

76
W.B
1989
10/28
1989

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

ESTUDIO DE FACTIBILIDAD Y PROPUESTA
PARA LA CREACION DE UN AREA DE PRODUCCION
DE INYECTABLES,
DE ACUERDO A LAS
BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA,
EN LA INDUSTRIA NACIONAL*

Aída Carolina Castellanos Rodríguez

Guatemala

1989

"ESTUDIO DE FACTIBILIDAD Y PROPUESTA
PARA LA CREACION DE UN AREA DE
PRODUCCION DE INYECTABLES.
DE ACUERDO A LAS
BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA.
EN LA INDUSTRIA NACIONAL."

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades

**"ESTUDIO DE FACTIBILIDAD Y PROPUESTA
PARA LA CREACION DE UN AREA DE PRODUCCION DE
INYECTABLES,
DE ACUERDO A LAS
BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA,
EN LA INDUSTRIA NACIONAL"**

Aída Carolina Castellanos Rodríguez

Trabajo de investigación presentado para optar al grado académico de
Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala

1989

À mi padre.

AGRADECIMIENTO

a mi madre

a mis amigos

a las empresas colaboradoras

a Leonel.

INDICE

I.	INTRODUCCION	2
II.	MARCO CONCEPTUAL	
	A. Antecedentes	4
	B. Justificación	4
	C. Planteamiento del problema	4
	D. Alcances y límites del problema	
	1. Aspectos incluidos	4
	2. Límites	5
III.	MARCO METODOLOGICO	
	A. Objetivos	5
	B. Variables	5
	C. Sujetos	6
	D. Instrumentos	6
IV.	MARCO OPERATIVO	
	A. Recabación y tratamiento de los datos	6
	B. Recursos	
	1. Humanos	6
	2. Materiales	6
	C. Resultados	7
	D. Discusión de resultados	43
	E. Conclusiones	46
	F. Recomendaciones	48
V.	BIBLIOGRAFIA	62
VI.	ANEXOS	
	A. Encuesta	63
	B. Glosario	70

I. INTRODUCCION

Los preparados inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, envasadas en recipientes que conservan la esterilidad del contenido, destinados a la administración parenteral, esto es, debajo o a través de una o más capas de piel o mucosa (2).

La terapia parenteral ofrece algunas ventajas esenciales frente a la terapia enteral (oral o bucal). La elección de este tipo de aplicación permite fijar bastante bien el inicio y duración de la actividad medicamentosa. Si se desea un efecto medicamentoso rápido, se da preferencia a la aplicación intravenosa. Mediante inyecciones pueden también resultar activos aquellos medicamentos que aplicados por la vía oral se inactivan en el tracto digestivo, o se absorben mal, o producen irritaciones del mismo. Esta forma de aplicación también está indicada cuando el paciente está inconsciente. Mediante la administración de parenterales masivos se puede recompensar el efecto producido por grandes pérdidas de sangre y, asimismo, los pacientes, cuyo tratamiento lo requiera, pueden ser alimentados durante largo tiempo por vía parenteral (3).

Frente a estas ventajas, existen algunos inconvenientes. A pesar de la producción industrial, la terapéutica por inyecciones resulta todavía muy cara en comparación con otras formas de tratamiento (3). En tanto estos preparados se introducen al organismo superando todas sus defensas, es preciso un control estricto sobre su esterilidad, inocuidad y tolerancia por parte de los tejidos. Es la forma farmacéutica que requiere más cuidado en su preparación porque el organismo es muy sensible a la introducción de elementos extraños, pudiendo reaccionar con graves consecuencias (2).

Estas desventajas pueden dar lugar a varias complicaciones: efectos debidos a error en la selección o en la dosis de un medicamento; reacciones alérgicas al medicamento; infección; pirogenicidad; particulación; tromboflebitis; embolia de aire; sobrecarga de fluidos; filtración y extravasación; vasos punzados; rompimiento de catéteres. (5).

Sólo podrá contarse con una actividad y tolerancia óptimas de los medicamentos aplicados parenteralmente cuando se cumpla con los siguientes requisitos:

1. Concordancia entre el contenido medicamentoso teórico declarado y el real.

2. Ausencia de pérdida de actividad durante el almacenamiento a causa de degradación química del medicamento, lo que significa que se garantiza plena actividad durante el período declarado antes de la fecha de expiración.

3. Utilización de envases adecuados que no solo permitan la conservación estéril de su contenido, sino que excluyan también las interacciones entre el medicamento y la superficie interior del envase, y el medicamento y la luz, cuando éste sea fotosensible.

4. Ausencia de reacciones adversas, lo que se consigue, sobre todo, mediante la ausencia de gérmenes y pirógenos. Además, se debe lograr una indiferencia fisiológica del disolvente (compatibilidad entre el organismo y el disolvente), a la vez que una ausencia de materias o sustancias extrañas "en suspensión".

5. Compatibilidad física y química entre sus ingredientes (principio activo y excipientes).

Para el cumplimiento de las especificaciones de esta forma farmacéutica, es necesario contar con equipo y tecnología especializados, que aseguren su calidad, en función de identidad, pureza, eficacia y seguridad (3).

Este trabajo establece cuál es el equipo con que la industria nacional de Guatemala cuenta actualmente, y propone un modelo de unidad de producción de parenterales, que cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura, tomando en consideración los recursos económicos disponibles.

El énfasis de la investigación se limita a las condiciones o requerimientos necesarios para una elaboración aséptica, para asegurar una garantía de esterilidad en el producto final.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

El problema surge del hecho que la industria nacional no cuenta con los recursos económicos suficientes para instalar un área de inyectables, que cumpla con los requisitos de Buenas Prácticas de Manufactura, por lo que es necesario buscar una forma alterna que permita producir inyectables, en un área adecuada, que garantice la esterilidad del producto final, tomando en consideración los recursos económicos con que se cuenta.

En Guatemala, no se ha realizado hasta el momento, ningún estudio similar al que se presenta en este trabajo de investigación.

B. Justificación

La producción de inyectables bajo condiciones inadecuadas, pone en peligro la vida del consumidor. El área de fabricación de dichos productos debe, entonces, cumplir con los requisitos mínimos para asegurar la esterilidad del producto final.

C. Planteamiento del problema

¿Cuáles son los requisitos mínimos con los que debe contar la industria nacional, para la fabricación de inyectables de calidad aceptada para el consumo humano y animal, en función de medios y recursos accesibles?

D. Alcances y límites del problema

I. Aspectos incluidos:

- con qué equipo se cuenta actualmente; y
- qué equipo mínimo es realmente necesario para cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura, de acuerdo a los recursos económicos con que cuenta la industria nacional.

2. Límites:

- Los resultados deberán ser válidos para Guatemala. Posiblemente puedan ser generalizados para otros países latinoamericanos.

III. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

Mediante este trabajo de investigación se pretende:

1. Evaluar las condiciones bajo las cuales se fabrican inyectables actualmente, en la industria nacional de Guatemala.
2. Determinar cuáles son los requisitos mínimos con los que debe contar un área de inyectables, para producir esta forma farmacéutica que asegure la calidad para los consumos humano y animal.
3. En base a los resultados obtenidos, elaborar un modelo de área para la fabricación de inyectables en la industria nacional, tomando en consideración los recursos accesibles y el cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura.

B. Variables

Variable independiente:	condiciones bajo las que se fabrican inyectables.
Variable dependiente:	esterilidad del producto final.
Variable moderadora:	recursos económicos con que cuenta la industria nacional.

C. Sujetos

Naturaleza de la población: industrias nacionales que cuentan con un área de inyectables.

Tamaño de la población: nueve industrias.

Tamaño de la muestra: siete industrias.

D. Instrumentos

El instrumento que se utilizó para la realización de este trabajo de investigación fue la encuesta.

IV. MARCO OPERATIVO

A. Recabación y tratamiento de los datos

Para obtener las respuestas a las preguntas planteadas en la encuesta, se visitó cada una de las industrias farmacéuticas que colaboraron con la realización de esta tarea.

B. Recursos

1. Humanos

Los recursos humanos están integrados por los jefes de producción o de control de calidad de cada una de las industrias nacionales que cuenta con un área de inyectables.

2. Materiales

Los recursos materiales están integrados por equipo de oficina y una computadora Macintosh SE, para la elaboración e impresión de este trabajo de investigación.

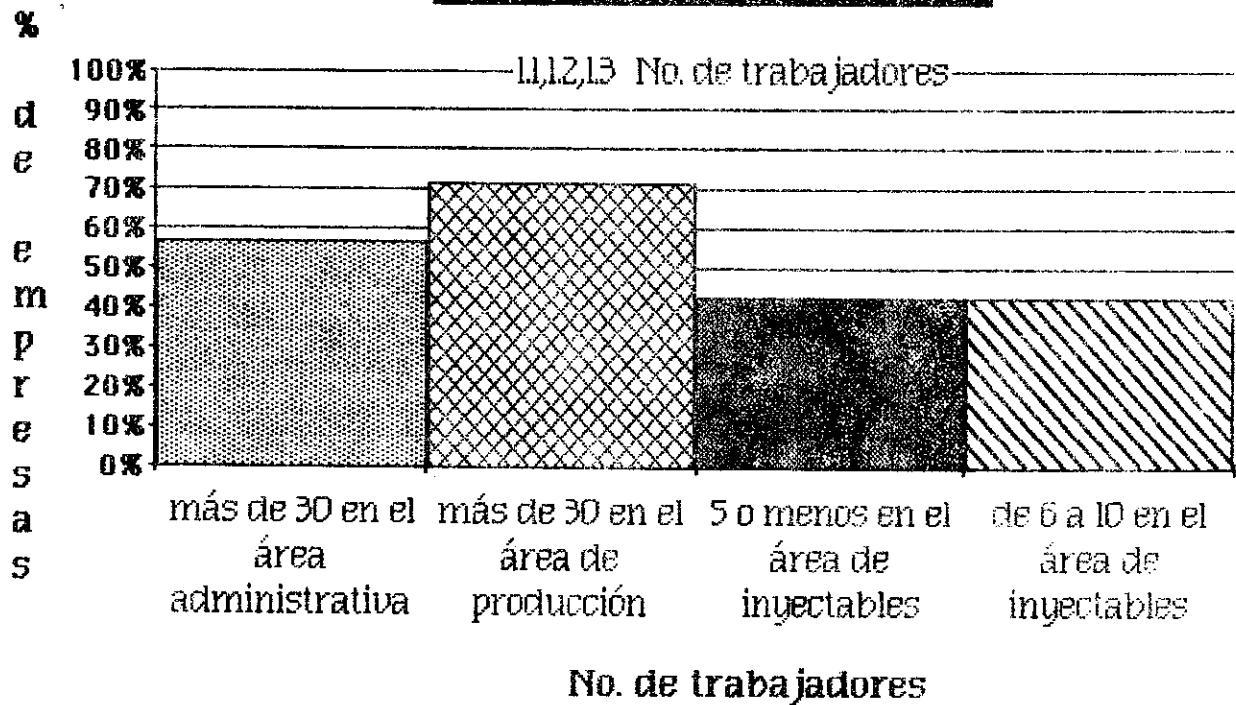
C. Resultados

A continuación, se presentan los resultados obtenidos a través de la encuesta. Dichos resultados se presentan en forma de gráficas.

Cada gráfica posee el número correspondiente a cada pregunta en la encuesta, la que se transcribe en el numeral **6.1** (Anexos).

