

CALIFICACIÓN DE UN ÁREA ASÉPTICA DE USO DOCENCIA EN LA PLANTA PILOTO FARMACÉUTICA DE LA FES ZARAGOZA UNAM

**Sandoval López, M C; Cruz Antonio, L; Burgos Jara, D;
Cervantes Martínez, M L; Robles López, F**

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México.

Batalla 5 de mayo S/N esq. Fuerte de Loreto, Colonia Ejército de Oriente,

C.P. 09230 México, D.F.

e-mail: slmc@puma2.zaragoza.unam.mx

PAPIME PE-207306

Rebut: maig 2008. Acceptat: setembre de 2008

ABSTRACT

The Pharmaceutical Biological Chemistry career of the Faculty of Superior Studies Zaragoza of the UNAM forms professionals with a high degree of professional competences because they work in real scenarios; they count, talking about infrastructure, with a Pilot Pharmaceutical Plant which has an area of Clean Rooms inside it where one of the objectives is the realization of docence projects; one of them is the preparation and quality control of parental mixtures following the Good Practices of Fabrication which prevent the risks of confusions and the crossed contamination. Part of this teaching learning process is done by the use of didactic material in the topic of Clean Rooms, a first stage related to documentation involved in the qualification of design, installation and operation of aseptic areas was done.

KEYWORDS: parental mixtures, clean rooms, aseptic area, area qualification

RESUMEN

La carrera de Química Farmacéutico Biológica de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, forma profesionistas con un alto grado de competencias profesionales debido a que trabaja dentro de escenarios reales, para lo cual cuenta entre su infraestructura con una Planta Piloto Farmacéutica y dentro de ésta se encuentra un área de Área Aséptica, donde uno de sus objetivos es la realización de proyectos de docencia siendo uno de ellos la preparación y control de calidad de mezclas parenterales siguiendo las Buenas Prácticas de Fabricación, las que permiten prevenir principalmente los riesgos de confusiones y la contaminación cruzada. Parte de este proceso de enseñanza aprendizaje se da mediante el uso de material didáctico en el tema de cuartos limpios, para lo cual se realizó una primera

etapa con respecto a la documentación involucrada en la calificación de diseño, instalación y operación de áreas asépticas.

PALABRAS CLAVE: Mezclas parenterales, cuartos limpios, área aséptica, calificación de áreas

INTRODUCCIÓN

La carrera de Química Farmacéutico Biológica (QFB) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, forma profesionistas con un alto grado de competencias profesionales ya que cuenta con escenarios reales como lo es una Planta Piloto Farmacéutica en la cual se encuentra un área aséptica. Esta planta fue diseñada en el año 1974 y puesta en operación en 1976, siguiendo la normatividad de Estados Unidos Norteamérica de ese año debido a que en México no se tenía una normatividad para la Industria Farmacéutica y contando con la experiencia de profesores pioneros expertos en la Industria Farmacéutica entre ellos la QFB Domitila Burgos Jara, actualmente profesora de carrera de tiempo completo del área Farmacéutica en ésta institución, quien transmitió parte de sus conocimientos en este proyecto.

El plan de estudios de la carrera de QFB comparte con las carreras del área Químico-biológica de la Facultad, los tres primeros semestres como tronco común. A partir del octavo semestre, el alumno debe elegir una orientación: Farmacia Industrial, Bioquímica Clínica o Farmacia Clínica. Dicho plan se caracteriza por ser de tipo modular, interdisciplinario y multidisciplinario, en el cual el alumno participa activamente en su propia educación, por lo que dentro de los escenarios reales tiene la facultad que le permite instrumentar la modalidad educativa de "aprender haciendo".

La planta piloto fue diseñada con el objetivo de formar profesionistas que aprendieran a diseñar, trabajar y controlar todas las formas farmacéuticas y dentro de ellas las estériles. Uno de los módulos de la salida terminal de Farmacia Clínica es la preparación de mezclas parenterales y siendo que en el ámbito hospitalario se necesita personal ampliamente capacitado en la preparación de estos medicamentos es importante la actualización y preparación del alumno en cuanto a técnicas asépticas de preparación y acondicionamiento de Mezclas Parenterales.

