ 10 Pa	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello fácil y corporal cubierto, cubrebocas y guantes.
Clase D	Entorno de ISO-Clase 7 Cuartos de aisladores Cuartos incubadoras y de refrigeración (localizadas en áreas de producción) Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles.	3520000/ n.a.	29300/ n.a.	c/6 meses	≤ 200/m ³ ≤100/placa ^b	mensualmente	≤ 5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positivos con respecto a donde no se generan polvos.	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello fácil y corporal cubierto, cubrebocas y guantes.
Área no clasificada	Acondicionamiento secundario.	35200000/ n.a.	293000 / n.a.	anualmente	n.a.	anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18°C a 25°C	Uniforme de planta limpio; cabello cubierto.

Fuente: NOM-249-SSA1-2010

CAPITULO 2

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UN FÁRMACO

La siguiente descripción del fármaco tiene el propósito de servir como un enfoque práctico para asegurar el procesamiento aséptico de fabricación. El alcance está relacionado con la verificación, de diversos factores que contribuyen al resultado del procesamiento aséptico. Se han consultado las referencias disponibles y además se han volcado en este estudio principalmente muchos años de experiencia práctica en el campo de miembros de ingenieros, microbiólogos y personal operativo.

Estas pautas podrían usarse en una acción preventiva como lista de verificación para una revisión interna y de aseguramiento de la calidad.

Este proceso de descripción proporciona únicamente pautas y no constituye una garantía en sí mismo. El proceso de descripción no se propone ser preceptivo ni afirma ser completo. El mismo asume que se observan las recomendaciones de los manuales de operación de todos los equipos pertinentes, los programas de mantenimiento recomendados, las buenas prácticas de fabricación generalmente aceptadas, etc.

Un enfoque de búsqueda sistemática de fallas es preferible cada vez que se presenta una situación de inestabilidad.

Si la situación es identificar oportunidades de mejora, y una evaluación independiente de la aptitud de producción, se deben cubrir todos los aspectos que impacten sobre la calidad del producto terminado, desde las materias primas hasta el análisis del producto. La estructura para identificar oportunidades de mejora va desde una inspección general por una investigación integral hasta un plan de implementación.

El procesamiento aséptico de la fabricación de productos comercialmente estériles depende de varios factores:

Tabla 2 - Pautas de verificación y aseguramiento de la calidad.

FACTOR	POSIBLE EFECTO
Calidad de la materia prima	Sobrevivientes de proceso que causan inestabilidad
De ser pertinente, mezcla y procesamiento (contenido de carga microbiana)	Sobrevivientes de proceso que causan inestabilidad
Tratamiento térmico en los equipos de procesamiento (relación tiempo/temperatura)	Tratamiento insuficiente
Tratamiento térmico de material de envase aséptico (tiempo, temperatura, concentración)	Tratamiento insuficiente
Estados de todos los equipos de proceso (fugas, averías, no asépticos o de asepsia defectuosa, mantenimiento)	Recontaminación
Resultado de la limpieza (remanentes de producto)	Esterilización insuficiente
Esterilización de los equipos de procesamiento y llenado.	Esterilización insuficiente

Fuente: Elaboración propia

El personal operativo debe cumplir con la verificación de una situación común, de problemas mayores o averías visibles que estén causando inestabilidades en las zonas asépticas que pueden impedir el arranque de fabricación del farmoquímico estéril.

Una lista de revisión de puntos de verificación puede ayudar a evitar el problema y prevenir situaciones de inestabilidad. La lista podría ser utilizada por el ingeniero dado que se necesita el conocimiento para entender un proceso de fabricación aséptico, y saber el nombre, función y posición de sus componentes.

Todos y cada uno de los componentes de la transferencia aséptica de producto de una planta constituye un riesgo potencial para el desempeño aséptico.

Comenzando en la transferencia aséptica, buscar fugas, soldaduras sospechosas, manómetros, uniones, válvulas, trampas de vapor, válvulas de contrapresión, extremos muertos etc. Un extremo muerto no debe ser más largo que 1.5 veces el diámetro del tubo.

Si en la transferencia aséptica de producto hay tanques asépticos, estos se esterilizan usualmente con vapor. La tubería debe estar diseñada adecuadamente, evitando tramos en forma de "U" que puedan juntar condensados. Mida la temperatura en dichos tramos con un termómetro de contacto durante la esterilización.

Para la esterilización verificar la función de los puntos críticos como el tiempo y la temperatura. La posición de la guardia de temperatura es crucial: debería estar en el reactor de precipitación y filtros secadores (donde supuestamente son los puntos más fríos del sistema de esterilización).

La esterilización se realiza habitualmente durante 60 min a por lo menos $122^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Verifique los valores prefijados del temporizador y la guardia de temperatura en los registros de control lógico programable (PLC). Abra el sistema en algunos lugares críticos (por ejemplo, el cuadro de válvulas de fin de línea).

La siguiente pauta serviría como ayuda para una inspección sistemática de una etapa de fabricación.

RECEPCIÓN DE CLAVULANATO DE TERBUTILAMINA

La temperatura de clavulanato de terbutilamina (CTA) tras su fermentación, cristalización y almacenamiento, es de suma importancia para la calidad microbiológica. La temperatura impacta directamente sobre la disolución e influye sobre la carga microbiana.

La temperatura óptima que recomienda la farmacopea de los estados unidos mexicanos para mantener la calidad microbiológica del CTA bajo control es 8°C .

MATERIAS PRIMAS

Aparte del CTA, otras materias primas como agua para fabricación de inyectables WFI (por sus siglas en ingles), carbón activado, filtro ayuda, ácido hexanoico, solución precipitante, isopropanol y acetona, adquieren una amplia importancia para la fabricación del producto asépticamente. Las dosificaciones de las materias primas se calculan en relación a los kilogramos activos del farmoquímico estéril que se programan para la fabricación por lote.

La calidad microbiológica de las materias es importante para el desempeño aséptico. Cargas microbianas elevadas en las diferentes materias primas pueden sumarse durante los diferentes pasos de procesamiento, como en la disolución y la cristalización, hasta un nivel que ya no pueda asegurarse la inocuidad microbiológica durante el procesamiento. Debe presentar especial atención a la carga de materiales que no presenten solventes en su composición. Las materias primas como carbón activado y filtro ayuda que son manipuladas manualmente por personal de almacén durante su dosificación y enviadas al departamento de producción donde deben pasar por un tratamiento con luz ultravioleta para eliminar la carga bacteriana presente.

Para la Producción del farmoquímico estéril la denominación “Almacenamiento Aséptico” se refiere a sistemas de tanques asépticos, que sirven como tanques pulmón para lograr una producción más flexible. Los puntos críticos aquí son los filtros de aire estéril, barreras de vapor, válvulas asépticas, agitador, esterilización, sobrepresión y resultado de esterilización. Verifique bajo acción documentada si se efectúa un servicio y mantenimiento sistemático que pueda detener, dar continuidad o buscar soluciones alternas durante la transferencia aséptica del producto.

AJUSTE DE pH

Para arranque del primer lote de la campaña de producción del farmoquímico estéril debe iniciarse con el ajuste de pH.