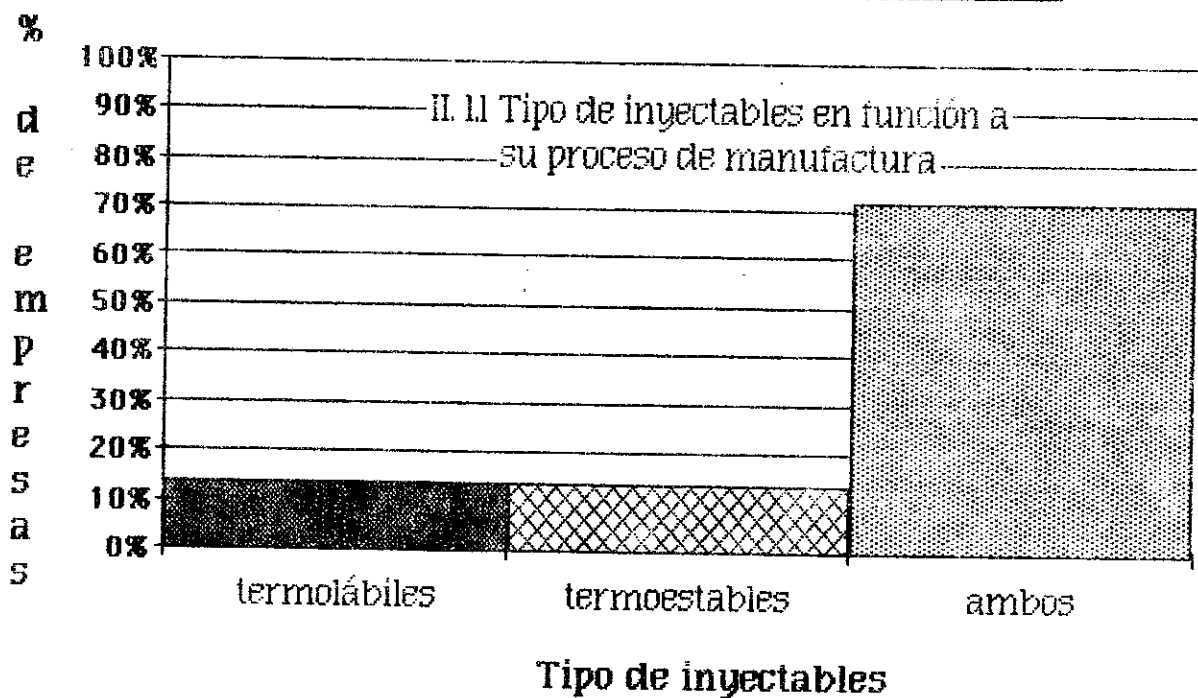
Gráfica No. 1

I. Organización de la empresa

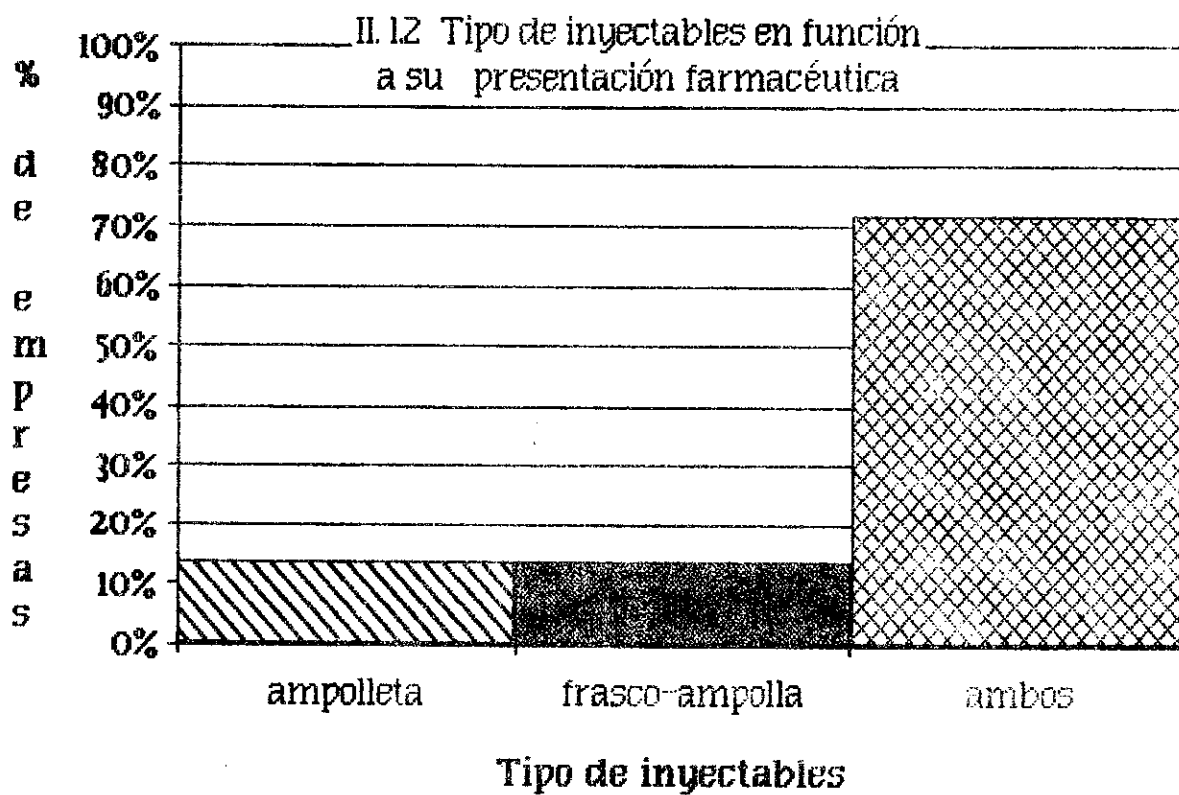


Gráfica No. 2

II. Inyectables que fabrica la empresa

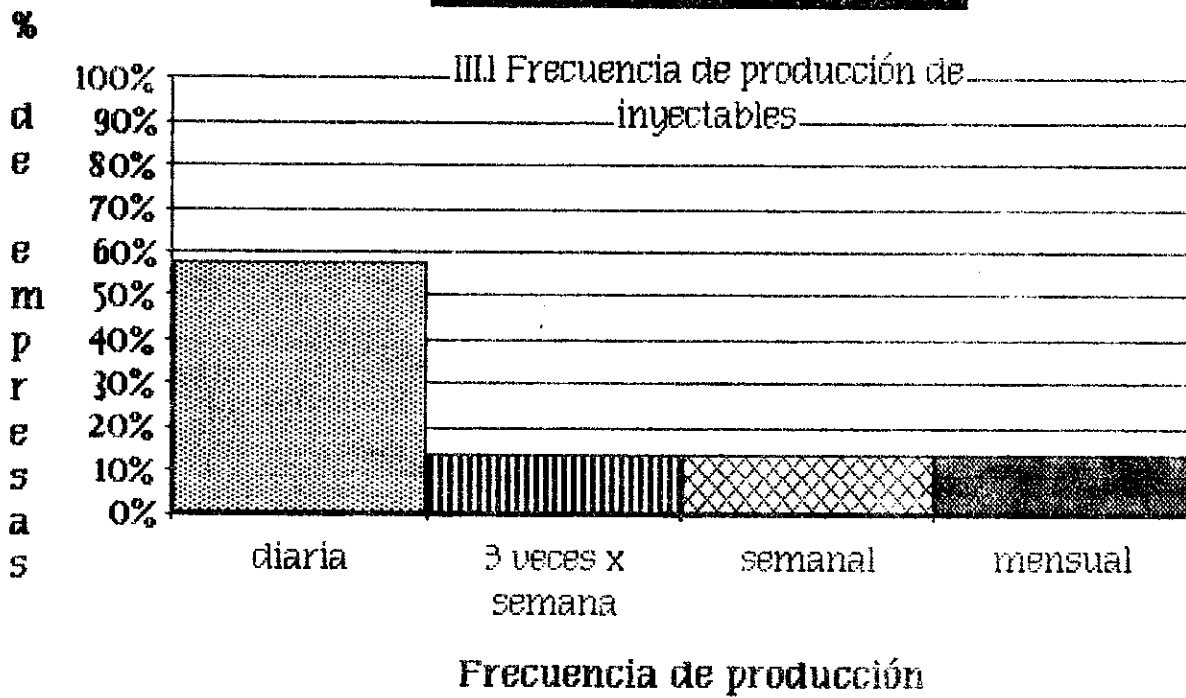


Gráfica No. 3



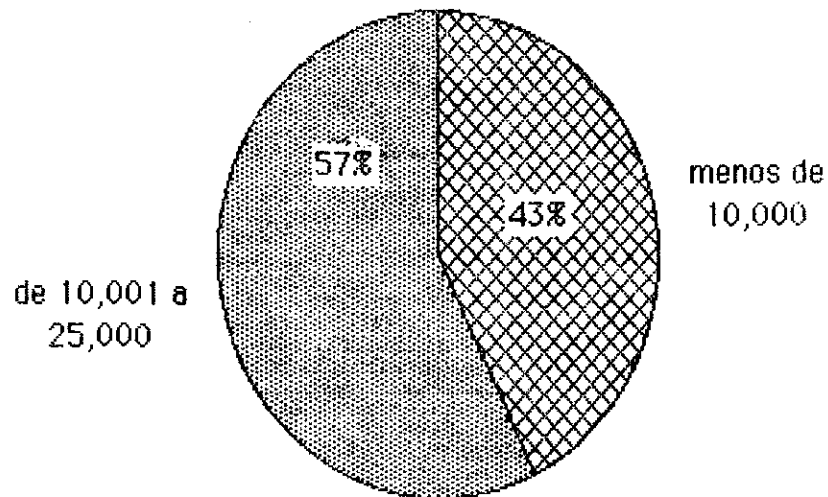
Gráfica No. 4

III. Capacidad de producción



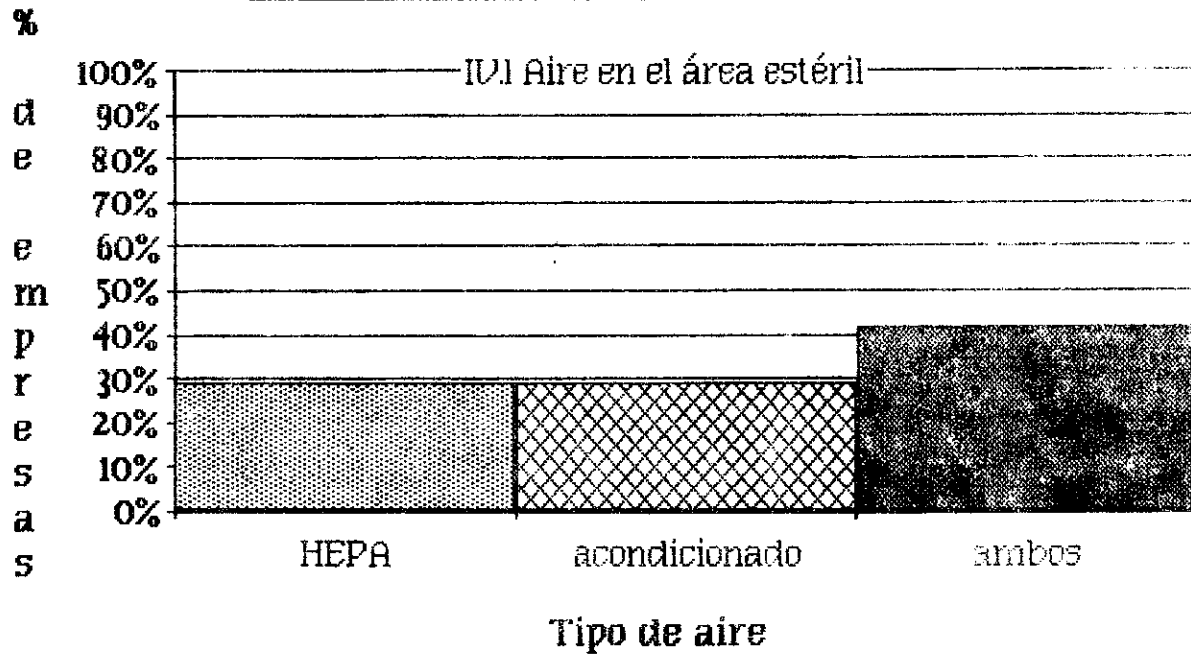
Gráfica No.5

III.2 No. de unidades producidas

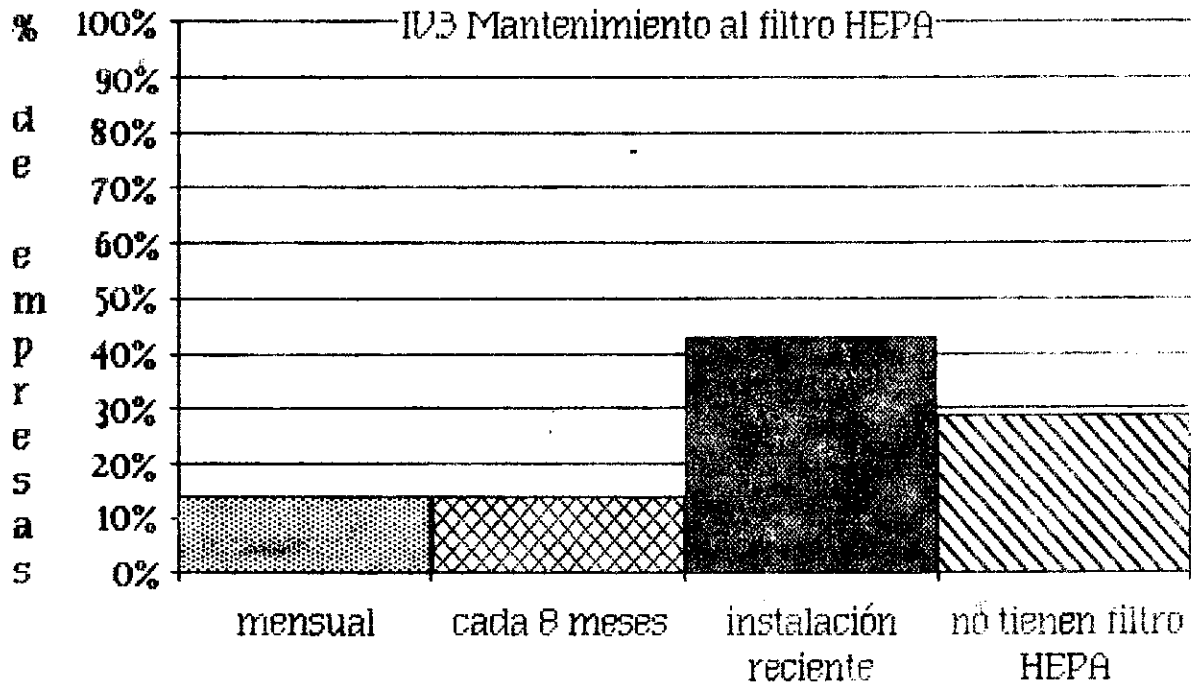


Gráfica No. 6

IV. Suministros e Infraestructura de instalación



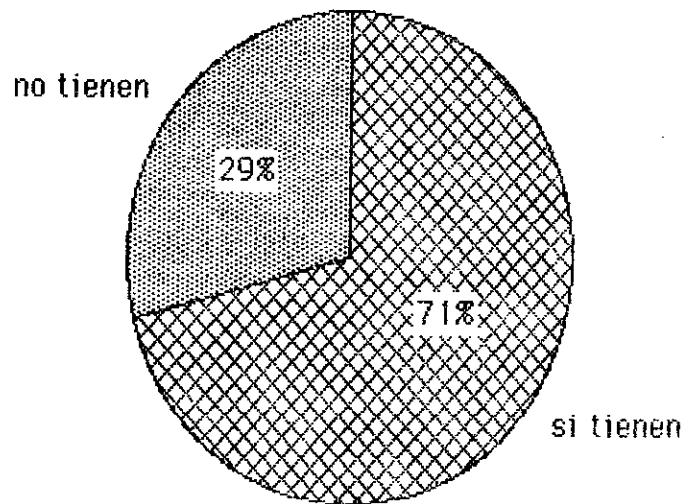
Gráfica No. 7



Frecuencia de mantenimiento

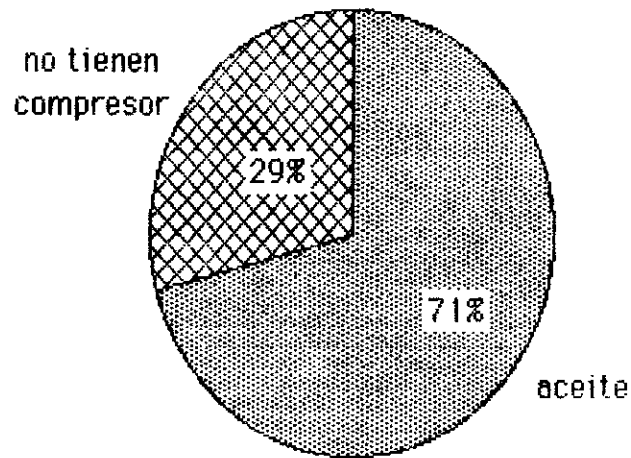
Gráfica No. 8

IV.4 Compresor de aire



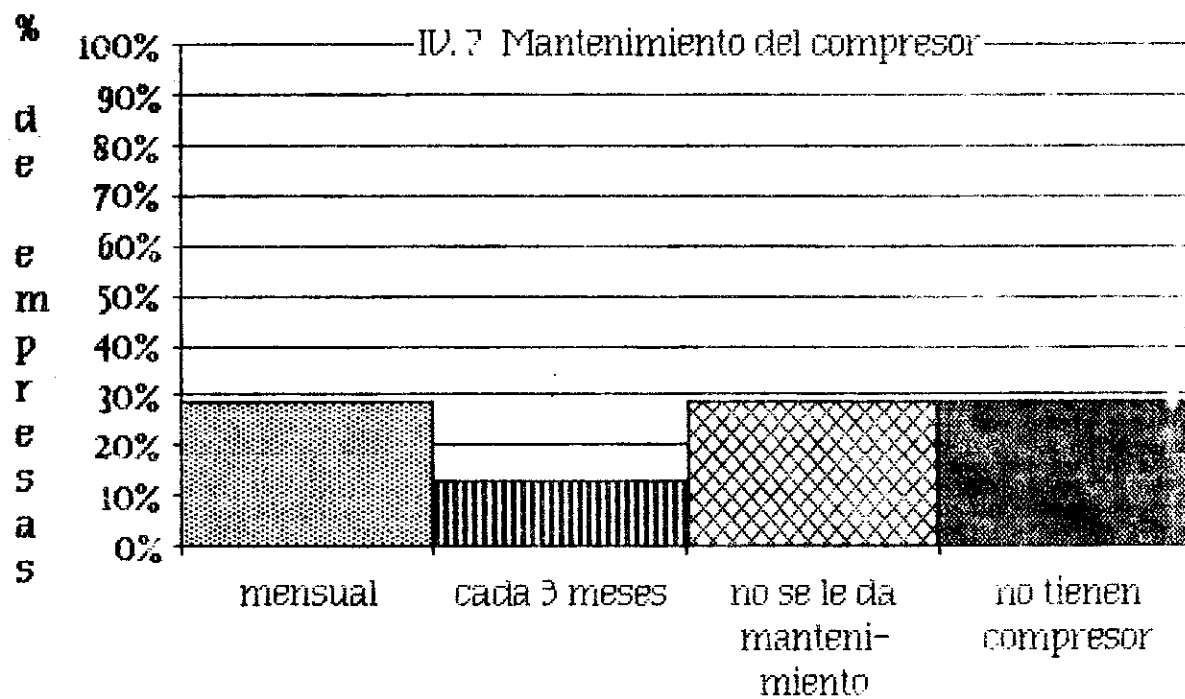
Gráfica No. 9

IV5 Tipo del compresor de aire



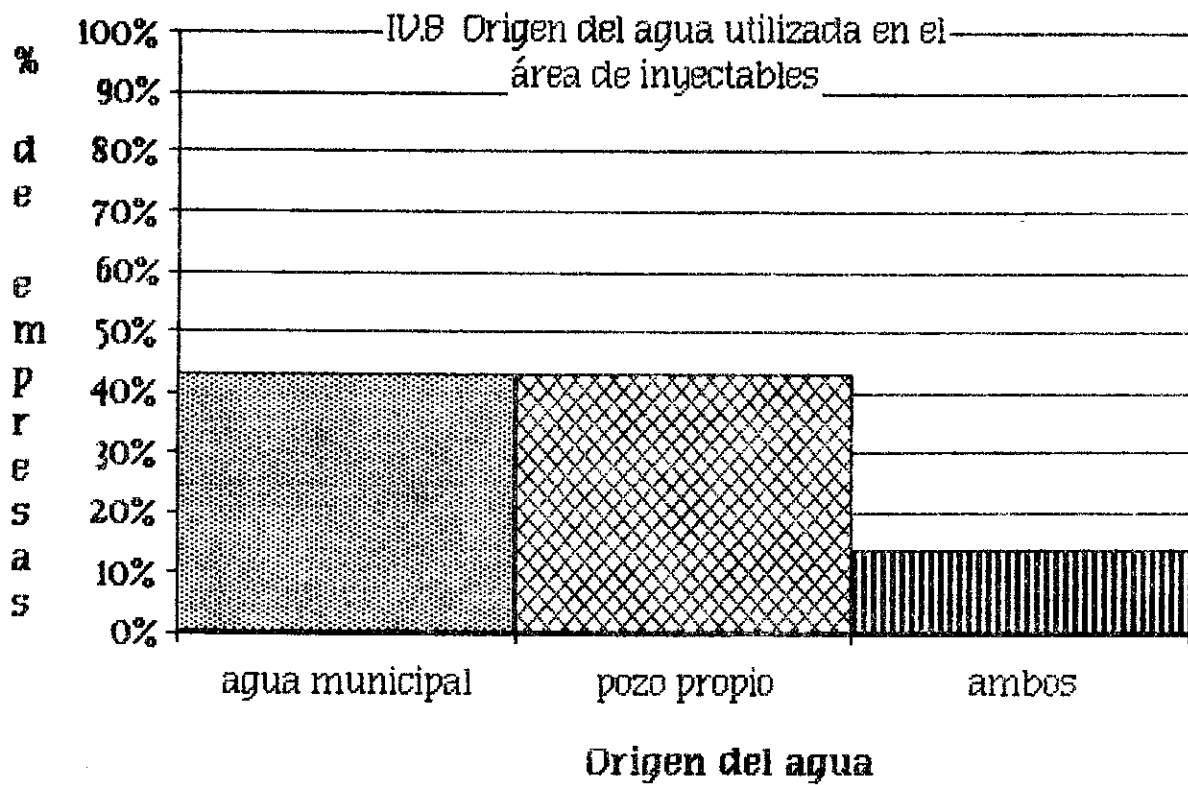
El 100% de las empresas no tiene compresor de anillos de teflón