En México, la preparación de mezclas parenterales se realiza por el personal de enfermería, proceso que se realiza junto al paciente en cubículos que no cumplen con las especificaciones de un cuarto limpio. Este trabajo tiene como **objetivo** presentar el material didáctico elaborado para la preparación y control de calidad de mezclas parenterales en áreas y con técnicas asépticas, donde se diseña y emprende una estrategia para el proceso enseñanza - aprendizaje en

el área de Aseguramiento de Calidad.

Actualmente el marco regulatorio que nos rige en México, es la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 “Buenas Practicas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, la cual define a un área aséptica como una zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos y a un área limpia como un área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Dentro de los productos estériles existen factores que pueden alterar su calidad como son:

- Proveedores
- Equipo
- Producto
- Procedimientos
- Procesos
- Sistemas de computo
- Documentación
- Sistemas críticos
- Edificios
- Métodos analíticos
- Personal

Siendo el personal el principal factor de riesgo si no está debidamente capacitado, las personas propician contaminación debido a un mal comportamiento dentro del área aséptica.

La contaminación es otro factor que altera la calidad de los productos estériles y algunas de las causas son:

- Equipo
- Personal
- Material de empaque
- Proceso
- Sanitización inadecuada
- Aire
- Materia prima

- Almacenaje
- Limpieza inadecuada

La contaminación por material microbiano se elimina por medio de procesos de esterilización validados que aseguren la confiabilidad del proceso, y los materiales no viables por medio de filtros HEPA que se clasifican por su nivel de retención de partículas.

El área aséptica de la planta piloto farmacéutica está dividida en seis partes:

- Área de desvestido
- Área de vestido
- Recepción de materiales estériles
- Área de filtración
- Área de llenado 1
- Área de llenado 2

El área de recepción de materiales estériles posee un autoclave de vapor y un horno de calor seco marca Veco, ambos de doble puerta; en el área de llenado 1 se localiza una campana de flujo laminar de la misma marca de flujo horizontal.

Toda el área esta diseñada con un acabado sanitario curvatura techo-pared-piso, puertas y ventanas de vidrio con marco de aluminio y un difusor de aire en el área de llenado 1.

METODOLOGÍA

Equipo e instrumentos:

- Anemómetro (marca EXtrech-Instruments. Modelo45118)
- Micromanómetro (marca Alnor, modelo AXD620 No. Inv UNAM 02245682)
- Flexómetro (marca Wilson, modelo 27-33)
- Multímetro (UNI-T, modelo UT50B)
- Autoclave eléctrica (Inv. UNAM 02241903)
- Incubadora (marca FELISA No. Inv. UNAM 2131766)
- Contador de partículas (marca Lighthouse Inv. UNAM 02253860)
- Termohigrómetro (marca OAKYON Inv. UNAM 1228175)

Sustancias:

- Agua destilada
- Agar de soya tripticaseina (marca BIOXON)
- Detergente (Bacte 24mL/1000 mL agua)

- Sanitizante (Germi-Bact 1 parte en 100)
- Tetracloruro de Titanio
- Reactivo Emery

Etapa 1. Se capacitó al alumno en la técnica de doblado y esterilización del uniforme para áreas asépticas, vestido, lavado de manos, lentes de seguridad; tomando en cuenta los siguientes puntos. Ver figura 1, 2 y 3.

Vestimenta:

- Entrar sin maquillaje y sin joyas
- Colocarse cofia
- Colocarse zapatones sobre zapatos de planta.
- Colocarse los zapatos para área aséptica.
- Lavar los lentes de seguridad.
- Colocarse el primer par de guantes.
- Colocarse mascarilla o cubrebocas
- Ponerse la escafandra.
- Ponerse los zapatos estériles.
- Colocarse el overol.
- Ajustarse los zapatos.
- Colocarse la protección de los ojos.
- Ponerse el segundo par de guantes.
- Atomizarse alcohol al 70%.
- Entrar en el área aséptica.



Figura 1

Doblado del uniforme



Figura 2.

Vestido del uniforme



Figura 3.