Antes de iniciar el proceso verificar que el reactor de disolución (ubicado en clase C) se encuentren limpio, anhidro y cerrado, verificar que los filtros, prefiltros y filtros 0.2µm esterilizados estén colocados en sus respectivas carcassas ya que es probable que exista contaminación si algo funciona mal en esa parte por lo que se debe verificar las fugas posibles con presión de nitrógeno.

Al asegurarse el operador que las acciones anteriores son óptimas se debe trasvasar del parque de solventes isopropanol al reactor de disolución. Verificar el pH y ajustarlo a 7 ± 0.2 con ácido hexanoico, homogenizar por un tiempo de 2 horas. Para después trasvasar el 60% de isopropanol al pulmón de lavados (ver fig. 14).

Las bacterias se caracterizan por su forma, estructura celular, movilidad, capacidad de reproducción y tamaño, este último va de 0.4µm a 10 µm y tienen poca resistencia a

los esterilizantes químicos, que dicho de otra manera es poco probable que en isopropanol sobrevivan, pero no se debe perder de vista el ajuste de pH de la solución dado que las bacterias pueden sobrevivir a un pH entre 5 y 8, siendo su punto óptimo de crecimiento los valores cercanos a 7, de ahí que se pide que se

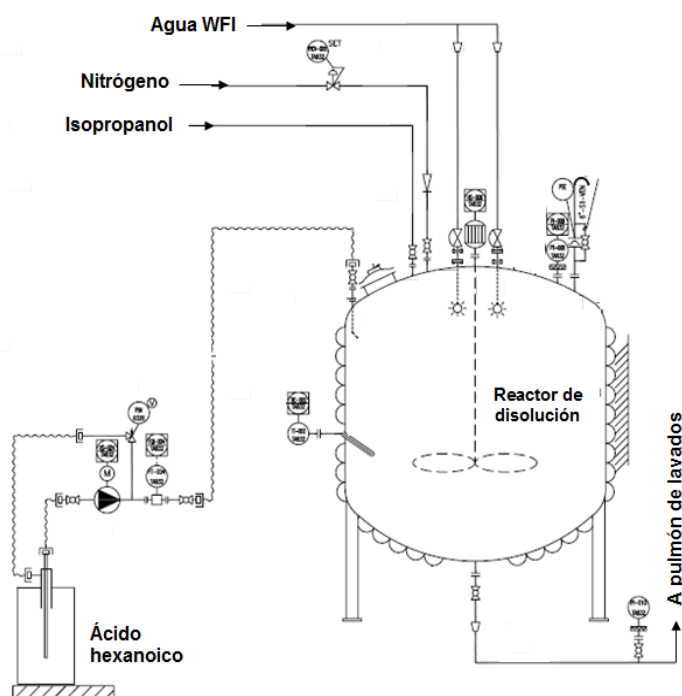


Fig. 14- Etapa de ajuste de pH

verifique que estén colocados los filtros de $0.2\mu\text{m}$ para que desde ese punto se inicia la esterilización por filtración.

FORMACIÓN DE TORTA

Para la formación de torta se debe trasvasar una cantidad de isopropanol del pulmón de lavados hacia el reactor de suspensión (ubicado en clase D). Y adicionar el filtro ayuda en el reactor de suspensión.

Mezclar y transferir la suspensión del reactor de suspensión al reactor de disolución, re circular la suspensión entre el reactor de disolución y el filtro sparkler sin parar la re circulación, el operador debe purgar el filtro sparkler por la válvula de desfogue, después de una hora se debe verificar en la línea de retorno dentro del reactor de disolución

la nula presencia de filtro ayuda lo que indicaría buena formación de torta, en caso contrario verificar el armado del filtro sparkler.

Para terminar de formar la torta se trasfiere el resto de isopropanol del pulmón de lavados al reactor de suspensión al mismo tiempo que se adiciona el carbón activado (ver fig. 15). Transferirlo al reactor de disolución y recircular hasta claridad total.

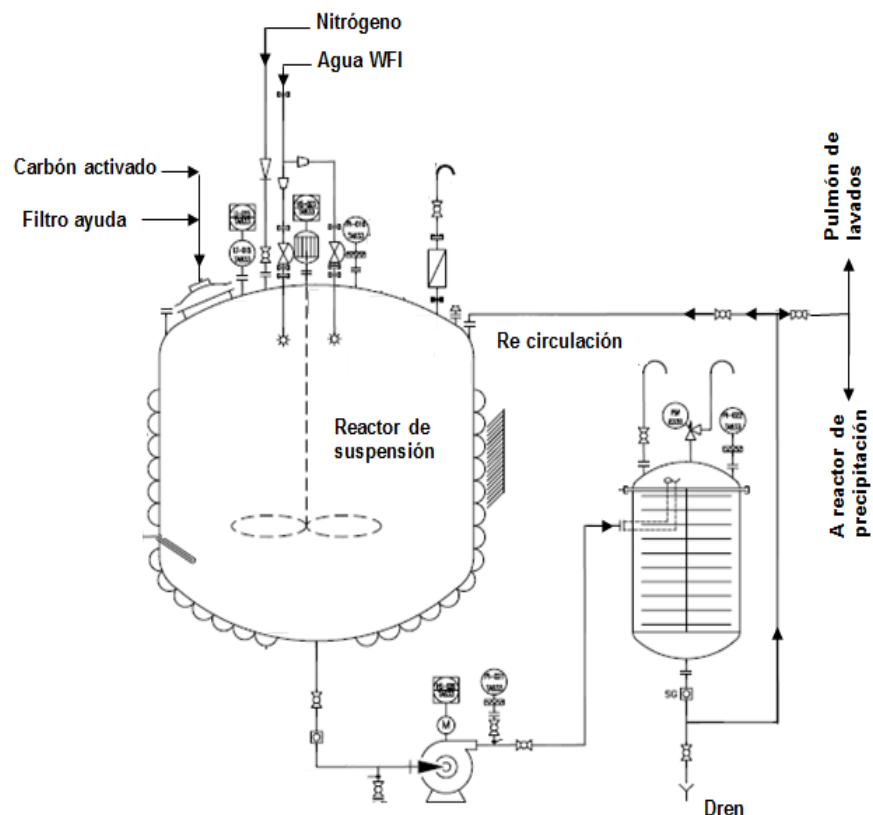


Fig. 15 Recirculación para formación de torta

Una vez que el isopropanol ajustado empleado en la formación de la torta está libre de cualquier rastro de partículas de filtro ayuda y carbón activo se debe transferir de nuevo el 60% al pulmón de lavados. Con el fin de utilizarlo para la producción del farmoquímico del primer lote.

El resto de isopropanol se debe trasvasar al reactor de precipitación (ubicado en clase B) por medio de medidor de flujo, el caudal pasa por la formación del tren de filtración de los prefiltros y filtro de 0.2 μ m se debe registrar la temperatura al finalizar la transferencia de isopropanol ajustado. La temperatura se debe mantener en un intervalo de 18°C a 20°C si la temperatura es mayor hay que enfriar con salmuera hasta mantenerla dentro del intervalo.

La temperatura es importante dado que los microorganismos presentan una amplia variación en su sensibilidad de crecimiento que va en una temperatura de 0 a 70°C. Por ello es de vital importancia que los filtros colocados en sus respectivas carcasas cumplan con la integridad y desde luego la esterilidad correspondiente.