Gráfica No. 10



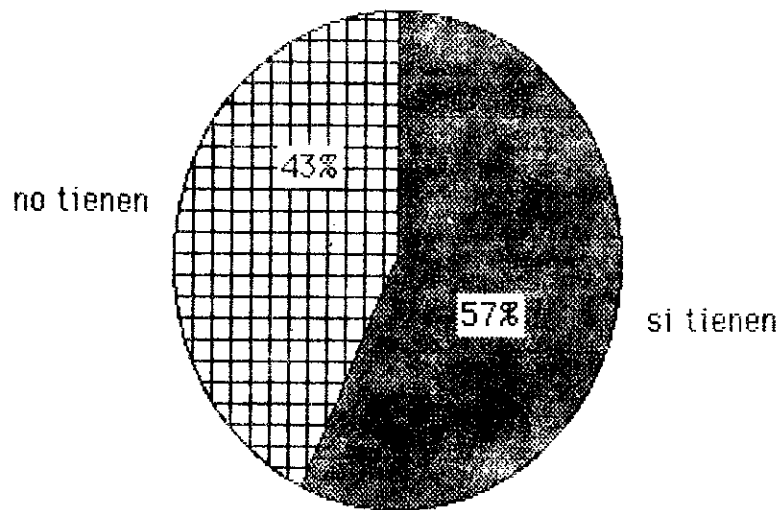
Frecuencia de mantenimiento

Gráfica No. II



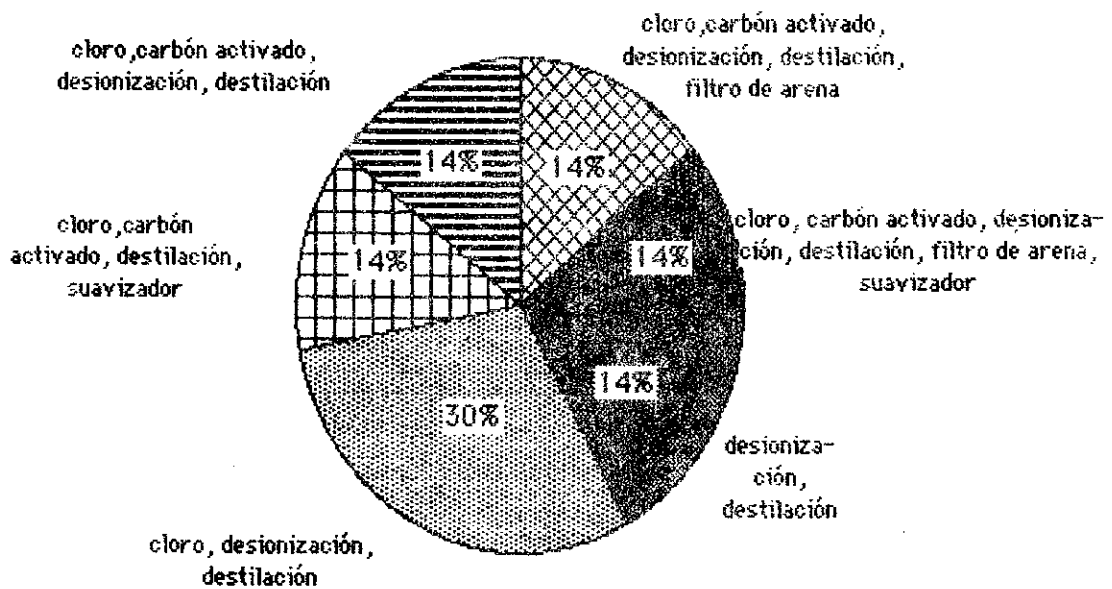
Gráfica No. 12

IV.9 Caldera de vapor



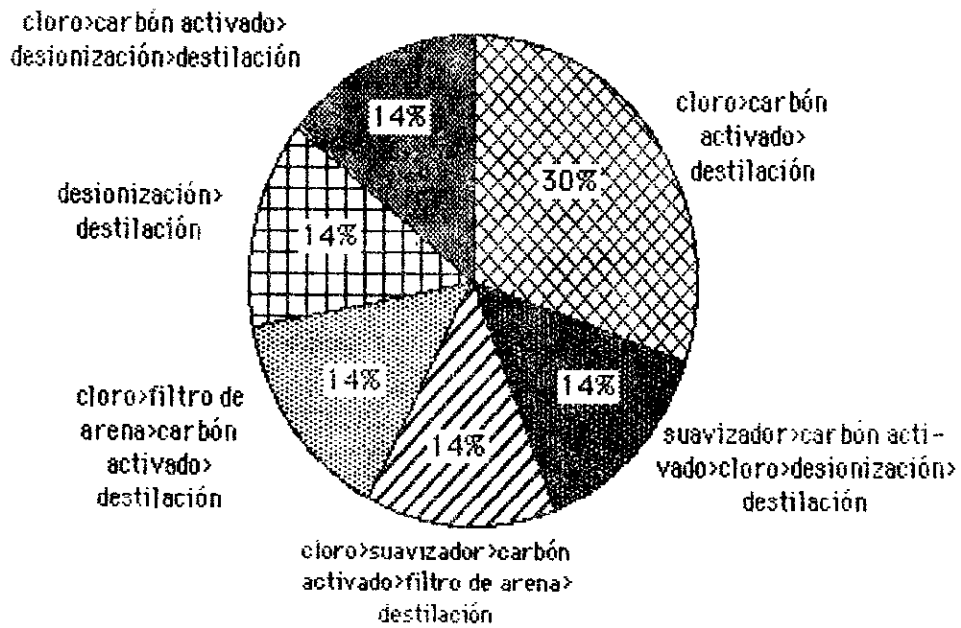
Gráfica No. 13

IV.10 Tratamiento del agua utilizada en la fabricación de inyectables



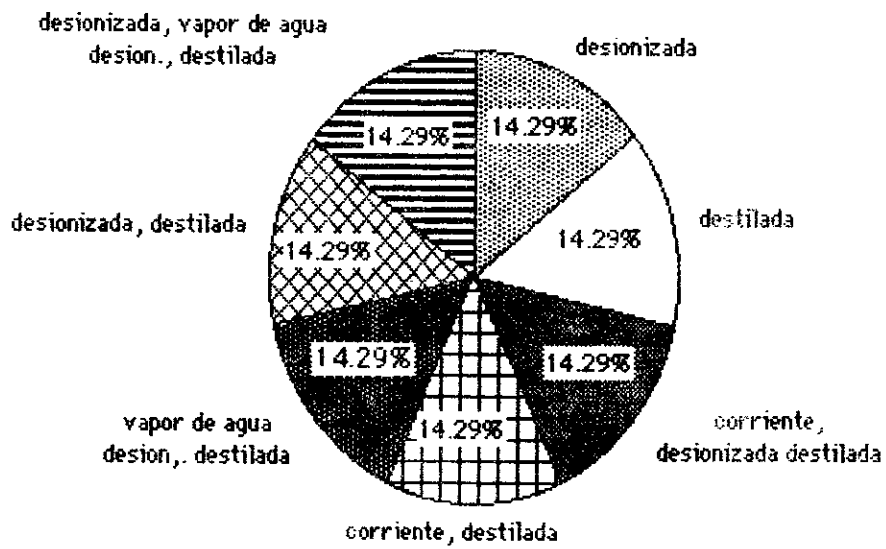
Gráfica No. 14

IV. 10.1 Orden en que se le da el tratamiento al agua utilizada en la fabricación de inyectables



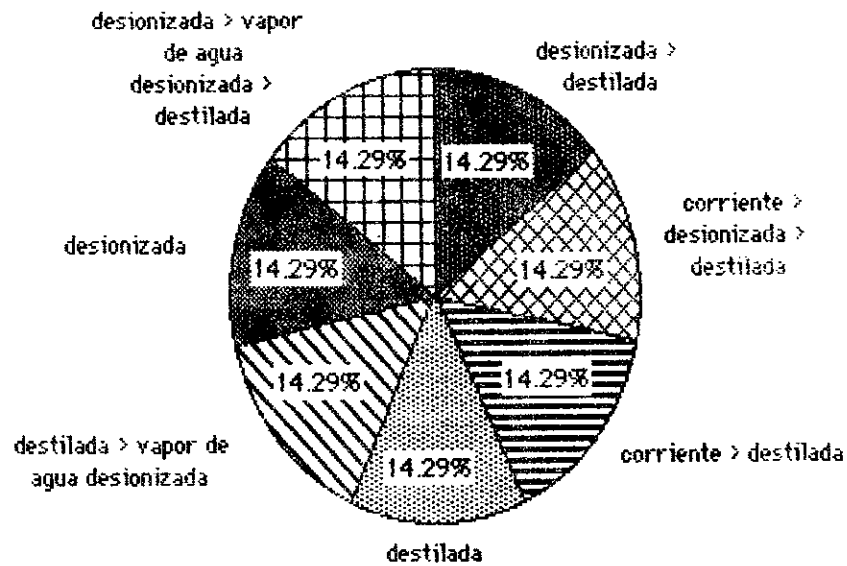
Gráfica No. 15

IV.11 Agua utilizada para el lavado de ampollitas o frascos viales

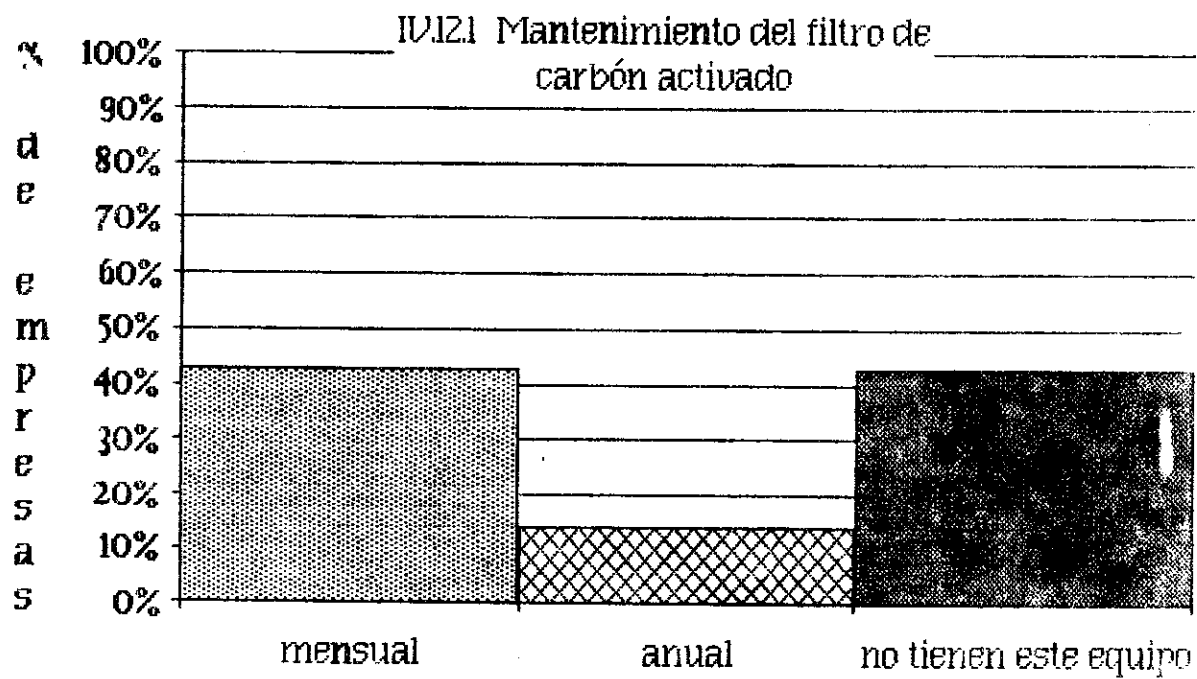


Gráfica No. 16

IV. III. Orden en que se realiza el proceso de lavado de ampollitas o frascos viales

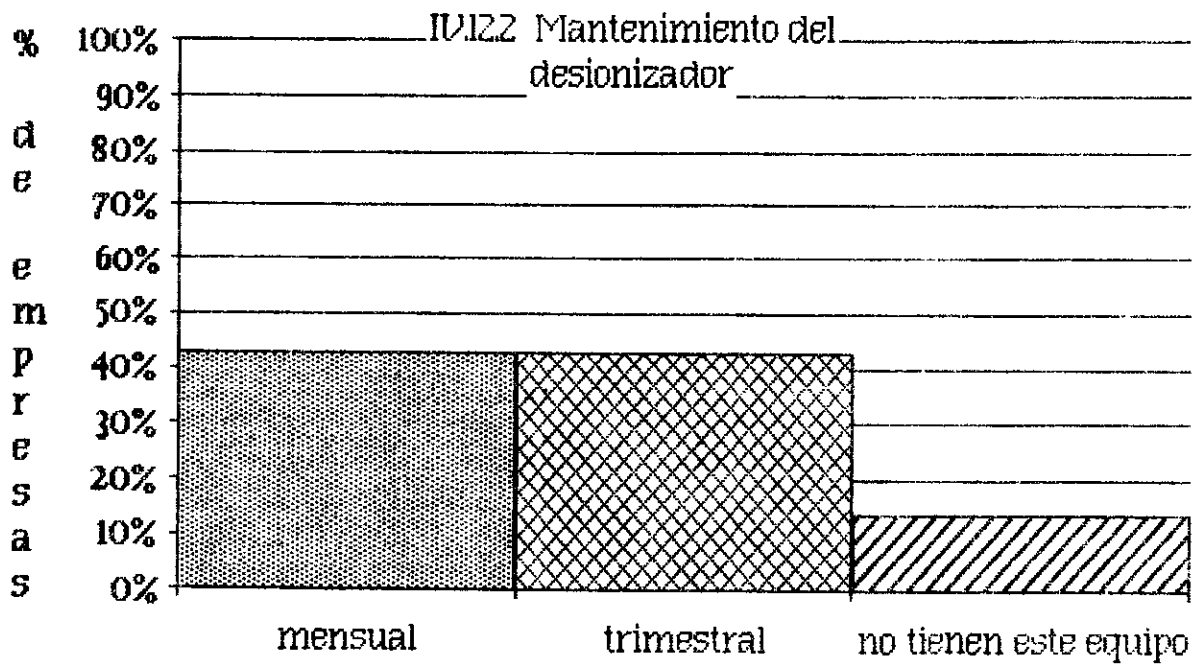


Gráfica No. 17



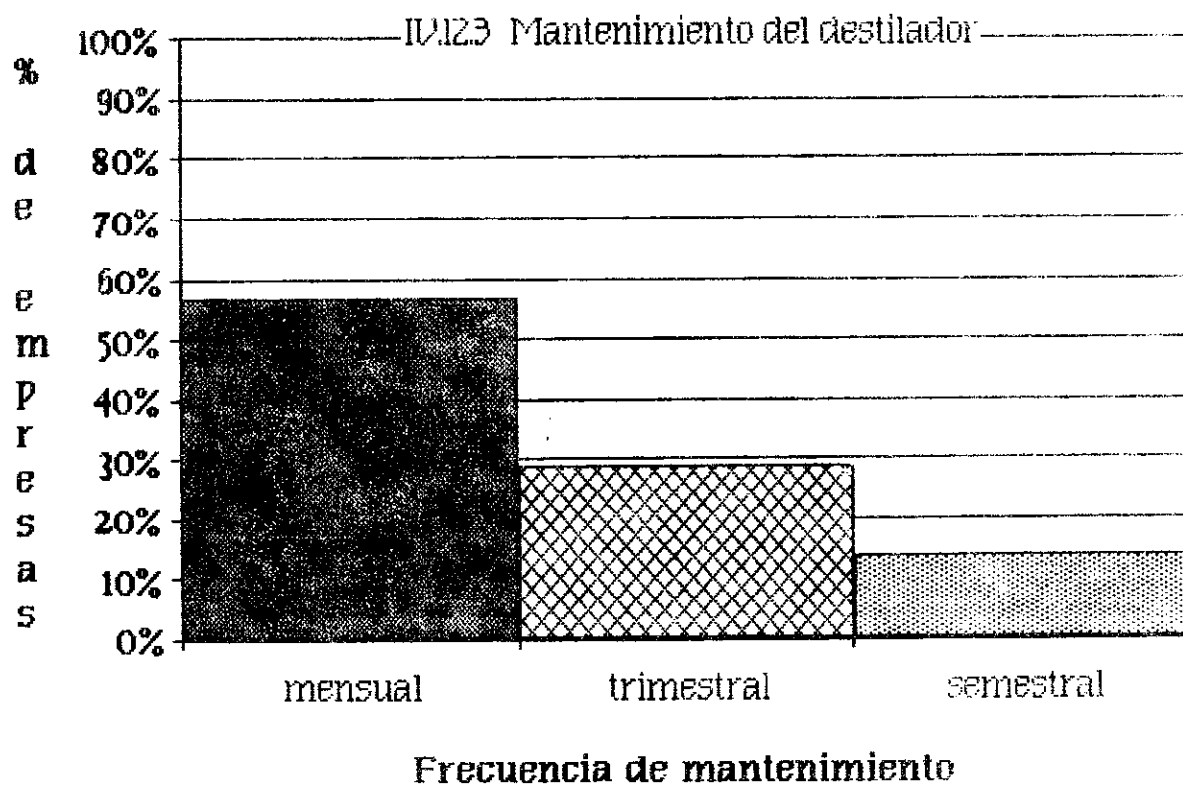
Frecuencia de mantenimiento

Gráfica No. 18



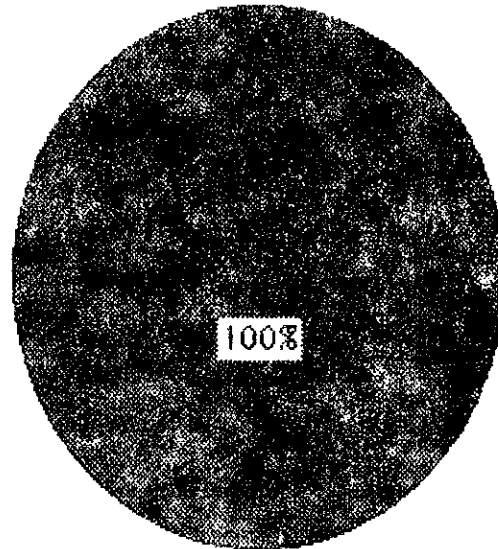
Frecuencia de mantenimiento

Gráfica No.19



Gráfica No. 20

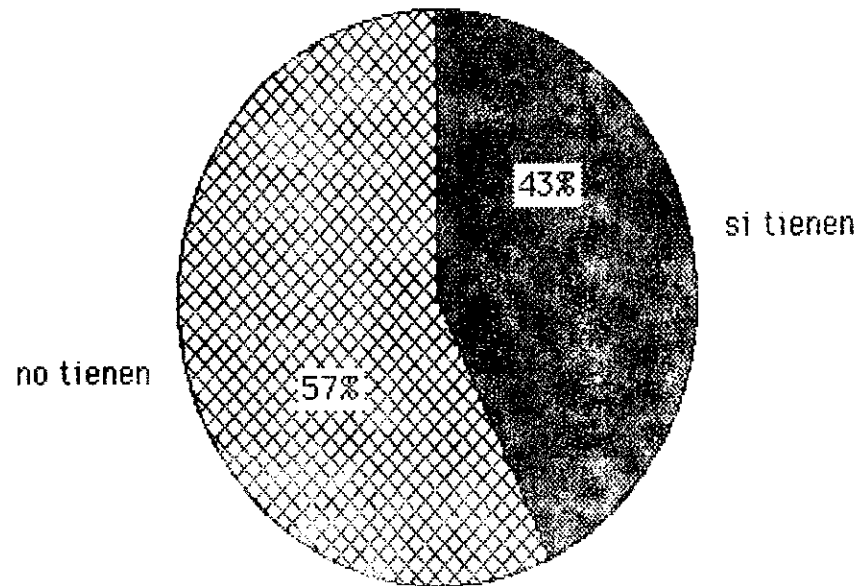
IV.2.4 Mantenimiento del equipo de ósmosis inversa