Entrada al área

Etapa 2. Se capacitó al estudiante en el proceso de limpieza de área física y Sanitización

empleando materiales apropiados que no desprenden partículas y en el comportamiento dentro del área aséptica, ver figura 4 y 5.



Figura 4.
Vestido para limpieza y
sanitización del área



Figura 5.
Entrada al área con
uniforme de trabajo

Etapa 3. Se revisaron los planos arquitectónicos de la Planta Piloto y la documentación involucrada en la calificación de áreas y equipos (protocolos y reportes)(Cervantes M., Gómez C., et al. (2003)) para cada una de las etapas de calificación: de instalación, operacional y funcional o de desempeño para cuartos limpios. Y posteriormente, se capacitó a los alumnos con los procedimientos básicos para trabajar en zonas asépticas (México. Secretaria de Salud. (2005).

- PNO para la elaboración de procedimientos normalizados de operación
- PNO de vestido de uniforme de áreas asépticas
- PNO de limpieza y sanitización de áreas asépticas
- PNO de comportamiento y trabajo en áreas asépticas
- PNO para la elaboración de reportes de calificación
- PNO para la elaboración de protocolos de calificación de equipo
- PNO para la elaboración de protocolos de calificación de áreas

Etapa 4. Se capacitó a los alumnos para realizar las actividades siguientes:

- Clasificación, verificación y control de Áreas Limpias y ambientes Controlados,
- Verificación y control de eficiencia, integridad y fugas perimetrales de filtros H.E.P.A. de grado absoluto
- Medición de velocidad y verificación de caudal
- Verificación de número de renovaciones de aire por hora del ambiente

- Verificación de temperatura y humedad
- Verificación de presión diferencial del ambiente mediante equipos calibrados y certificados.

La calificación de la instalación (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme 2004) consistió en recopilar y cotejar los requerimientos de diseño de acuerdo a las características de un área aséptica donde algunas de las características a evaluar fueron:

- Ubicación del equipo presente en el área de acuerdo a lo indicado en los planos del cuarto correspondiente.
- Identificación del área lejos de luz solar directa.
- El área le permita a los equipos que se encuentran en ella estar protegidos del polvo
- flujo de personal y materiales.
- Servicio eléctrico identificado libre de polvo.
- Evaluación estructural de las paredes, techos y pisos que no presenten evidencia física de daño, como un mal terminado en las curvaturas, bordes salientes, depresiones, fisuras.
- Puertas y ventanas fabricadas de material que previenen la contaminación del área, la calidad del aire es apropiada para la clasificación del área.
- Las presiones diferenciales del aire están balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.
- Programas de limpieza, sanitización y mantenimiento del área.

Para la calificación de operación se incluyó:

- Evaluación de contactos eléctricos.
- Evaluación de lámparas con respecto a su iluminación.
- Que puertas abrieran y cerraran con facilidad.
- Funcionamiento de los servicios disponibles.

Para la calificación de desempeño (Méndez S, 2008) incluyó:

- Velocidad de aire a nivel de difusor y filtro HEPA
- Conteo de partículas a nivel de área
- Temperatura del área
- Humedad relativa
- Presión diferencial entre las áreas
- Calculo del número de cambios por hora

- Biocarga ambiental
- Nivel de iluminación.

Para la calificación de la campana de flujo laminar (ISO 14644-1:1999) se realizo:

- Rpm del abanico del ventilador
- Dirección de giro del abanico del ventilador
- Amperaje de cada una de las líneas del ventilador
- Presión
- Velocidad del flujo de aire
- Comportamiento de flujo de aire
- Conteo de partículas por medio de barrido
- Integridad del filtro



Figura 5.