Tiempo como punto crítico para la fabricación del farmoquímico estéril es de prioridad impórtate para evitar alguna fuente de contaminación durante la transferencia aséptica del producto entre las diferentes fases de fabricación.

DISOLUCIÓN DE CLAVULANATO DE TERBUTILAMINA

Es por ello que nos lleva a transferir una parte de isopropanol de proceso del pulmón de lavados al reactor de suspensión, al mismo tiempo que se agrega agua WFI para ayudar a la disolución del CTA, es importante calentar el reactor de suspensión por medio de la chaqueta, haciendo transferir agua caliente, la temperatura de la suspensión debe ser de 18 a 20°C. Mantener la agitación encendida, dar tiempo necesario para la disolución del CTA aproximadamente 30 minutos, tomar una muestra y verificar que el CTA no forme grumos. Determinar a la muestra la temperatura y el PH de la solución rica (ver fig. 16).

Al lograr estabilizar la temperatura mínima de 18°C se debe agregar el carbón activado para la decoloración de la solución rica y evitar degradación. Enviar la solución rica al reactor de disolución para su mezclado.

Se debe Verificar la apertura de válvulas para iniciar la recirculación entre el reactor de disolución y el filtro sparkler accionando la bomba hasta observar claridad total de la solución rica, se preparan los operadores, para filtración por 0.2µm se debe verificar la temperatura del isopropanol contenido en el reactor de precipitación, la cual debe fluctuar entre los 18 a 20°C. Si la temperatura es mayor enfriar el reactor pasando salmuera por la chaqueta.

Trasvasar el contenido del reactor de disolución al reactor de precipitación. Pasando la solución rica por el banco de filtros, dentro del área clase B previamente se ha armado el filtro de 0.2µm y activado la agitación del reactor de precipitación. Al terminar de filtrar la solución rica se debe sopletear con nitrógeno el filtro sparkler hasta observar la salida en mayor parte de gas que líquido (ver fig. 17).

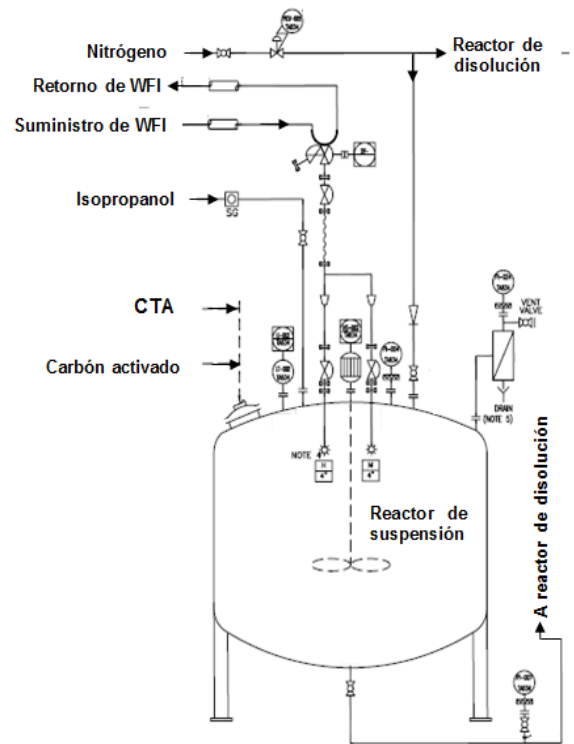


Fig. 16 - Elaboración de solución rica

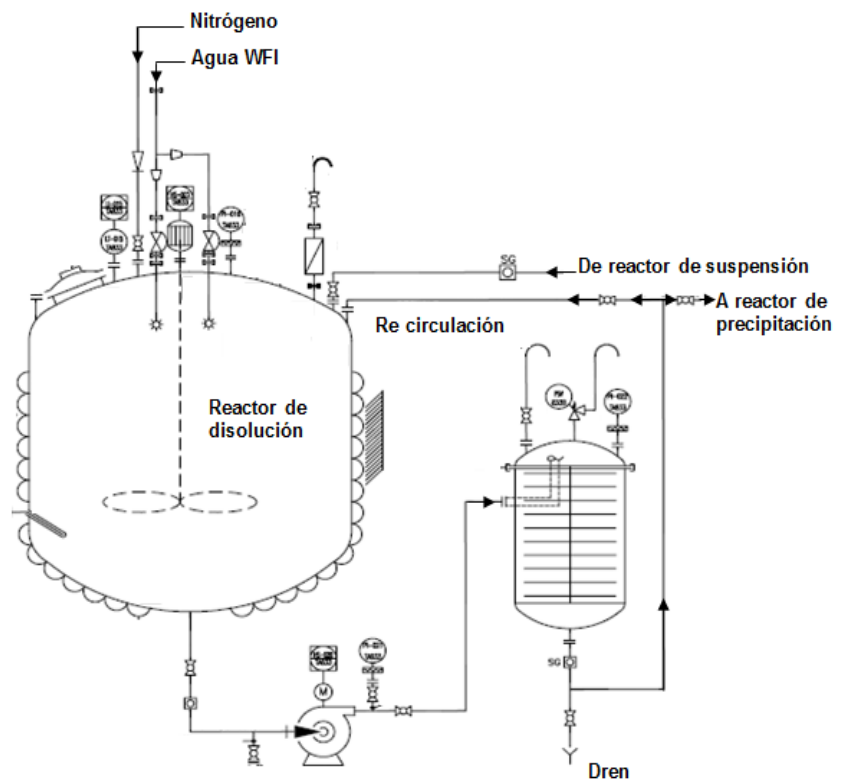


Fig. 17 - Filtración de solución rica

En la siguiente fase de producción es crucial mantener las puertas cerradas y corroborar la sobrepresión del aire filtrado en esta sala. Porque como fue mencionado con anterioridad los microorganismos en especial los pirógenos pueden sobrevivir durante días en ambientes secos y son más resistentes que las bacterias a los esterilizantes químicos, falta de humedad, luz ultravioleta, y pueden resistir altas temperaturas. Por lo que se debe considerar sanitizar antes de iniciar la etapa de precipitación.

PRECIPITACIÓN DE PRODUCTO

Para la precipitación *bajar la velocidad del reactor de precipitación* para ayudar a que los cristales no se formen de manera amorfa, hacer la transferencia de solución precipitante del pulmón de solución precipitante al reactor de precipitación, presurizar el pulmón de 1.5 a 2 Kg/cm² con nitrógeno enviando al sistema de filtración del reactor de precipitación. Iniciar el paso de la solución precipitante a una velocidad de 10 L/min.

En la cristalización del producto *aumentar la velocidad del reactor de precipitación*.

Para favorecer a los cristales a que tomen su estructura más compacta, abrir la válvula de retorno de salmuera y la de alimentación de salmuera a la chaqueta del reactor de precipitación, ajustar la temperatura gradualmente hasta \leq a 7°C, en tiempos de registro cada 30 minutos. Al finalizar la rampa de enfriamiento cerrar las válvulas de salmuera (ver fig. 18).