no tienen este equipo

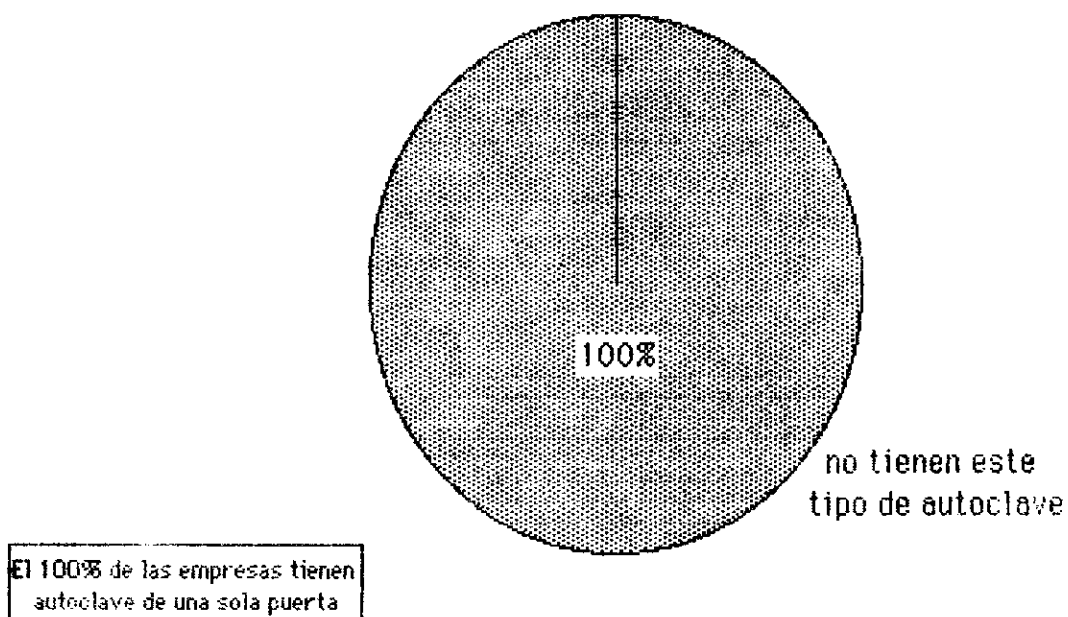
Gráfica No. 21

IV.13 Horno de doble puerta



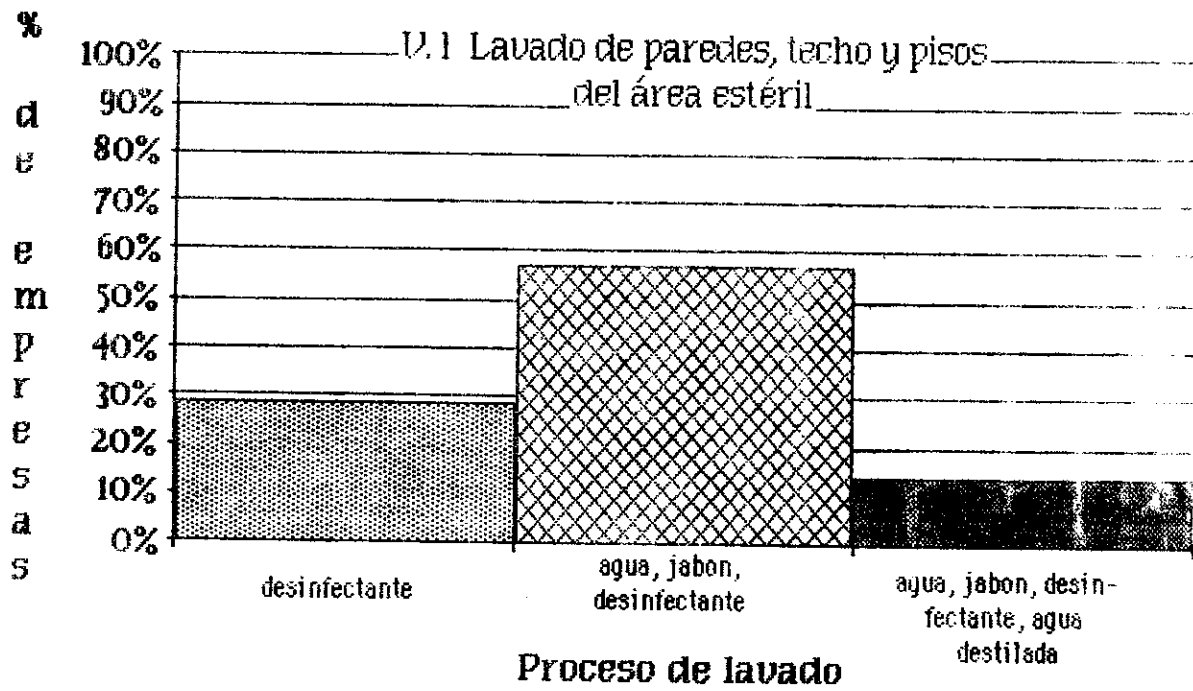
Gráfica No. 22

IV.14 Autoclave de doble puerta

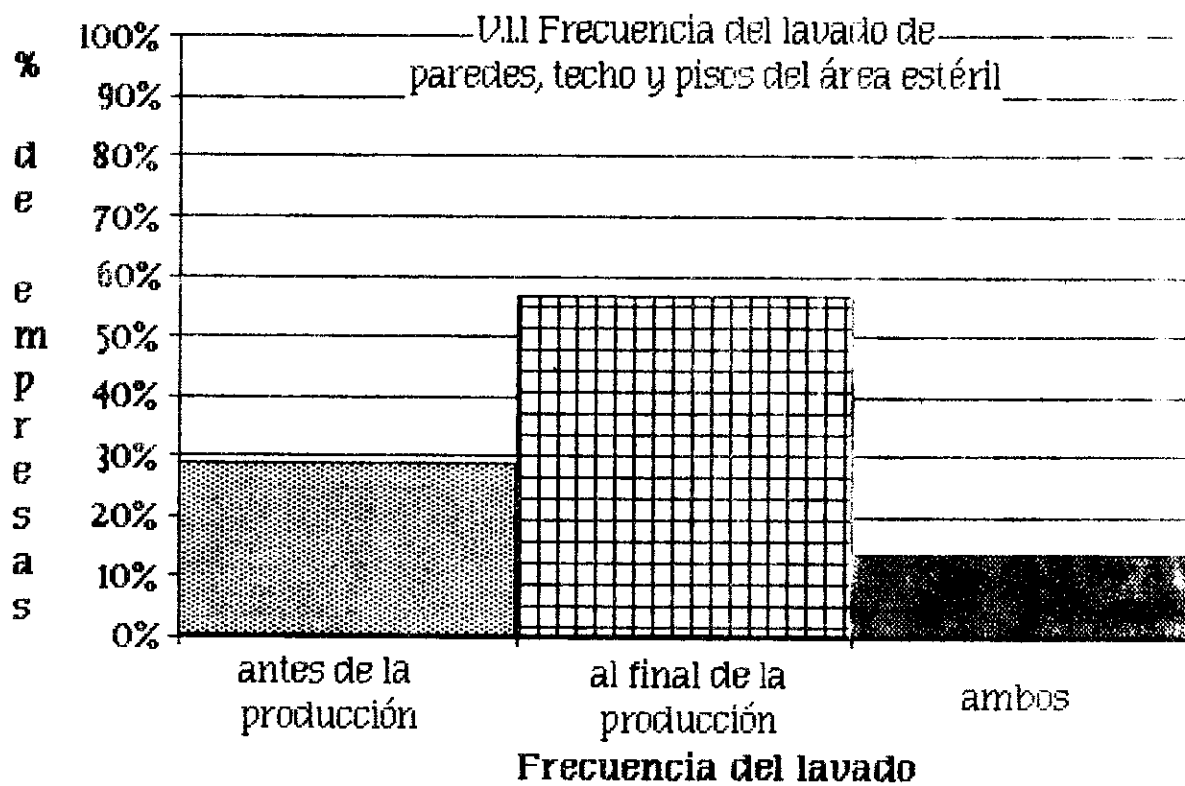


Gráfica No. 23

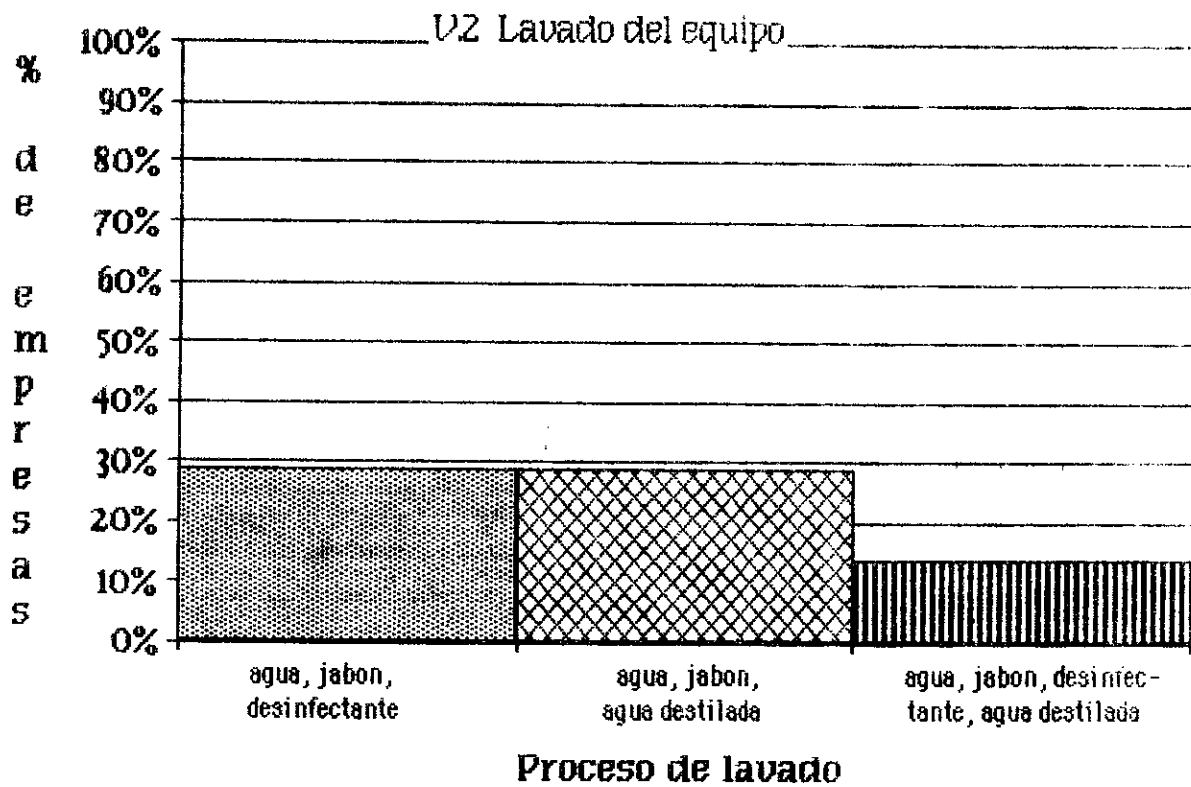
U. Areas y su control



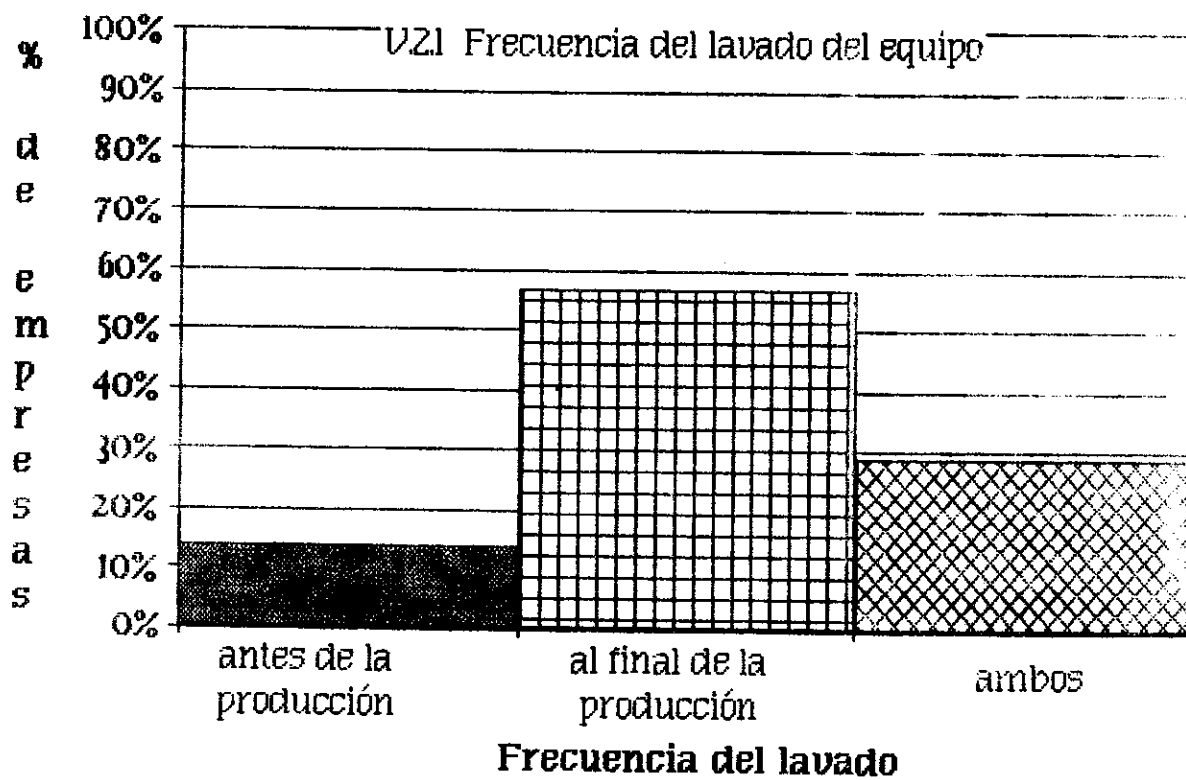
Gráfica No. 24



Gráfica No. 25

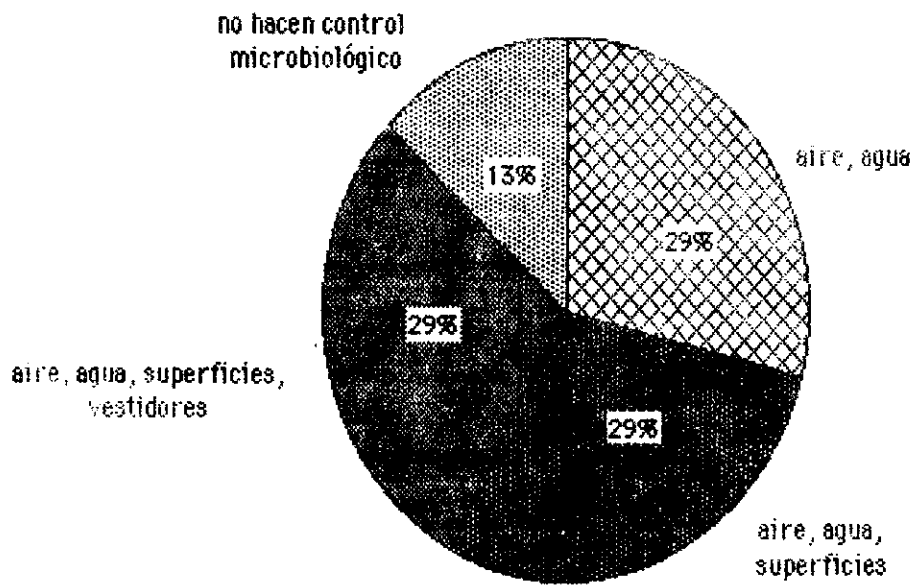


Gráfica No. 26



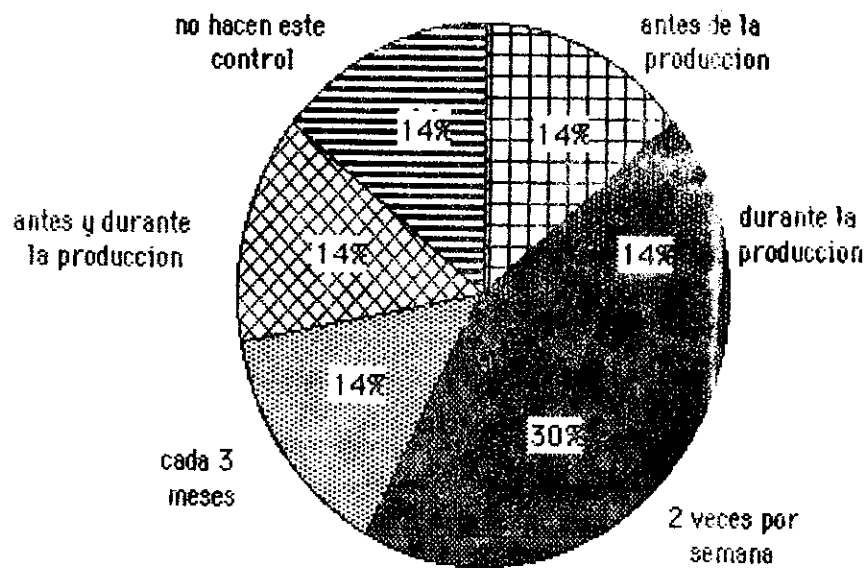
Gráfica No. 27

U3 Control microbiológico del área de inyectables



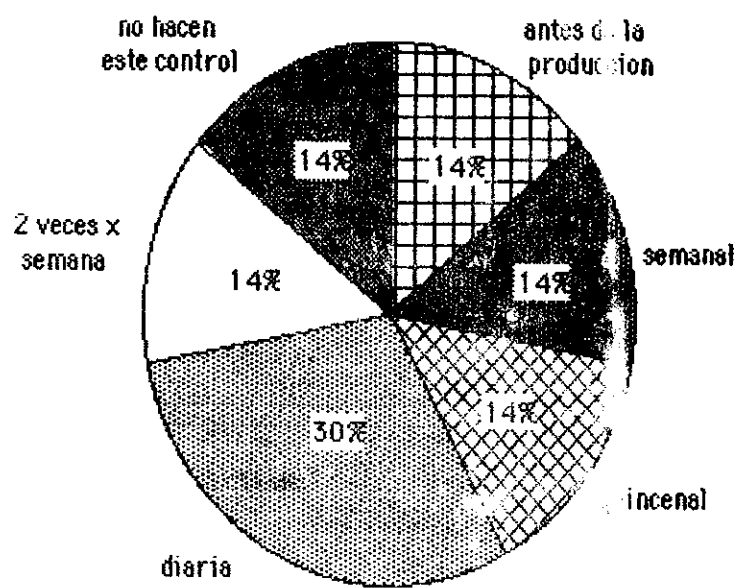
Gráfica No. 28

U.4 Frecuencia del control microbiológico del aire

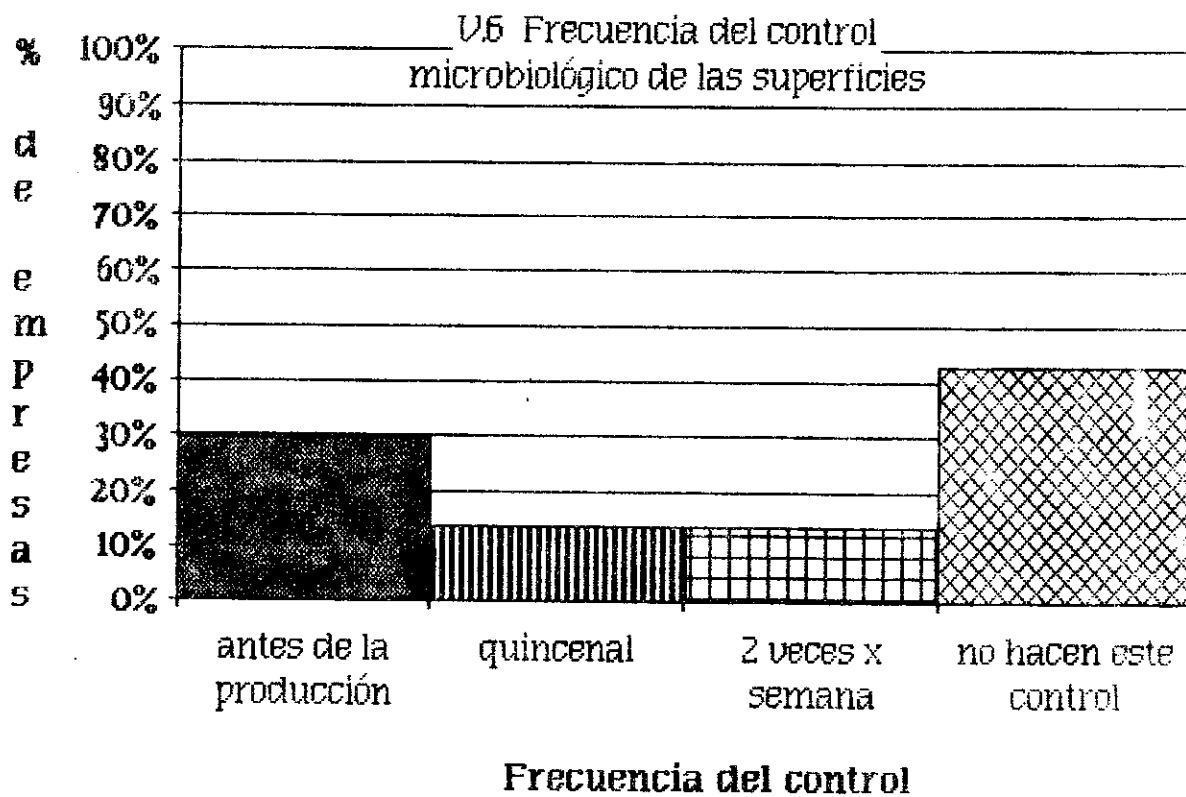


Gráfica No. 29

U5 Frecuencia del control microbiológico del agua

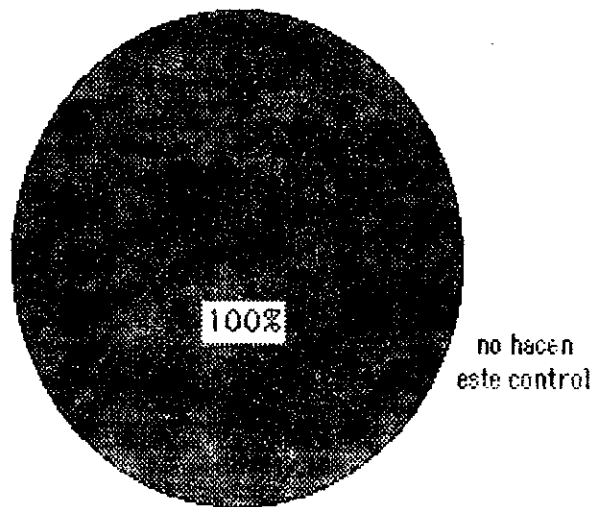


Gráfica No. 30



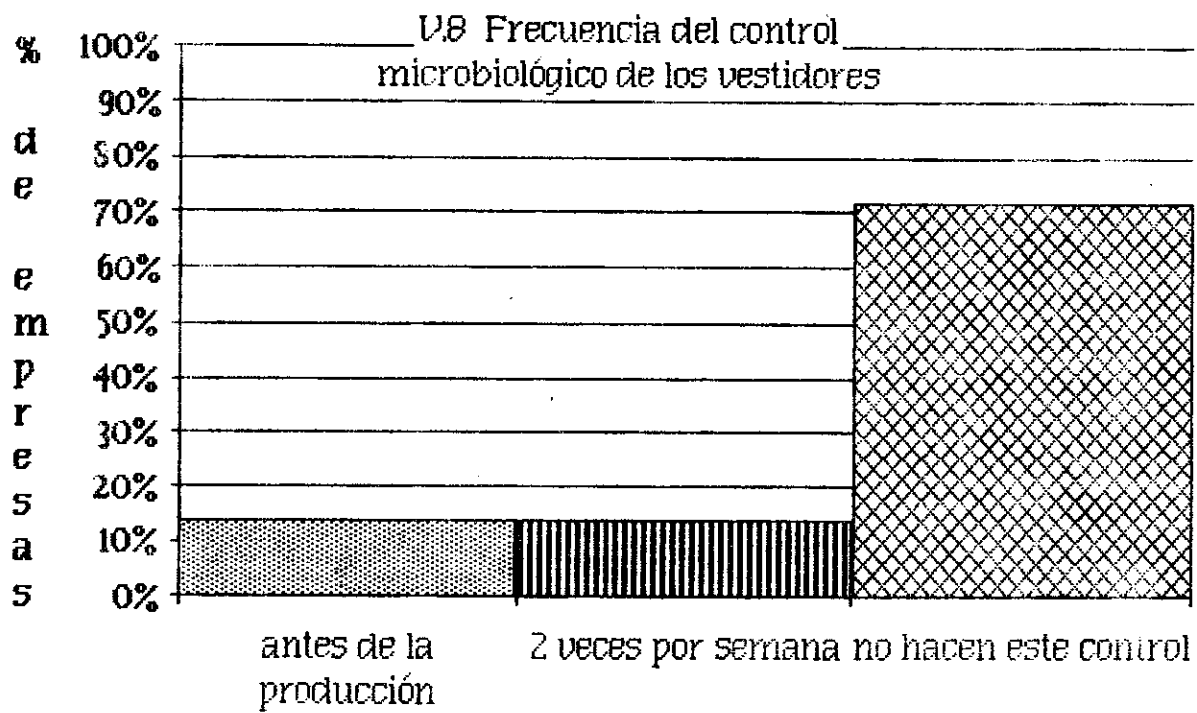
Gráfica No. 31

U.7 Frecuencia del control microbiológico de los uniformes



El 100% de las empresas no hace control microbiológico de los uniformes

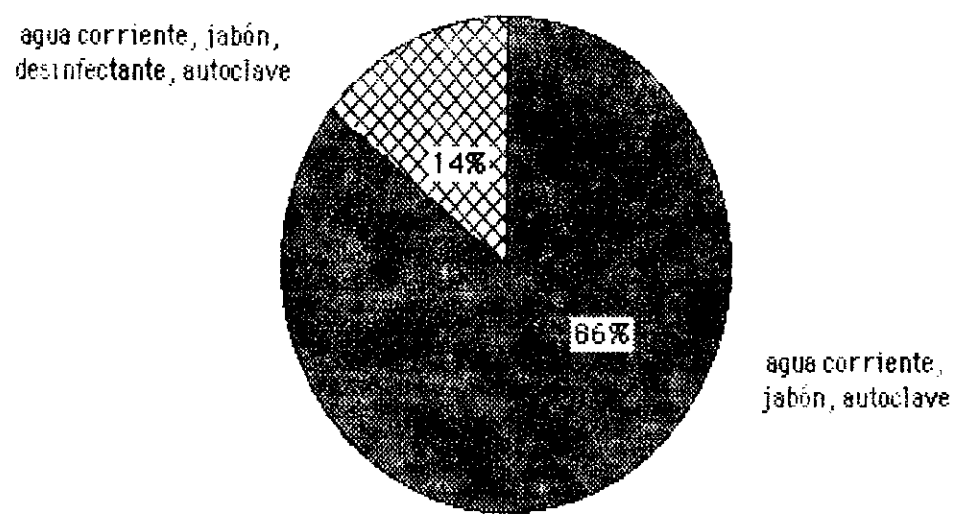
Gráfica No. 32



Frecuencia del control

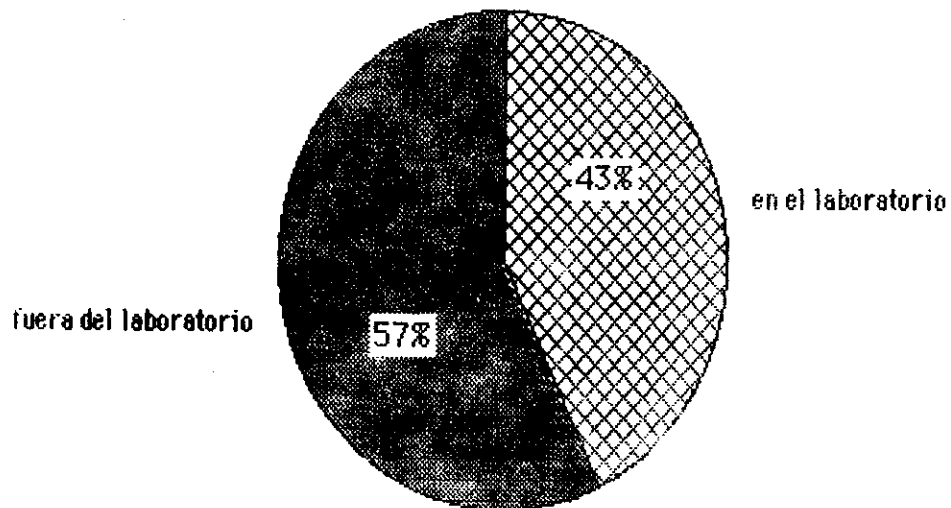
Gráfica No. 33

V.9 Procesos para el lavado y esterilización de los uniformes del área estéril



Gráfica No. 34

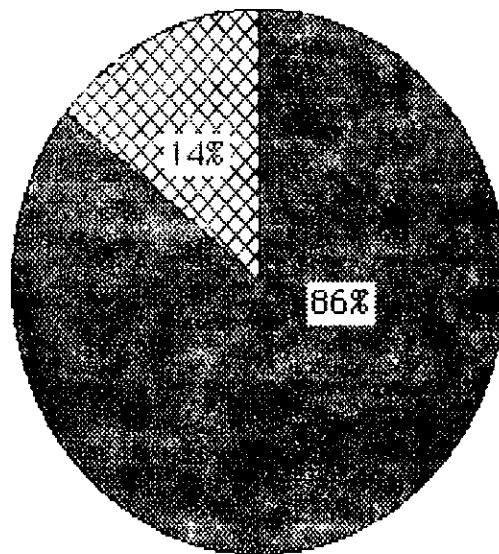
U91 Lugar donde se lavan los uniformes



Gráfica No. 35

U.10 En todo el control microbiológico se determina

no hacen control
microbiológico



bacterias, hongos
y levaduras

D. Discusión de resultados

Con base en los resultados presentados en el inciso D., puede describirse las siguientes situaciones:

1. Organización de la Empresa

La mayoría de las empresas tienen más de 30 empleados tanto en el área administrativa como en el área de producción (gráfica 1). Sin embargo, en cuanto al área de inyectables se refiere, la mayoría de las empresas tienen hasta 10 empleados en dicha área, y sólo el 14% tiene más de 20 empleados (gráfica 1).

2. Inyectables que fabrica la empresa

El 72% de las empresas fabrica inyectables termolábiles y termoestables. Asimismo, el 72% los produce en ampolletas y en frasco-ampolla (viales) (gráficas 2 y 3).

3. Capacidad de producción

El 58% de las empresas producen inyectables diariamente. El 43% produce menos de 10,000 unidades y el 57% produce de 10,001 a 25,000 unidades (gráficas 4 y 5).

4. Suministros e Infraestructura de Instalación

a. El 71% de las empresas cuenta con filtración HEPA, y su mantenimiento depende mucho de las condiciones ambientales. No fue posible determinar la frecuencia del mantenimiento del 43% de las empresas, ya que sus filtros HEPA son de reciente instalación. Solo un 29% de las empresas no cuenta hasta el momento con filtración HEPA (gráficas 6 y 7).

b. El 71% de las empresas cuenta con un compresor de aire para el área de inyectables, y todos son compresores con lubricación de aceite. El 100% de las empresas carece de compresor con anillos de teflón. Un 25% le da mantenimiento mensual; el 13% lo hace trimestralmente; el 29% no le da mantenimiento alguno (gráficas 8, 9 y 10).

c. El 43% de las empresas cuenta con pozo propio y el 43% utiliza la red de abastecimiento municipal como fuente de agua. El 14% utiliza ambos sistemas (gráfica 11). El tratamiento que se le da al agua para su utilización en la fabricación de inyectables varía de una empresa a otra. Se puede decir que el 30% le añade cloro, la desioniza y la destila. El resto de las empresas lo hace de forma distinta cada una, y en un orden diferente también (gráficas 13 y 14).

d. El proceso de lavado de las ampollitas o frascos viales varía de una empresa a otra, teniendo cada una un proceso diferente (gráficas 15 y 16).

e. La frecuencia con que se le da mantenimiento a los diferentes equipos para el tratamiento del agua varía mucho, ya que depende de la calidad del agua que llega a la industria. Sin embargo, se puede decir que el 43% de las empresas da mantenimiento al filtro de carbón activado mensualmente; el 43% le da mantenimiento al desionizador mensualmente y otro 43% lo hace trimestralmente; el 57% de las empresas da mantenimiento mensual al destilador. Ninguna de las empresas cuenta con equipo de ósmosis inversa; todas cuentan con un destilador (gráficas 17-20).

f. El 43% de las empresas tiene horno de doble puerta, comunicando el área aséptica con el área de lavado; el restante 57% tiene horno de una sola puerta (gráfica 21). El 100% de las empresas cuenta con un autoclave de una sola puerta (gráfica 22).

5. Areas y su Control

a. Para el lavado de las paredes, techos y pisos del área estéril, el 57% de las empresas utiliza agua, jabón y desinfectante; el 57% lo hace al finalizar la producción (gráficas 23 y 24). Para el lavado del equipo, el 42% de las empresas utiliza agua corriente, jabón y agua destilada para enjuague final; el 57% lo hace al finalizar la producción (gráficas 25 y 26).