Campana de flujo laminar horizontal

RESULTADOS

Los alumnos son capaces de preparar su vestimenta y colocársela para practicar y comportarse en áreas asépticas.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la calificación de campana de flujo laminar horizontal marca Veco.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Revoluciones por minuto	Prueba por triplicado sin variación significativa	Tacómetro	1165rpm	Conforme
Giro del abanico del ventilador	Giro de acuerdo a las manecillas del reloj	Visual	De acuerdo a las manecillas del reloj	Conforme
Presión	Ventilador apagado indica "0" al estar encendido no mas de 0.4	Manómetro	Ventilador apagado indica "0" al estar encendido no mas de 0.4	Conforme
Velocidad de flujo de aire	Lecturas no mayor a 108 y no menor a 70 en 10 cuadrantes	Anemómetro con hélice separada	Lecturas no mayor a 108 y no menor a 70 en 10 cuadrantes	Conforme
Comportamiento de flujo de aire	Flujo laminar	Tetracloruro de Titanio	Flujo lineal e uniforme	Conforme
Conteo de partículas 0.3 y 05 micras Barrido en toda el área	No más de 100	Contador de Partículas	Clase 100	Conforme
Integridad del filtro	Filtro integro	Reactivo Emery	Filtro integro sin deterioros ni fugas	Conforme

Tabla 1. Calificación de la campana de flujo laminar marca Veco

Aunque se examinaron todos los cubículos del área aséptica y se aplicaron el mismo conjunto de requerimientos, en este trabajo solo se incluyeron los resultados del Área de Llenado 1, en la que se encuentra la campana de flujo laminar.

Los resultados de la calificación de instalación, operación y desempeño del área de llenado número 1 del área aséptica, se muestran en las Tablas 2, 3 y 4, respectivamente.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Ubicación del equipo en el área de acuerdo a lo indicado en los planos del cuarto correspondiente.	Presente	Visual	Presente	Conforme
Identificación del área lejos de luz solar directa.	Presente	Visual	Presente	Conforme
El área le permita a los equipos que se encuentran en ella estar protegidos del polvo	Equipo limpio	Visual	Equipo limpio	Conforme
Flujo de personal y materiales.	Se puede desplazar fácilmente por el área	Visual	Se puede desplazar fácilmente por el área	Conforme
Servicio eléctrico identificado libre de polvo.	Presente	Visual	Presente	Conforme
Evaluación estructural de las paredes, techos y pisos que no presenten evidencia física de daño, como un mal terminado en las curvaturas, bordes salientes, depresiones, fisuras.	Acabado sanitario Superficie lisa, sin grietas	Visual	Superficie lisa con grietas	No conforme
Puertas y ventanas fabricadas de material que previenen la contaminación del área.	Fabricada de materiales de fácil limpieza	Visual	Fabricada de aluminio que permite su fácil limpieza	Conforme
Las presiones diferenciales del aire están balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.	Presión positiva en interior y negativa en pasillo	Micromanómetro	Presión positiva en interior de cubículo y negativa en pasillo	Conforme
Programas de limpieza, sanitización y mantenimiento del área.	Existen los programas	Visual	existen	Conforme
Inyección de aire	Flujo laminar	Tetracloruro de Titanio	Flujo turbulento	No conforme

Tabla 2. Calificación de Instalación del área aséptica

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Evaluación de contactos eléctricos.	110-220 Volts	Multímetro	122 Volts	Conforme
Evaluación de lámparas con respecto a su encendido.	Al presionar el contacto de iluminación las lámparas se encienden	Visual	Al presionar el contacto de iluminación las lámparas se encienden	Conforme
Que puertas abrieran y cerraran con facilidad.	Puertas se abren y cierran fácilmente	Visual	Puertas se abren y cierran fácilmente	No conforme
Funcionamiento de los servicios disponibles.	Funciona inyección y extracción de aire	microanemometro	Funciona inyección y extracción de aire	Conforme