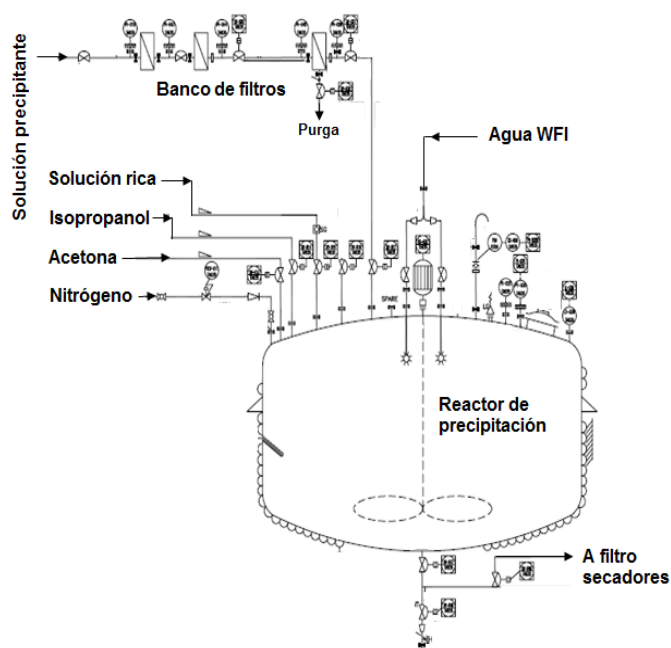


Fig. 18 - Cristalización de producto

Para toda la operación de filtración en filtros secadores se debe controlar los filtros de aire estéril es decir si están limpios en cuanto al aspecto y olor, si están secos, si tienen algún daño visible, si se requiere su reemplazo.

En el caso de la humedad que tanto se requiere de cantidades considerables para esta etapa de filtración recordemos que en presencia de agua las bacterias se disponen a un crecimiento bueno con una humedad del 20%, mientras que si contamos con el 10% el crecimiento se ve limitado, y cesa cuando se disminuye

por debajo del 5%. En general es importante la esterilización de la sala clase A para evitar lo más posible la contaminación microbiana del producto. Y la temperatura va muy de la mano con la humedad si se tiene temperaturas por arriba de 18°C el riesgo para el producto es que se hace una disolución durante los lavados y esto ocasiona pérdida de producto que se enviaría al departamento de destilación.

FILTRACIÓN DE PRODUCTO

Para iniciar la filtración y exprimido del producto se debe abrir la válvula de vacío en los filtros secadores (ubicados en clase A) para poder desalojar las aguas madres del producto, se debe mantener la agitación encendida en el reactor de precipitación, la transferencia de producto para filtración se debe dosificar para evitar ahogar el filtro secador y dar tiempo al desalojo de aguas madres que al terminar la filtración de producto serán enviadas al departamento de destilación (ver fig. 19).

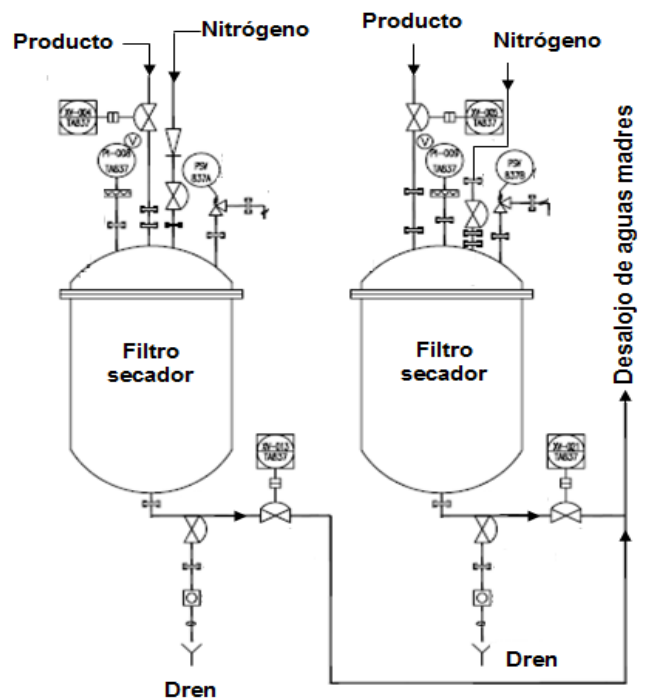


Fig. 19 – Filtración de producto

COMPACTACIÓN DE PRODUCTO

Para desalojar la mayor cantidad de aguas madres del producto se exprime con presión de nitrógeno de 0.4 a 0.5 kg/cm² durante 60 minutos.

LAVADO DE PRODUCTO

Para el primer lavado de producto con isopropanol los cuales son trasferidos a través del sistema de filtrado de $0.2\mu\text{m}$ en el reactor de precipitación y mantener a una temperatura inferior a 10°C con ayuda de salmuera. Al llegar a la condición de temperatura se debe abrir la válvula de vacío para el desalojo de aguas madres e iniciar la transferencia de isopropanol a filtros secados, continuar con el lavado hasta su totalidad y para desalojar la mayor cantidad de aguas madres del producto se exprime con presión de nitrógeno de 0.4 a 0.5 kg/cm^2 durante 30 minutos. Enviar las aguas madres al tanque del departamento de destilación.

Para el segundo lavado de producto con acetona los cuales son trasferidos a través del sistema de filtrado de $0.2\mu\text{m}$ en el reactor de precipitación y mantener a una temperatura inferior a 10°C con ayuda de salmuera. Al llegar a la condición de temperatura se debe abrir la válvula de vacío para el desalojo de aguas madres e iniciar la transferencia de acetona a filtros secados, continuar con el lavado hasta su totalidad y para desalojar la mayor cantidad de aguas madres del producto se exprime con presión de nitrógeno de 0.4 a 0.5 kg/cm^2 durante 120 minutos. Enviar las aguas madres al tanque del departamento de destilación.

Para el secado de producto se conduce alto vacío a los filtros secadores y mantener en estas condiciones durante 18 horas, en todo este lapso de debe monitorear el servicio para evitar problemas de contaminación.

Para la descarga del producto deben mantenerse las puertas cerradas y debe hacer una sobrepresión de aire estéril en la sala clase A. la calidad del aire en la sala puede verificarse colocando placas de sedimentación en diferentes partes de la misma, sin embargo se recomienda el uso de un dispositivo de toma de muestra aérea debido a su mayor precisión.

El operador debe verificar la integridad de latas cada vez que se proceda a su llenado de producto estéril. Los desvíos de la calidad de la integridad de latas deben corregirse inmediatamente mediante acciones correctivas.

TAMIZADO Y ENVASADO

Es responsabilidad del operador verificar el armado del tamiz vibratorio para poder proceder a la descarga del producto. Se debe garantizar la integridad haciendo muestreo de un punto del mismo con placa de sedimentación.

Haciendo inspección de los puntos críticos anteriormente descritos se debe conectar el tamiz al filtro secador para la descarga del producto colocar la lata sobre la báscula y debajo de la descarga del tamiz, tarar el peso de la lata e iniciar el tamizado del producto por separado de cada uno de los filtros secadores e identifique cada lata, antes de ajustar el peso retire una porción de cada lata para toma de muestras y dépositela en una bolsa estéril aplicado nitrógeno para inertizar el ambiente de la bolsa.