b. El 13% de las industrias no hace ningún control microbiológico. Todas las demás realizan el respectivo control microbiológico del aire y

del agua. El 58% hace control de las superficies dentro del área y el 29% hace control de los vestidores para ingresar al área estéril. Ninguna de las empresas hace control microbiológico de los uniformes usados en el área aséptica (gráficas 27 y 31).

c. La frecuencia con que se hace el control microbiológico del aire varía de una empresa a otra; se puede decir que el 30% lo hace dos veces por semana y el resto lo hace a intervalos de tiempo distintos (gráfica 28). El 30% de las empresas hace control microbiológico diario del agua utilizada para el área de inyectables; el resto lo hace a intervalos de tiempo distintos (gráfica 29). El 30% lo hace a las superficies antes de iniciar cada producción (gráfica 30). El 14% lo realiza a los vestidores antes de iniciar la producción, otro 14% lo hace dos veces por semana y el resto no hace este control microbiológico (gráfica 32).

En todo el control microbiológico, el 86% de las empresas determina bacterias, hongos y levaduras (gráfica 35).

d. El 86% de las empresas utiliza agua corriente, jabón y luego el autoclave para el lavado y esterilización de los uniformes (gráfica 33). El 57% de las empresas realiza el lavado de los uniformes fuera del laboratorio; el 43% restante lo hace dentro del mismo (gráfica 34).

E. Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos en la presente investigación, puede afirmarse lo siguiente:

- (1) La mayoría de las empresas estudiadas cuenta con un máximo de 10 empleados en el área de inyectables.
- (2) Casi todas las empresas fabrican inyectables termolábiles y termoestables, y lo envasan tanto en ampolletas como en frascos-viales.
- (3) Puede decirse que todas las empresas producen un máximo de 25,000 unidades. La mayoría lo hace diariamente.
- (4) La mayoría de las empresas cuenta actualmente con un filtración HEPA en el área de inyectables.
- (5) Casi todas las empresas cuentan con un compresor de aire para el área de inyectables, y todos son lubricados con aceite.
- (6) El tratamiento que se da al agua que se utiliza tanto en la fabricación de inyectables, como en el lavado de las ampolletas y frascos-viales, es diferente para cada empresa. Entonces, puede decirse que no existe un proceso estandarizado para el tratamiento de dicha agua.
- (7) La frecuencia de mantenimiento para cada equipo varía de una empresa a otra, estando esto determinado por la calidad de agua y aire que llega a la industria.
- (8) La mayoría de las empresas no cuenta con un horno de doble puerta, que comunique el área de lavado con el área estéril. Además, se encontró que ninguna empresa cuenta con un autoclave de doble puerta; todas poseen autoclave de una sola puerta.
- (9) La mayoría de las empresas utiliza agua, jabón y desinfectante para el lavado de las paredes, techos y pisos del área estéril. Para el lavado del equipo, la mayoría utiliza agua corriente, jabón y agua destilada.

(10) Solo el 13% de las industrias no hace ningún control microbiológico. El resto hace control microbiológico del aire y del agua. Algunas empresas hacen control microbiológico de las superficies y pocas hacen control de los vestidores. Ninguna empresa hace control microbiológico de los uniformes para uso en el área estéril. La frecuencia con que hacen cada control microbiológico varía de una empresa a otra.

(11) La mayoría de las empresas realiza el lavado de los uniformes fuera de sus instalaciones. Todas ellas utilizan el autoclave para su esterilización.

F. Recomendaciones

PROPUESTA

En el orden de obtener una óptima calidad final de producto elaborado, existen ciertas diferencias al producir inyectables por medio de un proceso aséptico o bien, por medio de la garantía de una esterilización final. Esta última usualmente involucra el llenado y sellado los contenedores en un ambiente de alta calidad; el producto, el contenedor y el cierre (sello) usualmente tienen una alta calidad microbiológica, pero no son estériles. En la elaboración aséptica, el producto, el contenedor y el cierre son esterilizados separadamente y luego se unen. Debido a que no hay otro procedimiento posterior para esterilizar el producto cuando ya está dentro de su contenedor final, es crítico que los contenedores sean llenados y cerrados (o sellados) en un ambiente de calidad extremadamente alta. En adición, usualmente hay más variables en un proceso de elaboración aséptica que en un proceso de esterilización final. Esto puede hacer más difícil la obtención de un producto estéril. Por ejemplo, antes del llenado y sellado, todas las partes del producto final han estado sujetas a diferentes procesos de esterilización, tales como calor seco para contenedores de vidrio, vapor bajo presión para cierres de hule y filtración para la solución medicamentosa; cada proceso tiene posibilidad de error. Más aún, cualquier manipulación de la solución medicamentosa estéril, de los contenedores y de los cierres antes de unirlos asépticamente, involucra el riesgo de contaminación, por lo que debe ser controlado cuidadosamente (?).

