300627

UNIVERSIDAD LA SALLE

6
2es-

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
Incorporada a la U.N.A.M.

ESTUDIO MONOGRAFICO DEL CONTEO DE PARTICULAS EN AREAS ASEPTICAS

TESIS PROFESIONAL
Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

CARLOS HERRERA ARENAS

ASESOR DE TESIS: Q.F.B. MARIA LETICIA LINARES ESTUDILLO

México, D. F. 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

263325

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

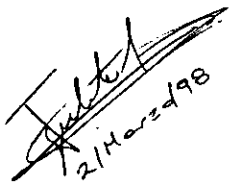
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

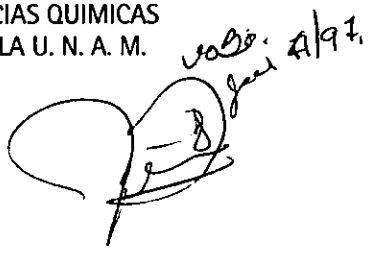
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

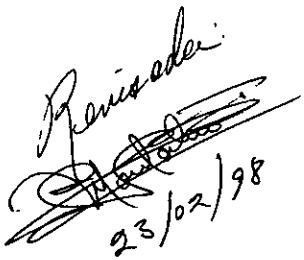
Universidad LA SALLE

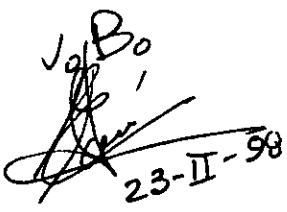
ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS
INCORPORADA A LA U. N. A. M.



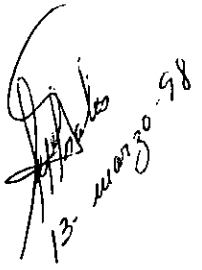


ESTUDIO MONOGRAFICO DEL CONTEO DE PARTICULAS EN AREAS ASEPTICAS





TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
Químico Farmacéutico Biólogo
P R E S E N T A :
CARLOS HERRERA ARENAS



DIRECTOR DE TESIS

Q. F. B. MARIA LETICIA LINARES ESTUDILLO

MEXICO, D. F. 1997

ESTUDIO MONOGRAFICO DEL CONTEO DE PARTICULAS EN AREAS ASEPTICAS

INDICE

I.	Introducción	2
II.	Objetivos	7
III.	Importancia del conteo de partículas dentro de las áreas asépticas	8
IV.	Requisitos de control ambiental con los que debe cumplir el área aséptica y los cuartos adyacentes	13
V.	Factores que provocan la contaminación con partículas y su prevención	21
VI.	Métodos y equipos para el conteo y medición de partículas aerotransportadas	28
	1.- Método de filtrado de membrana y conteo de partículas	29
	2.- Contador óptico de partículas	36
VII.	Plan de monitoreo para la medición y cuantificación de partículas Aerotransportadas	41
	1.- Puntos y números de muestras a tomar	42
	2.- Frecuencia del monitoreo	43
	3.- Volumen de la muestra y tiempo de duración para la toma de la muestra	43
VIII.	Análisis estadístico	44
	1.- Criterio de aceptación	45
IX.	Limitaciones de los métodos de conteo de partículas	47
X.	Discusión	50
XI.	Conclusiones	59
XII.	Bibliografía	62

CAPITULO I

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Son bien conocidas las estrictas medidas de seguridad que deben observarse durante la fabricación de productos estériles con el fin de obtener un medicamento exento de cualquier tipo de contaminación microbiana o por partículas. Para cumplir con tales exigencias, es necesario tener el área y los equipos adecuados así como contar con un factor imprescindible como es el personal capacitado, responsabilizado y motivado en su trabajo de manera que esté siempre dispuesto a obtener la calidad especificada en el producto que elabora.

Es innegable que el aprobar un producto estéril para uso público representa en sí una gran responsabilidad, pues de no reunir las condiciones de pureza que le deben ser inherentes, bien podría costar la vida o la pérdida de alguna facultad al paciente. Lo anterior constituye un motivo de preocupación a los laboratorios farmacéuticos, y adquiere un aspecto dramático si se considera la gran cantidad de productos estériles que se consumen en la actualidad.