La toma de muestras se hace en frascos estériles y debe reflejar una cantidad considerable que sea determinada por el departamento o por el cliente estas deben indicarse con el número de lote con la finalidad de que se puedan rastrear. El laboratorio luego llevara a cabo un análisis microbiológico y químico. Una de las finalidades de toma de muestras es cuantificar la contribución de ciertas etapas de riesgo he identificar áreas para mejoras.

Para el acondicionamiento del producto retire del área séptica los contenedores y con un trapo libre de pelusas límpielos al mismo tiempo que impregna una solución esterilizante, transferirlos hacia el exterior del área controlada colocando una identificación en el interior y exterior de la caja y almacenar en la cámara fría a una temperatura de 4 a 8°C hasta que control de calidad libere el producto.

Es importante que los análisis de laboratorio den resultados correctos dado que si se encuentran microorganismos que se desarrollan de un solo germen y son

visibles al ojo humano la unión de estos microorganismos es llamada unidad formadora de colonias (UFC) debido a que los microorganismos no son realmente visibles, el microbiólogo tiene que usar métodos indirectos, un método común es cultivar los microorganismos mediante la incubación que muestra la calidad microbiana reportado por el número de UFC. Es por eso que debe efectuarse una identificación aproximada de cada punto monitoreado. Esto es importante para rastrear la causa del problema. Los resultados de la identificación deberían estar documentados y haber sido analizados por el departamento de control de aseguramiento de la calidad; Si el resultado supera la esterilidad preferida, debe entonces emprenderse una búsqueda sistemática de fallas.

Cuando los resultados de laboratorio son satisfactorios se pueden liberar el producto del almacén. El tiempo transcurrido entre la producción y la liberación se denomina periodo de cuarentena. Teniendo un sistema de liberación se minimiza el riesgo de enviar productos contaminados al mercado.

DOCUMENTACIÓN POR GARANTÍA DE CALIDAD

El sistema de calidad incluye documentos donde se registra todo el proceso de las operaciones unitarias de fabricación del farmoquímico estéril, desde la recepción de materia prima, procesamiento, envasado, almacenamiento, etc.

Los registros pueden ser manuales que resulten de interés donde tengan disponibles los parámetros como temperaturas, presiones, caudales, concentraciones, tiempos, volúmenes, calidad visual, etc. Así también se presenta de manera general los datos de las actividades críticas que deben estar presentes en estos documentos.

Tabla 3 – Actividades críticas en la elaboración del farmoquímico estéril

Paso del proceso	Clave	Observación
Carga de solventes	Destilación	Disponibilidad
Formación de torta	Sparkler	Recirculación
Disolución de clavulanato de terbutilamina	Reactor de suspensión	Cristalino
Agotamiento y decoloración	Reactor de disolución	Traslucido
Precipitación del producto	Reactor de precipitación	Cristales
Rampa de enfriamiento	Reactor de precipitación	Salmuera
Filtración de producto	Filtro secador	Separación
Lavado con isopropanol	Filtro secador	Interacción
Exprimido de producto	Filtro secador	Sopleteo
Lavado con acetona	Filtro secador	Interacción
Exprimido de producto	Filtro secador	Sopleteo
Secado del producto	Filtro secador	Vacío
Descarga del producto	Tamiz vibratorio	Latas aluminio

Fuente: Elaboración propia

Es importante que los registros se lleven de forma ordenada y con número de folio consecutivo, para que estos sean:

1.- analizados por los responsables de producción y de aseguramiento de la calidad para evaluar el nivel de calidad establecidos por las normas correspondientes.

2.- usados en procesos de mejora continua.

Es importante que los documentos estén estructurados de tal forma que ayuden al rastreo en situaciones de no conformidad por si se llegara a dar el caso. Es por ello que se presenta el siguiente diagrama de bloques para mejor entendimiento de la estructura de fabricación del farmoquímico estéril.

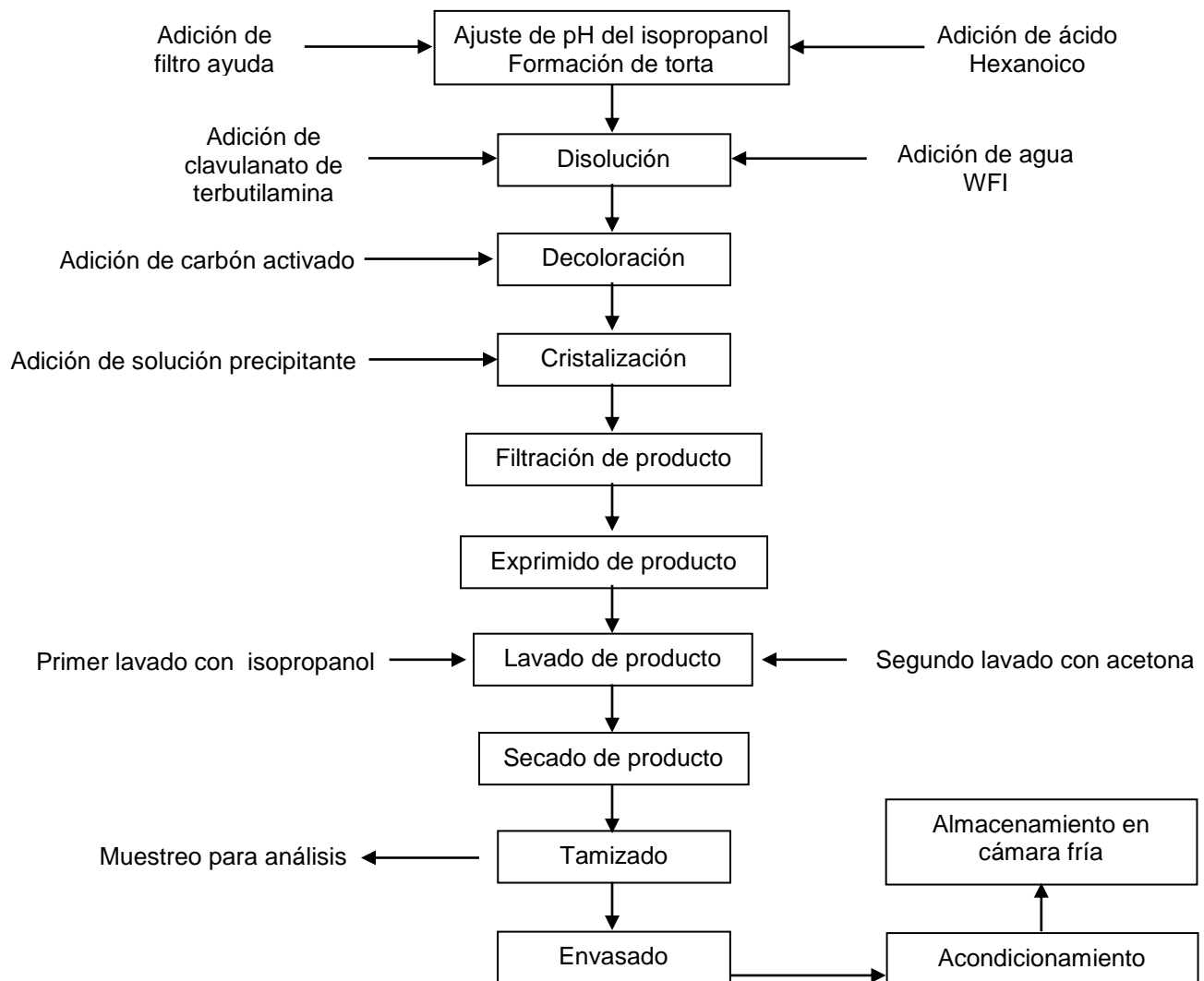


Fig. 20. Diagrama de flujo para la fabricación de un farmoquímico estéril

El departamento de aseguramiento de calidad debe examinar atentamente, clasificar, documentar y analizar los reclamos de consumidores si fuera el caso, e informar luego los resultados al responsable de producción para dar seguimiento exacto mediante los registros de posibles fallas durante su procesamiento.