Es necesario, entonces, buscar una forma de elaboración de inyectables bajo condiciones asépticas, asegurando una garantía de esterilidad en el producto final. Por consiguiente, se hace la siguiente propuesta, que incluye los lineamientos básicos en cuanto a instalaciones, equipo, mantenimiento y control microbiológico, para la elaboración aséptica de productos de uso parenteral.

I. Infraestructura

Una de las causas de contaminación radica en el mismo ambiente de trabajo y en el personal. Por eso, los materiales para la construcción física deben reunir ciertas condiciones, a fin de evitar el desprendimiento de partículas (2). Es recomendable instalar el sistema "interlock" de puertas, que evitará que estén abiertas dos puertas simultáneamente, y con esto evitar la pérdida de presión positiva. Se instala en todas las puertas de intercomunicación entre las diferentes áreas que se describen a continuación.

Se debe contar, básicamente, con lo siguiente:

1. Vestidores

1.1 Area con colgadores para dejar los uniformes de trabajo de las otras áreas de la empresa.

1.2 Duchas; esto es importante para asegurar que el personal que entrará al área estéril se ha higienizado debidamente.

1.3 Area para vestirse con el uniforme estéril. Debe tener aire filtrado por HEPA y presión positiva hacia áreas menos controladas. Es recomendable tener un espejo de cuerpo entero, para que el personal se asegure que lleva correctamente colocado el uniforme.

2. Area limpia para el lavado y esterilización de ampollitas, frascos viales y equipo diverso. Esta área no se requiere que sea aséptica, pero sí debe estar lo más limpia posible. En esta área se encontrará, principalmente, la lavadora de ampollitas o frascos viales, el autoclave y el horno de doble puerta, que estará comunicando esta área con la de llenado.

En caso de poseer un autoclave de una sola puerta, se recomienda tener una exclusiva que comunique el área de lavado con el área de llenado, a través de la cual se pueda pasar el material que se esteriliza en el autoclave. Al tener presión positiva hacia afuera en el área de llenado, se evita que penetren contaminantes al abrir esta exclusiva.

3. Area aséptica de llenado, con presión de aire positiva hacia afuera. Es importante que las superficies de esta área, con el fin de asegurar el máximo de limpieza y la no acumulación de polvo y, por consiguiente, de

microorganismos, sean completamente lisas y las esquinas con bordes redondeados.

Todas las superficies deben estar pintadas con materiales resistentes al lavado periódico y sanitización. Se ha utilizado pintura epóxica, con la que se logra sellar las paredes e impermeabilizarlas. Una de ellas tiene por nombre comercial "Epoxine-500", que rinde 16 m² por galón. Otra alternativa es pintar las paredes con pintura de aceite y luego cubrirlas de una resina de polivinilo, cuyo nombre comercial es Mobitón. Este material es impermeable, por lo que resiste el lavado periódico.

4. Area de control de sellado de ampollitas y de presencia de partículas. No se describirá esta área por no ser el objetivo de este trabajo de investigación.

5. Area de empaque, que puede ser exclusiva o compartida con las otras áreas industriales. No se describirá esta área por no ser el objetivo de este trabajo de investigación.

II. Suministros

III.1 Sistema de aire

El polvo atmosférico es una mezcla compleja de hollín, humo, cenizas, tierra, fibras diversas, gérmenes, polen, productos de desecho transportados por el aire. Un metro cúbico de aire se admite que contiene más de 50 millones de partículas mayores de 0.30 micras, dependiendo el número del grado de contaminación (desde zonas rurales a zonas industrializadas en mayor o menor medida). Las menores de 0.30 micras constituyen impureza suspendida en forma permanente. Las mayores de 10 micras se suspenden según el grado de turbulencia del aire; para los tamaños menores, basta la respiración o una suave brisa (2).

Por lo general, una profusa flora bacteriana no patógena vive en el aire, a la que se suma a veces una flora accidental patógena, sobre todo

en los lugares frecuentados por los seres vivos. Esta flora patógena no sobrevive mucho tiempo en el aire (2).