Tabla 3. Calificación de operación del área aséptica

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	METODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Conteo de partículas No Viables/m ³ a nivel de área .	Condiciones Estáticas/Dinámicas (0,5 – 5 µm) ≤ 3500 (> 5 µm)= 0	Contador de partículas	Mayor a 3500	No conforme
Conteo de partículas UFC's a nivel de área .	≤ 1/m ³ y ≤ 1/placa	Placas de agar de soya y tripticaseina expuestas al medio ambiente por 4 horas	Mayor a 1 UFC	No conforme
Temperatura del área	18-25 ° C	Termohigrómetro	19.7 °C, 20°C, 20°C	Conforme
Humedad relativa	30-60 %	Termohigrómetro	32.1, 31.3, 31.3 %	Conforme
Presión diferencial entre las áreas	Presión negativa con respecto a los cuartos adyacentes	Micromanómetro	Presión negativa con respecto a los cuartos adyacentes	Conforme
Calculo del número de cambios por hora	Flujo vertical laminar 0,3 m/s** Flujo horizontal laminar 0,45 m/s + 20 %	Con el anemómetro medir la velocidad de aire a unos 15 cm de distancia y de manera paralela al difusor de inyección de aire. Realizar la medición por triplicado. ^(*)	Flujo turbulento	No conforme

^(*) Calcular los cambios de aire por hora (CAH) con la siguiente formula: CAH=V*A3600/Vol; donde, V = Velocidad de aire (m/s), A= Área de la medida filtrante, 3600= Factor de conversión de segundos a horas (h/s), y Vol = Volumen del cuarto.

Tabla 4. Calificación de desempeño del área aséptica

Se evaluaron los parámetros del equipo y los cuartos limpios observándose que se tienen no conformidades en la calificación de instalación debido a que el área presenta daños arquitectónicos que son grietas en algunas de las superficies de la unión pared-ventana, unión techo y marco de la lámpara del área de llenado número 1. Asimismo, la calificación de operación, no se tiene un cierre adecuado en la puerta, ya que se encuentra muy forzado el cierre, por lo que falta mantenimiento periódico.

Por otra parte, con respecto al diseño de desempeño, las pruebas de temperatura, humedad relativa y presión diferencial están dentro de especificación. Y con respecto a la evaluación microbiológica, se encontró más de una UFC, por lo que se atribuye a la falta de un banco de filtros que detenga las partículas e impida su paso al área de trabajo, de igual manera el número de partículas viables y no viables exceden el límite permitido por la norma.

Con respecto al equipo, la calificación de la campana de flujo laminar demostró que se puede operar dentro de los límites establecidos por la normatividad.

Idealmente los problemas detectados se deben resolver inmediatamente; sin embargo, la falta de recursos financieros impide que esto pueda ser, y se ejecutan las correcciones conforme las posibilidades se van presentando.

Por lo todo lo anterior, se establece que el área aséptica de la Planta Piloto Farmacéutica si cumple para los fines docentes que esta diseñada, ya que la formación teórico práctica en el tema de áreas asépticas permite el desarrollo profesional y una especialización en el campo laboral de los alumnos de la salida Terminal en Farmacia Clínica y Farmacia Industrial de la carrera de Química Farmacéutico Biológica de la FES Zaragoza.

CONCLUSIÓN

Con este estilo de enseñanza Aprender-Haciendo, se logra formar a estudiantes de la carrera de QFB de la salida terminal en Farmacia Clínica y Farmacia Industrial en la preparación y manejo de Mezclas Parenterales para evitar riesgos y contingencias ambientales, y para asegurar el control de calidad. Para lograr que los medicamentos estériles que se consumen en México sean seguros, eficaces y con calidad, se deben producir con Buenas Prácticas de Fabricación tal como lo indican las normas nacionales e internacionales.

BIBLIOGRAFIA

- Cervantes M., Gómez C., et al. (2003) *Tópicos selectos de tecnología farmacéutica. Validación de procesos*. México: Asociación Farmacéutica Mexicana A.C., 2003: 14-17
- International Organization for Standardization. ISO 14644-1:1999 *Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness*
- Méndez S., Olivares A., *Calificación del área de Encapsulado y encapsuladora marca BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza*. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Tesis 2008
- México. Secretaria de Salud. (1998). *Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos*.
- México. Secretaria de Salud. (2005). *Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos* (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998)
- Organización Mundial de la Salud. *Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación*. [Internet] Geneva 1998. Obtenida el 26 de enero de 2007, de www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/ww9811.pdf
- Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. *Recommendations on Validation Master plan, installation and operational qualification, non-sterile process validation, cleaning validation*. [Internet] 1 July 2004. Obtenida el 14 de marzo de 2007. Obtenida de <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/cap2en200408.pdf>