LIMPIEZA

Las instalaciones de limpieza de los equipos que entran en contacto con el producto son una parte esencial de cualquier planta de procesamiento de productos comercialmente estériles.

Los siguientes términos se utilizan para definir el grado de limpieza con la efectividad de la misma:

Limpieza física. – elimina de la superficie toda la suciedad visible

Limpieza química.- elimina no solo toda la suciedad visible sino que también elimina los residuos microscópicos.

Limpieza bacteriológica.- que se consigue mediante la desinfección

Limpieza esterilizante.- supone la destrucción de todos los microorganismos

A efecto de limpieza bacteriológica se puede mejorar posteriormente por desinfección. Es decir desinfección térmica; ya sea con agua hirviendo, agua caliente o vapor, y desinfección química; con cloro, ácidos, peróxido de hidrógeno etc.

Las soluciones empleadas son las siguientes:

Proklenz NpH®. Es un Jabón biodegradable y La dilución a la cual es aplicado es del 5% en agua WFI para lavado de equipo y material.

Spor-klenz® RTU Esporicida: es una mezcla estabilizada de ácido per acético y peróxido de hidrogeno, es un desinfectante y se usa al 2% en agua WFI.

Isopropanol al 70%. Se realiza volumen a volumen. Filtrando la solución por filtro de 0.2 micras para sanitizar áreas, quipos y material.

Para conseguir un efectivo sistema de limpieza, los equipos de proceso se han de diseñar para que sean fáciles de limpiar. Todas las superficies han de ser accesibles a la solución detergente, no se deben tener zonas que el detergente no pueda alcanzar o zonas a través de la cual no pueda fluir. Los equipos y las tuberías se han de instalar de tal manera que se puedan drenar de manera efectiva. Cualquier oquedad o zona que no pueda ser drenada de agua residual supondrá que en esas zonas tenga lugar una rápida multiplicación de bacterias y causar serios riesgos de infección del producto.

Es importante destacar que el equipo puede estar bacteriológicamente limpio sin necesidad de estar físicamente o químicamente limpio. Sin embargo, es más fácil conseguir de forma rutinaria una limpieza bacteriológica si las superficies en cuestión son en primer lugar limpiadas físicamente.

En las operaciones de limpieza en la industria farmacéutica el objetivo es inicialmente conseguir tanto la limpieza bacteriológica como esterilizante. La eficiencia de esta limpieza depende de varios factores como calidad de la materia prima (contenido de aire, enzimas microbianas, ingredientes no disueltos, contenido de sal), tipo y configuración del equipo, tiempo de funcionamiento hasta limpieza, además concentración del medio circulante, dureza del agua, tiempo de limpieza, caudal del líquido de limpieza etc.

Debido a estos factores no es posible establecer con exactitud cuánto tiempo una campaña puede estar en procesamiento antes de requerir la limpieza. La configuración del equipo de procesamiento también influirá en el tipo de problemas de limpieza que ocurran.

Las siguientes pautas ayudarán a establecer el tiempo óptimo de procesamiento y cuando deberán llevarse a cabo la limpieza entre cambio de lote de fabricación y cambio de campaña. Debe tenerse en cuenta que toma tiempo determinar el ciclo óptimo de producción y requiere la cooperación de un equipo de personas motivadas. El ejercicio deberá repetirse hasta obtener los resultados esperados.

Para limpieza y desinfección entre cambio de lote de fabricación ejecutar, al término de la jornada de trabajo, al inicio de la jornada de trabajo para mantener las condiciones de limpieza a lo largo de la jornada con un ambiente controlado, siguiendo las medidas siguientes:

De acuerdo a la organización primero se procederá a la limpieza del área después del envasado, retirando el producto sellado e identificado (despeje de áreas) sacando del área todo el material innecesario y/o de procesos anteriores.

Dentro del área aséptica, previo a su utilización, desprender el material de su envoltura, la cual es retirada del área aséptica evitando acumulación y obstrucción de las vías de tránsito; retirándose de inmediato.

Retirar del área aséptica el material empleado durante el proceso después de su uso, para ser lavado, sanitizado, secado y acondicionado para su esterilización y despirogenización respectivamente en autoclave y horno.

La limpieza de las áreas se puede realizar de acuerdo a las instrucciones de limpieza con la secuencia siguiente:

- 1.- Limpieza del área clase A, filtros secadores, anaquel, mesa de trabajo, escalera, banca de vestimenta, esclusa de cambio, nuevamente limpieza del área clase A.
- 2.- Limpieza del área clase D, reactor de suspensión, limpieza de materiales, cuarto de baño, cuarto de vestido, finalmente pasillo externo.

Para la limpieza y desinfección por cambio de campaña ejecutar el despeje del área antes de iniciar la limpieza; es decir retire cualquier producto, muestras, documento o material de procesos previos e inicie con la siguiente secuencia.

- 1.- Limpieza del área clase A, filtros secadores, anaquel, mesa de trabajo, escalera, banca de vestimenta, esclusa de cambio, nuevamente limpieza del área clase A.

2.- Limpieza del área clase B, reactor de precipitación, mesa de trabajo, escalera, banca de vestimenta, esclusa de cambio, nuevamente limpieza del área clase A.

3.- Limpieza del área clase C, área de disolución incluye reactor de disolución; pulmón de solución precipitante y pulmón de lavados, área de acondicionamiento de materiales a esterilizar, esclusas de cambio, nuevamente limpieza del área clase C.

4.- Limpieza de área clase D, reactor de suspensión, limpieza de materiales, cuarto de baño, cuarto de vestido, finalmente pasillo externo.

Nota: Aplica a la limpieza de áreas; pares, pisos, techos y superficies asociadas como puertas y ventanas.

El procedimiento de limpieza que debe llevarse a cabo en cada una de las áreas es desarmar los equipos y líneas periferias limpiando simultáneamente las áreas. Lave en primera instancia el equipo por la parte externa y posteriormente parte interna, líneas por parte externa posteriormente por parte interna tallando con escobillón continúe la limpieza de techos a excepción de clase A y B.

Los materiales y utensilios de limpieza deben ser de tal calidad que no transmitan la rápida multiplicación de bacterias además han de ser dedicados por área específica, de acuerdo al acabado sanitario, y todos ellos deben ser de acero inoxidable y de bajo desprendimiento de partículas. Los materiales recomendados son cepillos de cerdas suaves de nylon, paños libres de liberación de partículas, mop y cubre mop, probetas graduadas y para el carrito de limpieza los colores se manejan de la siguiente manera; blanco al frente para la aplicación del sanitizante, azul en medio para enjuague y rojo atrás para exprimido.