La mayor parte de los gérmenes son transportados sobre diversos soportes, como polvos (de 10 a 100 micras), cuya sedimentación es rápida, o gotitas que provienen casi siempre de las mucosas nasales y faríngeas y cuya evolución depende del grado higrométrico del aire. Las más grandes sedimentan en forma rápida; las menores al evaporarse el líquido, dejan partículas secas de 1 a 3 micras, que se depositan lentamente. Existe entonces una relación directa entre el número de partículas y el de gérmenes en el ambiente. Los microorganismos se multiplican en forma más rápida en atmósfera húmeda y se diseminan con mayor facilidad ante los movimientos del aire (2).

Cuando gran parte de las partículas se han eliminado y en forma subsidiaria los gérmenes, se dan dos condiciones de la "sala limpia", llamándose así un ambiente cuando pueden ser debidamente controlados el número de partículas, de gérmenes, de humedad y de temperatura (2).

Para obtener un ambiente aséptico, es necesario que el aire dentro del área de llenado sea clase 100 (contiene 100 partículas o menos de un tamaño igual o mayor de 0.5 micras por pie cúbico, y no contiene partículas iguales o mayores de 5 micras.). Esto se logra con el filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) y con flujo laminar. Se ha sugerido que la velocidad del aire sea de 90 pies/min \pm 20 pies/min, para eliminar las partículas, sin que se afecte al operador que se encuentre en esa sala (2).

Las rejillas de salida del aire filtrado por HEPA deben estar instaladas en el techo del área aséptica. Además, se debe contar con un sistema de extracción, destinado para lograr una circulación del aire filtrado.

La presión dentro del área deberá ser positiva hacia las áreas de menos control (la más recomendable es de 0.05 pulgadas de agua). Con esto se evita que penetren partículas contaminantes al abrirse las puertas.

Previo al filtro HEPA, se recomienda tener una serie de pre-filtros, iniciándose con el tamaño de poro más grande, y en reducción hasta llegar al filtro HEPA. La cantidad de pre-filtros estará determinada por la calidad de aire que llegue a la industria. Estos pre-filtros son necesarios para prolongar la vida útil del filtro HEPA.

Las condiciones de humedad y temperatura más recomendables son las siguientes:

Humedad: un promedio del 45% con $\pm 10\%$ para el caso general y $\pm 5\%$ para las elaboraciones sensibles a la humedad del ambiente (2,3).

Temperatura: 19 a 25° C con variaciones de 2.5° C para los casos generales y no más de 0.25° C para las operaciones sensibles a la temperatura (2,3).

Es recomendable poner a funcionar el sistema de aire 30 minutos antes de iniciar la fabricación, para asegurarse que, para entonces, el aire dentro del área será estéril. Esto resulta útil para las industrias que no producen inyectables diariamente. Probablemente resulte más conveniente, para las industrias cuya producción sí es diaria, el tener los sistemas de aire activados aún cuando no hay operación en el área. En esta forma se mantiene la condición aséptica.

11.2 Sistema de agua

El agua destinada a uso farmacéutico debe cumplir con requisitos muy especiales en lo que atañe a sus propiedades físico-químicas, biológicas y fisiológicas. El agua, tal como se obtiene de la naturaleza, contiene sales, microorganismos, gases e impurezas como partículas de polvo, todo lo cual ha de ser eliminado. Para la elaboración de inyectables es necesario, además, el obtener una calidad "libre de pirógenos" (3).

Se recomienda el siguiente procedimiento, como mínimo, para el tratamiento del agua que se utilizará en la fabricación de inyectables:

- 1o. adición de cloro
- 2o. filtración con carbón activado

- 30. desionización
- 40. destilación

10. Adición de cloro

Es recomendable hacer un análisis del agua que se está recibiendo en la industria, para determinar el contenido de cloro. Sin embargo, el agua que proviene de la red de abastecimiento municipal viene clorinada, pero la concentración de cloro varía de un día a otro. Lo más recomendable es añadirle cloro al agua, en cantidad suficiente para obtener una concentración mínima de 0.5 ppm (2,3). Para evitar el tener que estar analizando el agua todos los días, se le puede añadir 0.5 ppm de cloro, independientemente de su concentración original. Con esto se asegura que estará bien tratada microbiológicamente. El cloro se eliminará después al pasar el agua por el filtro de carbón activado.

20. Filtración con carbón activado

El objetivo de utilizar un filtro de carbón activado es eliminar el cloro, residuos orgánicos y partículas contenidas en el agua. Esto debe hacerse antes del proceso de desionización, ya que el cloro y los residuos orgánicos son dañinos para las resinas intercambiadoras. Es recomendable hacer un análisis del agua que sale de este filtro, para determinar la concentración de cloro, ya que más de 0.2 ppm dañará las resinas.

Al finalizar este proceso, se obtiene un agua libre de partículas "grandes" y baja en contaminación microbiológica.

30. Desionización

Durante este proceso, todos los cationes que contiene el agua son cambiados por iones H^+ , y todos los aniones por iones OH^- . Al finalizar este proceso, se obtiene un agua químicamente pura. Es indispensable llevar a cabo la desionización, ya que la presencia de cationes o aniones "extraños" pueden causar una desestabilización del producto final.

40. Destilación

El agua que entra al destilador debe estar libre de minerales y de cualquier otra sustancia extraña. Es indispensable llevar a cabo la destilación, ya que es la base para la producción de inyectables.

La USP XX define el agua para inyección como "agua purificada por destilación o por ósmosis inversa. No contiene ninguna sustancia añadida" (9). Esta agua se debe almacenar en contenedores, de preferencia de acero inoxidable, bien cerrados, a una temperatura por debajo o por encima del rango en que ocurre crecimiento bacteriano. Si se cumplen estas condiciones, el agua se puede almacenar por 24 horas, aunque lo más recomendable es utilizarla inmediatamente.

Con respecto al agua que se utilizará para el lavado de las ampollitas o frascos viales, se recomienda, como mínimo, el siguiente procedimiento:

10. agua desionizada
20. agua destilada
30. esterilización en el horno de doble puerta

III. Equipo

El equipo designado para ser utilizado en este tipo de áreas debe estar diseñado de tal manera que pueda limpiarse fácilmente y esterilizarse o desinfectarse. Su construcción debe ser tal que todas las superficies que hagan contacto con el producto no reaccionen, no se absorban o se adicionen, de tal manera que pudieran alterar la seguridad, identidad, concentración, calidad y pureza de sus componentes. Además, cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes o refrigerantes, no deben tener contacto con el producto (1,2). Como existe una gran diversidad de tipos de equipo, la selección dependerá, primariamente, de los requerimientos específicos para la fabricación, a conveniencia de cada empresa.

El equipo indispensable consiste en la lavadora y llenadora de ampolletas o frascos viales, un horno de doble puerta comunicando el área de lavado con el área aséptica, autoclave de una o de dos puertas, y filtro bacteriológico (0.22 μ) para pasar la solución a envasar. Además, como ya se mencionó anteriormente, se debe contar con filtración HEPA para el sistema de aire y con un filtro de carbón activado, un desionizador y un destilador, para el sistema de agua.

IV. Mantenimiento del Equipo y de las Areas de Trabajo

El mantenimiento se hace indispensable si se quiere prolongar la vida útil del equipo y de las áreas.

IV.1 Equipo

No se puede establecer una misma frecuencia de mantenimiento para cada equipo para todas las industrias; esto está determinado por el uso que se le dé al mismo. Sin embargo, es muy importante establecer con qué frecuencia debe hacerse.

IV.1.1 Lavadora y llenadora de ampolletas o frascos viales

El mantenimiento básico consiste en lavado continuo, desinfección y lubricación. Además, se cambiarán piezas en mal estado, etc, cuando así se requiera.

IV.1.2 Horno de doble puerta y autoclave

Será necesario llevar a cabo una limpieza frecuente de ambos. Por otro lado, es recomendable determinar las zonas frías (áreas dentro del horno o autoclave en donde llega menos calor) y tomarlas en cuenta para los procesos. Otro tipo de mantenimiento incluirá cambio de piezas, ajustes, etc, cuando así se requiera.

IV.1.3 Filtro con membrana de 0.22 μ

Es recomendable llevar a cabo pruebas de integridad del filtro, periódicamente. Lo óptimo es efectuarlas después de cada utilización. Sin embargo, se puede validar el procedimiento, para determinar la frecuencia de cambio del filtro. Se puede hacer la prueba del punto de burbuja, que se basa en la no penetración ni retención del agua en los canículos del filtro, a consecuencia de la tensión superficial de ésta en el filtro humedecido. Para hacerla penetrar, con aire, se necesita ejercer una presión cuya potencia depende del radio del poro. Se determina manométricamente la mínima presión necesaria para conseguir el inicio de un flujo continuo de burbujas de aire en el agua (punto de burbuja), lo que permite calcular la magnitud del radio del poro mediante tablas o cálculos matemáticos. Se hará necesario un cambio de la membrana cuando así lo indique la prueba de integridad.

IV.1.4 Filtro HEPA

Lo más importante aquí es el mantenimiento que se le dé a los prefiltros. Con esto se prolongará la vida útil del filtro HEPA. No hay necesidad de lavar dichos prefiltros, ya que se limpian solos al poner en marcha el sistema de aire. El filtro HEPA se cambiará cuando se detecte una caída significativa en la presión. Es recomendable medir la integridad del filtro HEPA haciendo un conteo de partículas por lo menos una vez al año. Para esto se puede contratar el servicio de alguna empresa que cuente con el equipo necesario, dado lo oneroso de su adquisición.

Si se cuenta con los recursos, se puede adquirir un equipo para hacer la prueba DOP (ftalato de dioctilo). Dicho ensayo, utilizado para probar la eficacia del filtro, es el más seguro de los que se practican en la actualidad. Consiste en el recuento de partículas de 0.3 micras que pasan a través del filtro. Estas partículas las produce un generador de aerosoles cargado de DOP, producto que en determinadas condiciones asegura el tamaño relativamente uniforme de las partículas(2).

IV.1.5 Filtro de carbón activado

Es recomendable aplicarle un retrolavado, por lo menos cada dos días, para eliminar el cloro y demás materiales que se han

quedado retenidos. Otro tipo de mantenimiento será el cambio de los cartuchos de carbón activado, cuya frecuencia estará determinada por el uso que se le dé al mismo, de acuerdo a las especificaciones del fabricante.

IV.1.6 Desionizador

Una buena calidad de agua es aquella que posea una conductividad de 2-20 micromohs/cm (microsiemens en el SI) (2,3,5). Entonces, es recomendable medir la conductancia del agua que sale del desionizador, para determinar en qué momento es necesario regenerar las resinas. Algunos aparatos ya tienen incorporado un medidor de conductancia. La resina catiónica usualmente se regenera con ácido clorhídrico al 30% y la aniónica con hidróxido de sodio al 50%. La carga de regeneración estará determinada por la calidad de agua que esté ingresando al desionizador. Lo más recomendable es utilizar el límite máximo, y durante el tiempo máximo, que se le pueda aplicar a las resinas. Esto, aunque implica un consumo mayor de reactivos, asegura que se han eliminado todos los cationes y aniones extraños de las resinas, lográndose una regeneración completa.

IV.1.7 Destilador

Es recomendable aplicar retrolavados constantemente. Además, será necesario hacer una limpieza con ácidos (puede ser ácido clorhídrico al 5 o 10%), para eliminar las incrustaciones calcáreas (sarro), las impurificaciones bacterianas, etc. La producción de costra se disminuye notablemente al utilizar agua desionizada.

IV.2 Areas

Para mantener bajo control las condiciones ambientales dentro del área aséptica, es indispensable darle mantenimiento continuo al área. Este mantenimiento consiste en procedimientos de limpieza antes o después de cada producción. Se recomienda el uso de jabón, desinfectante y agua destilada para el lavado de paredes, techo y pisos, tanto del área aséptica, como de los vestidores y el área de lavado.

Es importante que la utilización de desinfectantes sea seriada, lo que significa que es necesario cambiar de desinfectante periódicamente, para evitar crecimiento bacteriano resistente.

Es indispensable tener un programa de sanitización, tanto para las áreas, como para el equipo, estableciéndose el tipo de desinfectantes, la frecuencia de cambio, etc.

V. Control microbiológico

Lo que se pretende lograr es esterilidad en el producto final, por lo que es indispensable mantener la esterilidad del área en sí, del aire, del agua y de los uniformes del personal. Por ello, es imprescindible hacer un control microbiológico periódico de estos elementos, el cual lo puede realizar la propia industria o bien mediante la contratación de los servicios por parte de un laboratorio especializado.

Antes de establecer la frecuencia de los controles microbiológicos arriba indicados, es importante determinar qué tan eficientes son. Para esto, se hace lo siguiente:

- 1o. Se determinan las condiciones operativas del equipo.
- 2o. Se lleva a cabo un lote de producción, tal como se ha hecho hasta el momento. Es importante realizar los procesos de lavado usuales, tanto del equipo como de las superficies, uniformes, etc. Durante esta producción, se toman las muestras de aire, agua, superficies dentro del área, vestidores, uniformes y demás equipo.
- 3o. Se hace un recuento bacteriano en cada paso descrito en el inciso 2o. Con esto, se determina si se logran las condiciones buscadas.

Al haberse determinado que sí se obtienen las condiciones de esterilidad requeridas, se procederá a efectuar controles microbiológicos generales en forma periódica. La frecuencia de los mismos podrá espaciarse en función a la experiencia. Se recomienda lo siguiente:

- Efectuar control microbiológico del aire y del agua cada 2 ó 3 días durante 1 mes; luego, hacerlo permanentemente por lo menos cada 10 días.

- Efectuar control microbiológico de las superficies, tanto del área estéril como de los vestidores, una vez al mes.

- Efectuar control microbiológico de los uniformes una vez al mes. Esto se realiza cuando el personal lleva puesto el uniforme. Por otro lado, es recomendable validar el proceso de esterilización del autoclave con un indicador biológico, por lo menos una vez cada 3 meses.

Es importante hacer notar que esta frecuencia del control microbiológico es lo mínimo recomendable. Además, si se detectara alguna anormalidad, será necesario hacerlo más frecuentemente, hasta que se logren las condiciones asépticas nuevamente.

Si se detecta alguna contaminación durante el procedimiento descrito en el inciso 2o., es recomendable hacer un lote piloto, repitiendo todos los procesos de lavado y llenado, como usualmente se hace, pero supervisando que se estén realizando adecuadamente. Nuevamente, se hacen los recuentos microbianos para determinar si hubo o no otra contaminación.

VI. Personal

Algunos estudios han permitido establecer que el personal introduce la mayor cantidad de partículas de aire, animadas o inanimadas, en el área estéril. La concentración está determinada por el número de personas y por su actividad. El empleado debe estar consciente de lo que significan aire limpio y elaboración limpia, así como de la necesidad y de las responsabilidades que le caben en cuanto a su propia higiene. Las ropas o uniformes, la piel en razón de los procesos metabólicos, boca, nariz, zona perineal, diseminan gran número de partículas. Las manos y el cabello son portadores de gran número de bacterias. Si al operario se le muestran los microorganismos que tiene adheridos a la piel, comprenderá mejor la necesidad de su propia higiene. El desarrollo de cultivos por siembra de pelo en agar o por tocar

con sus dedos sin lavar la superficie del medio, mostrará con elocuencia al operario lo que significa su propia limpieza, más aún si se repite la siembra luego de haberse lavado las manos (2).

Al hablar, toser y estornudar se expelen partículas por boca y nariz; se ha afirmado que un estornudo proyecta al aire 20,000 gotitas, a una velocidad de 1,500 pies/seg. Por lo tanto, el operario deberá someterse a exámenes periódicos de nariz y garganta. Sería conveniente suministrar al mismo toda información referente a las causas por las que se le requiere un alto grado de higiene y de sometimiento a normas y disciplinas no establecidas para otros sectores del laboratorio (2).