Es obligación del supervisor revisar detalladamente de manera simultánea en primera instancia la parte externa y posteriormente la parte interna previo al armado del equipo ya limpio, visualmente corroborar la sanitización de áreas y equipos, comprobada la limpieza se da orden directa para esterilizar equipos y líneas con vapor.

Para la *Esterilización por calor* los operadores deben efectuar la prueba de hermeticidad al reactor de precipitación, filtros secadores, tren de filtración de: solución rica, solución precipitante, línea de nitrógeno y línea de solventes con la aplicación de nitrógeno a una presión de 0.2 kg/cm^2 en tiempo de 10 minutos.

Para poder comprobar la esterilidad de cada una de las fases de temperatura, presión y tiempos están registrados en el programa PLC así como cada una de las líneas de alimentación del reactor de suspensión, el reactor de precipitación mismo y la conexión del reactor de precipitación hacia cada uno de los filtros secadores con el monitoreo de los siguientes puntos: línea de alimentación de la solución rica, línea de alimentación de la solución precipitante, línea de alimentación de solventes para lavado de producto, línea de alimentación de nitrógeno, cúpula del reactor de precipitación, interior del reactor de precipitación, desfogue del reactor de precipitación, descarga del reactor de precipitación, filtros secadores.

Para la fase de esterilización se mantiene todo el sistema a una temperatura de $122^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ y presión de vapor mínima de 1.5 Kg/cm^2 durante 60 min. Para dar inicio a la esterilización, cierre las válvulas de purga de condensados del equipo y trenes de filtración y abra la válvula generadora de vapor limpio al reactor de precipitación, lleve el sistema de la temperatura de 95°C a 125°C los operadores distribuyen el vapor a las líneas de alimentación del reactor de precipitación posterior a ello envían vapor a los filtros secadores, al llegar a la temperatura de 122°C iniciara un contador de tiempo, y el programa registra la fecha y hora en la que se arranca el contador, permaneciendo en la fase de esterilización.

Para la fase de enfriamiento después de haber trascurrido el tiempo de esterilización, los operadores cierran la válvula generadora de vapor para interrumpir el suministro de calor e inician a la colocación del filtro de $0.2\mu\text{m}$ en la carcasa de la línea de gas nitrógeno previamente esterilizado, cierran las válvulas de purga y abren la válvula que alimenta nitrógeno al sistema. Deben presurizar el sistema con una corriente de nitrógeno de 0.5 a 1 Kg/cm^2 para desalojar el

condensado a esta presión por las válvulas de purga, deben mantener la inyección de nitrógeno en todo el sistema hasta alcanzar la temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Alcanzada la temperatura de enfriamiento los operadores cierran cada una de las purgas y cierran la válvula general de alimentación de nitrógeno al sistema, concluyendo de esta manera la esterilización y deben mantener presurizado el sistema hasta inicio de producción.

Es importante tener en cuenta que los materiales que se utilizan para lograr envasar el producto tienen diferentes características de ensuciamiento durante su procesamiento. Esto traerá como resultado diferentes requerimientos para su esterilización en autoclave u horno lama.

Para la *esterilización por calor húmedo* en autoclave el supervisor debe asegurarse que el siguiente material a esterilizar este limpio y seco: filtro de bayoneta de $0.2\mu\text{m}$, filtro cápsula para nitrógeno, tapón de clorobutilo para envase de aluminio, retapa para frasco, manguera de silicón con empaques y lienzo antipelusa, todo en bolsa grado medico colocando una tira de cinta testigo que ayuda al operador para saber si el material ha sido esterilizado tomando como referencia el cambio de color de blanco a negro.

El operador ingresa el material a la autoclave la enciende y la autoclave inicia el ciclo de esterilización teniendo programada una temperatura de $121^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ y una presión de $2\text{ bar} \pm 0.2\text{ bar}$ cumplido el ciclo de esterilización el material estará disponible por la puerta ubicada el clase A y que será retirado por el operador y almacenado en la zona de materiales estériles. Para el caso del tamiz vibratorio se envuelve en papel crepado para su esterilización y se inicia el ciclo de esterilización del mismo modo que el material y en este caso se retira de la autoclave hasta el momento de su uso esto es para evitar que se contamine con la presencia del personal operativo en las áreas clasificadas.

Para la *esterilización y despirogenización por calor seco* en horno lama, el operador tiene una carga completa de contenedor de aluminio, tapa de aluminio,

frasco de vidrio, espátula acanalada, cucharón chico y pisón, el material deberá estar limpio y seco para su acondicionamiento y posterior esterilización, ya que los microorganismos serán más resistentes a la incineración si se acumula humedad dentro de la cámara. El horno lama está programado a una temperatura de $260^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}/100$ minutos al término del ciclo de esterilización el operador de clase A podrá sacar el material hasta el momento de su uso para tratar que la manipulación contamine el material.

El supervisor debe completar el registro de los lavados en intervalos cortos y regulares en las hojas de limpieza proporcionadas con el departamento de aseguramiento de la calidad. Así como temperaturas, concentraciones de sanitizantes, tiempo por cada paso de caudales de vapor y solventes.

El resultado de la limpieza de acuerdo a los manuales recomendados tendrá un impacto significativo sobre el tiempo de funcionamiento es decir se podría aumentar el tiempo de producción y poder facilitar la planeación de producción si la calidad del producto está bajo control y es consistente.

CAPITULO 3

MEJORAS AL PROCESAMIENTO DEL FÁRMACO

Durante la fabricación del antibiótico estéril se me permitió tener un enfoque de búsqueda sistemática de fallas que me permitía como ingeniero químico cubrir aspectos para mejorar y evaluar la producción.

La inspección sistemática que se lleva a cabo en el ajuste del pH para poder emplear un plan y poder así ayudar a la ionización de la solución. Se toma la decisión de recircular la mezcla de isopropanol-ácido hexanoico entre filtro sparkler y reactor de disolución para mejorar la interacción de iones hidronio y ajustar con mayor rapidez y exactitud el pH recomendado, durante la interacción se calienta la solución por fricción entre la línea y la solución lo que ayuda a que los electrones se exciten y unan sus enlaces mucho más rápido.

Con esta mejora se permite dar estructura uniforme a la formación de cristales y sumaría a evitar cristales amorfos que durante su mezclado con un excipiente sea de manera uniforme y no presente retraso en su mezclado.

En la lista de inspección para mejorar la producción se presenta el caso para la etapa de disolución de clavulanato de terbutilamina. Sucede que en ocasiones se recibe con tono ligero amarillento, esto se debe a que se fuga el nitrógeno inerte que es inyectado a las bolsas y empieza a tener contacto con el medio ambiente y en presencia de oxígeno se inicia la etapa de degradación u oxidación, para mejorar la etapa se decide por experiencia acelerar la disolución haciendo pasar agua caliente desde la recepción de isopropanol y se adiciona más rápido el clavulanato de terbutilamina en este mismo lapso se adiciona el agua WFI para incrementar más rápido la temperatura hasta alcanzar 18 a 20°C y tratar de evitar lo más posible que los cristales tengan una estructura amorfa.

EVALUAR UNA OPERACIÓN UNITARIA

Todos y cada uno de los componentes antes de iniciar el arranque de fabricación del producto aséptico constituyen un riesgo potencial lo que me lleva como ingeniero químico a evaluar la etapa de esterilización en las siguientes líneas de filtración:

Tabla 4 – Tramo de línea con posición de filtro de 0.8 μ para evaluación.

<i>Línea de filtración</i>	<i>Filtro (μm)</i>	<i>Tramo evaluado</i>	<i>Tramo evaluado</i>
Solución rica	0.8	Entrada	Salida
Lavado	0.8	Entrada	Salida
Solución precipitante	0.8	Entrada	Salida
Nitrógeno	0.8	Entrada	Salida

Fuente: Elaboración propia

Tabla 5 – Tramo de línea con posición de filtro de 0.2 μ para evaluación.

<i>Línea de filtración</i>	<i>Filtro (μm)</i>	<i>Tramo evaluado</i>	<i>Tramo evaluado</i>
Solución rica	0.2	Entrada	Salida
Lavado	0.2	Entrada	Salida
Solución precipitante	0.2	Entrada	Salida
Nitrógeno	0.2	Entrada	Salida

Fuente: Elaboración propia

Para realizar la evaluación se debe tomar una muestra de la parte interna de la línea correspondiente con hisopo de muestreo para áreas críticas mandando analizar las muestras a microbiología. Para tener comparativo de resultados se realiza el muestreo del mismo modo en las líneas correspondientes durante la campaña completa de fabricación, obteniendo resultados positivos sin presencia de unidades formadoras de colonias, por lo que se propone lavar los filtros correspondientes a las líneas para ser utilizados por lo menos tres campañas consecutivas y de esta manera se ahorra la compra de filtros nuevos.

Siguiendo la situación de identificar más oportunidades de mejorar y evaluar el sistema de operación se debe asegurar la nula presencia de humedad después de vaporizar el sistema que pudiera estar afectando al secado de producto. Se toma la decisión de evaluar los equipos de: reactor de disolución, reactor de

precipitación y filtros secadores en las entradas y salidas tomando una muestra representativa de isopropanol que se hace pasar por todo el sistema después de vaporizar y enfriar del sistema, se mandan a analizar las muestras a control químico, refiriendo bajo boleta de análisis que la humedad relativa encontrada está dentro de lo permitido por equipo y por área aséptica. De los resultados obtenidos se descarta la afectación de humedad en el producto final.

HORARIOS DE TRABAJO

Para tener un buen desempeño aséptico del proceso de fabricación del farmoquímico estéril el ingeniero químico ha determinado después de tomar en cuenta toda la investigación realizada y conjuntado los años de experiencia del personal operativo, se resume a que el tiempo estimado mínimo para producción por lote del farmoquímico estéril es de 26 horas y poder así cumplir las metas de producción y disponer del producto para venta inmediata.

Del mismo modo después de describir las operaciones unitarias de fabricación se hace la recomendación formal de abrir turno nocturno, con bases fundadas en mejorar la producción, además de darles oportunidad de contratación a personas que muestren tener conciencia para la fabricación de fármacos.

CONCLUSIONES

Los procedimientos de trabajo descritos, las instrucciones sobre manipulación de la materia prima y las prácticas de gestión a mejorar el procesamiento aumentan un impacto significativo en la calidad del producto final. Las buenas prácticas de trabajo y servicio identifican las responsabilidades específicas respecto a la cristalización, precipitación y filtración del producto. Mediante la formación y supervisión del personal se aumenta su capacidad para mejorar y mantener operaciones eficientes de fabricación. Se formó a los trabajadores sobre los riesgos de las prácticas apropiadas para responder a la vestimenta adecuada por área controlada, fugas y emisiones ambientales en el procesamiento del fármaco estéril con el mantenimiento preventivo para limpiar el área o equipo contaminante. Esta formación abordó la manipulación de materiales para la limpieza y desinfección de equipos así como su esterilización para garantizar la no presencia de microorganismos en el producto final.

Sobre los servicios de producción, identificado y controlado integran una buena práctica de procesamiento para almacenamiento de producto.

El principio de trabajo de sistema, descrito, será tras el paso de opiniones de profesionales tales como: mecánico, eléctrico, instrumentista, almacenista, trasportista, servicios generales y mantenimiento general sin olvidar al grupo de ingenieros, microbiólogos y personal operativo involucrados en el estudio constante de la fabricación del farmoquímico estéril y todo este sistema se hace para disponer del producto para venta inmediata.

Como supervisor de producción me enfrente con retos que exige la vida laboral, la industria se maneja con visiones diferentes de acuerdo a los profesionales involucrados, sin hacer menos a la gente que ha dedicado años de vida al manejo y control de una parte de la fabricación del farmoquímico estéril y es así como se

presenta la tarea difícil de hacer equipo de trabajo haciendo compaginar el conocimiento con la experiencia, la vida laboral muestra panoramas que involucra toma de decisiones para mejorar y evaluar la producción, sin olvidar que primero debe estar la seguridad e integridad del personal operativo, la mayor parte de la veces, mi trabajo como ingeniero químico solo fue mantener la productividad de un farmoquímico estéril establecido por documentación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durke B. Jonh, "Management of industrial cleaning technology and processes", Elsevier, 2006, Pg. 472.
2. Estadísticas del Agua en México, Comisión Nacional del Agua (CONAGUA), México, 2016, Pg. 275.
3. Harrington Joe, Industrial Cleaning Technology, Springer Science, United Kingdom, 2001, Pg. 290.
4. Keith Scott, Handbook of industrial membranes, Elsevier, Oxford UK, 1995, Pg. 912.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-003-ECOL-1997, que establece los límites permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas que se reúsen en servicios al público.
6. Water and Jobs, United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO), Paris, 2016, Pg. 148.
7. Water for a Sustainable, United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO), Paris, 2015, Pg. 118.
8. Serie de infirmes técnicos de la OMS, No. 961, 2011
9. Norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
10. Merck Millipore is a division of Merck KGaA, Darmstadt, Germany
11. Norma oficial mexicana NOM-249-SSA1-2010, mezclas estériles: nutricionales y medicamentosos e instalaciones para la preparación.
12. Bertram G Katzung; Susan b. Masters, Lactamicos B y otros antibióticos activos en la pared y membrana celulares. Escrito en Estados Unidos. Farmacología Básica y clínica. Lange medical book (11 a edición). Primera edición 1982, eds. McGraw-Hill. México, (2009), capítulo 43.
13. European Commission Enterprise and Industry Directorate-General. Manufacture of Sterile Medicinal Products. Annex 1.
14. USP (1116) Microbiological control and monitoring of aseptic processing environments
15. ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments. Classification of air cleanliness. Parte 1
16. ISO 14644-1 Cleanrooms and associated controlled environments. Specifications for test and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1. Parte 2.
17. ISO 14644-4 Diseño y construcción y puesta en funcionamiento de instalaciones de salas estériles.

18. FDA Guidance for Industry. Sterile Drug Products produced by aseptic processing. Current good manufacturing practice. 2004
19. IEST-RP-CC018.4. Clean room Housekeeping; operating and Monitoring procedures. 2007