El hombre al moverse emite una cantidad de partículas. El número de ellas depende del tipo de actividad. En reposo relativo, un suave accionar de la cabeza o brazos, el hombre puede liberar de 100,000 a 500,000 partículas mayores de 0.30 micras/min. Un ejercicio muy liviano le hace producir de 1 a 5 millones de estas partículas; si se trata de un ejercicio más activo, el desprendimiento de estas partículas puede llegar de 10 a 15 millones. Paradójicamente, la ropa que restringe la dispersión de partículas generadas por el cuerpo del operador, es también fuente de partículas. Es importante, por lo tanto, la apropiada selección de las telas y vestimenta. Se consideran mejores para este objeto los vestidos hechos de fibra poliéster, pero habitualmente se utiliza el nylon. Sin embargo, muchas fibras sintéticas tienden a ser electrostáticas y algunas veces incómodas para el trabajo. Las partículas se adhieren a la tela del uniforme y de ahí pueden contaminar el producto. Además, en salas con humedad relativa del 10, 20 o 30%, por ser electrostáticas estas ropas, pueden producir chispas. Para disminuir la generación de electricidad estática por la vestimenta, se puede usar una combinación de poliéster con rayón. Vestidos de nylon y poliéster a veces son tratados con terminado antiestático. Los vestidos de algodón desprenden hilos y no son aconsejables. Sin embargo, si son de trama estrecha, con poros de 10 micras, pueden resultar satisfactorios. Además de la selección adecuada del vestido, para disminuir el nivel de contaminación, aún es preciso que se usen otros implementos como mascarilla, cofia para cubrir íntegramente el cabello, guantes y cubrebota de tela (2).

Los requisitos mínimos que debe cumplir el personal que ingresa al área estéril, son los siguientes:

1. Buena salud.
2. Bañarse antes de entrar al área.
3. Manos limpias y uñas cortas.
4. No uso de cosméticos para las mujeres.
5. Hombres bien afeitados.
6. Cabello limpio, arreglado y, preferiblemente, corto.
7. Aseo bucal.
8. No uso de joyas, relojes, etc.
9. Escolaridad.

Es importante hacerle comprender al personal el por qué de todas estas medidas. Esto se logra mediante cursos de capacitación periódicos (1,2,3).

Para finalizar, es recomendable tener procedimientos escritos de todos los procesos que se llevan a cabo dentro del área. Esto incluye procesos de manufactura, de control microbiológico, programas de sanitización, etc.

V. BIBLIOGRAFIA

- (1) "Curso de Actualización sobre Tecnología Farmacéutica".
Asociación Farmacéutica Politécnica, México, 1985.
- (2) Helman, J. Farmacotecnia Teórica y Práctica, Tomo VI.
Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V., México, 1982.
- (3) Voigt, R. y M. Bornschein. Tratado de Tecnología Farmacéutica.
Editorial Acribia, España, 1979.
- (4) Scott, P. Introducción a la Investigación y Evaluación Educativa.
Universidad de Nuevo México, México, 1985.
- (5) Dispensing of Medication. Hoover, J., editor. 8th ed. Mack
Publishing Company Penn., 1976.
- (6) "Temas selectos de Microbiología Farmacéutica".
Asociación Farmacéutica Politécnica, México, 1987.
- (7) Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing.
U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service,
Food and Drug Administration. June, 1987.
- (8) Industrial Sterilization for Drugs and Medical Devices: Water Systems.
Artiss and Associates for Food and Drug Administration. August, 1987.
- (9) United States Pharmacopeia, USP XX.

VI. ANEXOS

A. Encuesta

I. ORGANIZACION DE LA EMPRESA

1. ¿Cuántos trabajadores hay :

- 1.1. en el área administrativa?
 - a. menos de 10 empleados
 - b. de 11 a 20 empleados
 - c. arriba de 30 empleados

- 1.2. en el área de producción?
 - a. de 11 a 20 empleados
 - b. de 21 a 30 empleados
 - c. arriba de 30 empleados

- 1.3. en el área de inyectables, específicamente?
 - a. menos de 5 empleados
 - b. de 6 a 10 empleados
 - c. arriba de 20 empleados

II. INYECTABLES QUE FABRICA LA EMPRESA

1. ¿Qué tipo de inyectables son fabricados:

- 1.1. en función a su proceso de manufactura?
 - a. termolábiles.
 - b. termoestables
 - c. ambos

- 1.2. en función a su formulación y presentación farmacéutica?
 - a. ampolleta
 - b. frasco-ampolla (vial)
 - c. ambos

III. CAPACIDAD DE PRODUCCION

1. ¿Con qué frecuencia se produce inyectables en la planta?
 - a. diaria
 - b. semanal
 - c. 3 veces por semana
 - d. mensual

2. ¿Cuántas unidades son producidas en la frecuencia definida?
 - a. menos de 10,000 unidades
 - b. de 10,001 a 25,000 unidades

IV. SUMINISTROS E INFRAESTRUCTURA DE INSTALACION

1. ¿Qué tipo de aire posee el área estéril?
 - a. aire filtrado por sistema HEPA
 - b. aire acondicionado
 - c. a + b

2. Si tiene filtro HEPA, ¿qué tipo de mantenimiento le da?

3. ¿Con qué frecuencia le da mantenimiento al filtro HEPA?
 - a. una vez al mes
 - b. cada 8 meses
 - c. de reciente instalación
 - d. no tienen filtro HEPA

4. ¿Tiene compresor de aire?
 - a. si
 - b. no

5. ¿Qué tipo de compresor de aire tiene?
 - a. de aceite
 - b. no tienen compresor

6. Si tiene compresor de aire, ¿qué tipo de mantenimiento le da?

7. ¿Con qué frecuencia le da mantenimiento al compresor?

- a. una vez al mes
- b. una vez cada tres meses
- c. no se le da mantenimiento
- d. no tienen compresor

8. ¿De dónde proviene el agua que se utiliza en el área de inyectables, tanto en manufactura como en limpieza y mantenimiento?

- a. red de abastecimiento municipal
- b. pozo propio
- c. ambos

9. ¿Cuenta su empresa con una caldera de vapor?

- a. si
- b. no

10. Por favor indique qué tratamiento se le da al agua que utiliza en la fabricación de inyectables:

- a. adición de cloro, filtración con carbón activado, desionización, destilación, filtro de arena
- b. adición de cloro, filtración con carbón activado, desionización, destilación, filtro de arena, suavizador
- c. desionización, destilación
- d. adición de cloro, desionización, destilación
- e. adición de cloro, filtración con carbón activado, destilación, suavizador
- f. adición de cloro, filtración con carbón activado, desionización, destilación

101. Por favor, indique en qué orden se realiza cada proceso:
- cloro + filtración con carbón activado + destilación
 - suavizador + filtración con carbón activado + adición de cloro + desionización + destilación
 - adición de cloro + suavizador + filtración con carbón activado + filtro de arena + destilación
 - adición de cloro + filtro de arena + filtración con carbón activado + destilación
 - desionización + destilación
 - cloro + filtración con carbón activado + desionización + destilación

11. Por favor indique si en el proceso de lavado de las ampollitas o frascos viales utiliza:

- agua desionizada
- agua destilada
- agua corriente, agua desionizada, agua destilada
- agua corriente, agua destilada
- vapor de agua desionizada, agua destilada
- agua desionizada + agua destilada
- agua desionizada, vapor de agua desionizada, agua destilada

111. En el supuesto que utilice varios tipos de agua, ¿en qué orden los emplea?

- agua desionizada + agua destilada
- agua corriente + agua desionizada + agua destilada
- agua corriente + agua destilada
- agua destilada
- agua destilada + vapor de agua desionizada
- agua desionizada
- agua desionizada + vapor de agua desionizada + agua destilada

12. Por favor indique con qué frecuencia le da mantenimiento al equipo siguiente:
- 12.1 filtro de carbón activado
 - a. una vez al mes
 - b. una vez cada año
 - c. no tienen filtro de carbón activado
 - 12.2 desionizador
 - a. una vez al mes
 - b. una vez cada tres meses
 - c. no tienen desionizador
 - 12.3 destilador
 - a. una vez al mes
 - b. una vez cada tres meses
 - c. una vez cada seis meses
 - 12.4 equipo de ósmosis inversa
 - a. no tienen este equipo
- B. ¿Tiene horno de doble puerta, comunicando el área de lavado con el área estéril?
- a. sí
 - b. no
14. ¿Tiene autoclave de doble puerta, comunicando el área de lavado con el área estéril?
- a. sí
 - b. no

V. AREAS Y SU CONTROL

1. De los siguientes incisos, indique cuál o cuáles procedimientos utiliza para el lavado de paredes, techo y pisos del área estéril
- a. desinfectante
 - b. agua, jabón y desinfectante
 - c. agua y jabón, desinfectante y agua destilada para enjuague final

- 1.1 ¿Con qué frecuencia lava las paredes, el techo y el piso?
 - a. antes de iniciar cada producción
 - b. al finalizar la producción
 - c. a + b

2. De los siguientes incisos, indique cuál o cuáles utiliza para el lavado del equipo:
 - a. agua y jabón, desinfectante
 - b. agua y jabón, desinfectante, agua destilada para enjuague final
 - c. agua y jabón, agua destilada para enjuague final

- 2.1 ¿Con qué frecuencia lava el equipo?
 - a. antes de iniciar cada producción
 - b. al finalizar la producción
 - c. a + b

3. Indique en cuál o cuáles de los siguientes incisos, se hace un control microbiológico:
 - a. aire y agua, dentro del área estéril
 - b. aire, agua y superficies, dentro del área estéril
 - c. aire, agua, superficies y vestidores, dentro del área estéril
 - d. uniformes de ingreso al área estéril
 - e. no hacen control microbiológico

4. ¿Con qué frecuencia hace el control microbiológico del aire dentro del área estéril?
 - a. antes de iniciar cada producción
 - b. durante la producción
 - c. dos veces por semana
 - d. cada 3 meses
 - e. a + b
 - f. no hacen este control microbiológico

5. ¿Con qué frecuencia hace el control microbiológico del agua que se utiliza para la fabricación de inyectables?
 - a. antes de iniciar cada producción
 - b. una vez por semana
 - c. una vez cada 15 días
 - d. diaria
 - e. dos veces por semana
 - f. no hacen este control microbiológico
 6. ¿Con qué frecuencia hace el control microbiológico de las superficies del área estéril?
 - a. antes de iniciar cada producción
 - b. una vez cada 15 días
 - c. dos veces por semana
 - d. no hacen este control microbiológico
 7. ¿Con qué frecuencia hace el control microbiológico de los uniformes utilizados en el área estéril?
 - a. no hacen este control microbiológico
 8. ¿Con qué frecuencia hace el control microbiológico de los vestidores para ingresar al área estéril?
 - a. antes de iniciar cada producción
 - b. dos veces por semana
 - c. no hacen este control microbiológico
 9. De los siguientes incisos, indique cuál o cuáles utiliza para el lavado y esterilización de los uniformes del área estéril:
 - a. agua corriente, jabón, autoclave
 - b. agua corriente, jabón, desinfectante y autoclave
 - 9.1 ¿Dónde se lleva a cabo el lavado de los uniformes?
 - a. en el laboratorio
 - b. fuera del laboratorio
 10. En todo el control microbiológico que realiza, se determina:
 - a. bacterias, hongos y levaduras
 - b. no hacen control microbiológico
-

B. Glosario

Area aséptica: es un área limpia que protege la manufactura de productos estériles, de cualquier contaminación microbiana.

Area crítica: es aquella en la que la forma medicamentosa esterilizada, los contenedores y los cierres están expuestos al ambiente. Esta área es crítica porque el producto no será esterilizado posteriormente en su contenedor inmediato, por lo que es vulnerable a contaminación.

Area limpia: área construida con un control ambiental definido de partículas y contaminantes microbiológicos. Debe tenerse una serie de procedimientos, los cuales tengan como objetivo el reducir la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área.

Bactericida: agente físico o químico que, aplicado en ciertas dosis, es de efecto letal para las bacterias.

Bacteriostático: agente físico o químico que detiene la multiplicación de las bacterias.

Componente estéril: ingrediente usado en la fabricación de un producto farmacéutico, el cual ha sido esterilizado mediante algún proceso (calor, filtración, gases esterilizantes u otro proceso).

Componente: es un ingrediente que será usado en la fabricación de un producto farmacéutico.

Concentración: es la cantidad de un ingrediente activo dentro del producto farmacéutico, representada de las siguientes formas: peso/peso, peso/volumen, unidad de dosis/volumen de dosis.

Desinfectante: agente que elimina la infección; usualmente es un agente químico que destruye los microorganismos o sus formas de crecimiento inactivando al mismo.

Especificación: es una descripción de cada material o sustancia (materia prima, material en proceso, material de empaque, producto terminado), el cual incluya definiciones de todas las propiedades y cualidades incluyendo: identidad, pureza y potencia, que son relevantes en la manufactura y uso del medicamento, junto con tolerancias,

descripción de todas las pruebas o análisis aplicados para determinar sus propiedades o cualidades, detalles suficientes que permitan su funcionamiento, un personal calificado adecuado y el nombre o marca de identificación que se empleará para cada material distinto a lo largo de las operaciones de manufactura.

Estabilidad: período de tiempo en el cual un producto terminado, por medio de pruebas apropiadas y estudios realizados, se sabe que puede continuar cumpliendo con las especificaciones bajo condiciones determinadas.

Esterilidad: es la ausencia de microorganismos.

Esterilización: proceso físico o químico que destruye toda forma de vida microscópica.

Fibras: cualquier partícula contaminante por lo menos tres veces más larga que su ancho.

Filtros que no liberan fibras: cualquier filtro que, después de algún tratamiento adecuado, ya sea lavándolo o limpiándolo con un chorro de agua, no debe liberar fibras sobre los componentes o productos farmacéuticos que son filtrados a través de éste.

Indicador biológico: es una preparación de microorganismos que se introducen al autoclave junto con los materiales por esterilizar, y que sirve como una validación para el proceso de esterilización.

Ingrediente activo: cualquier componente que está encaminado para proporcionar una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de alguna enfermedad, o para influir sobre cualquier estructura funcional del cuerpo humano o de los animales. El término incluye a aquellos componentes que pueden ser sometidos a un cambio químico en la manufactura del producto farmacéutico, y que está presente en el medicamento en una forma modificada, encaminada para proporcionar una actividad específica o efecto.

Ingrediente inactivo: significa cualquier componente que no sea un ingrediente activo.

Lote: cantidad específica de un medicamento u otro material, que debe tener características y calidad uniformes dentro de los límites establecidos, y es fabricado de acuerdo a una sola orden de fabricación, durante el mismo ciclo de manufactura.

Manufactura: producción completa de un medicamento, incluyendo el procesamiento, llenado, empaque y etiquetado, independientemente si estas operaciones son llevadas a cabo en el mismo o en diferente local.

Microorganismos: es cualquier ser vivo que, por sus dimensiones tan pequeñas, no pueden observarse a simple vista (bacterias, hongos, virus, etc.).

Monitoreo: para controlar un proceso o una situación, se pueden llevar a cabo medidas de una o más características de los procesos, con una visión que determine si se continúa o no con lo establecido. El control puede ser continuo o intermitente y no necesariamente al término de cada lote.

Muestra representativa: es una muestra que consiste de un número determinado de unidades que son tomadas sobre un criterio racional, así como un muestreo al azar proporcionado para asegurar que la muestra representa exactamente es material que ha sido muestreado.

Número de lote: significa cualquier combinación distintiva de letras, números o símbolos, o cualquier combinación de ellos, de tal manera que se pueda determinar la historia completa de la manufactura, procesamiento, empaque y almacenamiento de un lote de medicamentos o de cualquier otro material.

Pirógenos: son productos del metabolismo de las bacterias que tienen como propiedad el elevar la temperatura corporal, al ser introducidos al torrente sanguíneo.

Potencia: es la actividad terapéutica de los ingredientes activos, como se indica apropiadamente en los análisis de laboratorio, o por establecimiento adecuado.

Producto farmacéutico estéril: es una forma farmacéutica dosificada terminada, en la cual hay ausencia de microorganismos y de partículas que puede o no contener un ingrediente activo.

Programa de sanitización: es un escrito detallado de instrucciones que comprenden los procedimientos empleados, personal responsable, área y equipo que deben limpiarse y los materiales que son usados para el mantenimiento de la limpieza, sanidad, local ordenado, el cual debe estar libre de basura acumulada, animales caseros, polvo, insectos, etc.

Pureza: es el grado en el cual un componente o producto terminado están libres de entidades no deseables o adulteración química, física o biológica.

Validación: es la obtención y documentación de la evidencia para demostrar que el método usado puede ser confiable para reproducir los resultados establecidos bajo cualquier condición dentro de los límites definidos.

Vestidor o área de cambio: área designada para el cambio de vestimenta, cuando se entra o sale de un área limpia o aséptica.