En el pasado uno de los principales problemas que se tenía en el control de calidad de los productos estériles era la presencia de microorganismos y material particulado, ya que al iniciarse la fabricación de inyectables por medios asépticos, el control ambiental utilizado consistía principalmente en la inyección de aire filtrado a las zonas de llenado y cerrado de los empaques primarios.

Sin embargo, durante mucho tiempo los sistemas de purificación del aire no permitieron alcanzar el nivel de calidad deseado, ya que el sistema de filtración estaba constituido por filtros de una baja eficiencia. En un intento de mejorar la calidad del aire, se emplearon precipitadores electrostáticos, los cuales en la practica demostraron no tener una eficiencia constante, si no que ésta disminuía paulatinamente hasta llegar a un momento en que era necesario regenerar el sistema, por lo que no se consideraron medios de purificación satisfactorios.(1)(2)

Al principio la Industria Farmacéutica se enfoca solo a la eliminación de la presencia de microorganismos dentro de las áreas de fabricación, llenado y cerrado de los productos estériles, implementándose métodos de sanitización así como para la determinación del nivel de la sanitización.

Para determinar la calidad del ambiente en las áreas de preparación, llenado y cerrado de productos estériles se exponían cajas Petri con medios de cultivo adecuados a tiempos fijos, al termino del cual se incubaban y posteriormente se contaba el número de colonias desarrolladas. Sin embargo, no existían criterios de aceptación en forma universal por lo que los resultados de estos conteos eran más bien informativos.

El control microbiológico ambiental efectuado en esta forma indicaba que, si bien el número de colonias había disminuido respecto a los muestreos ambientales con aire no filtrado, pero aún no se alcanzaba un valor que garantizara el nivel de limpieza necesario, para garantizar la sanitización y poder realizar las operaciones que se llevaban a cabo en estas áreas.

Fue como la Industria Farmacéutica empezó a utilizar campanas aisladas de filtración de aire que se desinfectaban con formaldehído o con productos similares, en las cuales se llevaban a cabo las

operaciones de filtrado, llenado y cerrado aséptico. Estas campanas contaban con bocamangas y mirillas para permitir que las operaciones se efectuaran fuera del contacto del ambiente que las rodeaba. Con el fin de reducir la contaminación microbiana se empezó a emplear la radiación ultravioleta como medio de esterilización. Sin embargo, su utilidad se vio limitada por varios factores: la distancia entre la fuente de radiación y los objetos radiados, el tiempo de exposición y la intensidad de la emisión (ésta disminuye en forma notable sí la fuente de radiación no se mantiene limpia).

El empleo de la luz UV obligo a que el personal que operaba en presencia de la radiación, se cubriera totalmente con uniformes, cofias, anteojos, guantes y zapatones. Con ello se introdujo como práctica usual la esterilización de los guantes y posteriormente de toda la vestimenta de los operarios así como del material utilizado dentro de estas áreas.

Así sin proponérselo, se aisló una de las mayores fuentes de contaminación microbiológica y por partículas en las áreas asépticas: "EL HOMBRE".

Se iniciaron los entrenamientos del personal respecto a las técnicas de preparación para entrar al área, como son las del vestido y las operaciones en la zona.

Todas estas actividades se llevaban a cabo en forma rutinaria, pero no existían registros que fueran documentados por personal responsable. (2)(3)

Simultáneamente, como resultado de una serie de estudios efectuados en un principio por médicos australianos, se empezó a dar más importancia a las contaminaciones mecánicas en los inyectables, sobre todo en los de gran volumen. Ya no se consideró únicamente grave la presencia de microorganismos y sus metabolitos, sino que también se empezó a tipificar la contaminación mecánica, especialmente las pelusas, como fuente de posibles complicaciones patológicas.

Así, esto obligó a mejorar el control ambiental por concepto de impurezas mecánicas por lo que para la fabricación de uniformes, cofias, etc., se empezaron o utilizar tejidos especiales con bajo desprendimiento de fibras. Además se extremaron las precauciones en todas las operaciones que pudieran ser fuentes de desprendimiento de fibras.

Finalmente se aumentó el control de los sistemas de purificación de aire.

Por lo que respecta a las campanas, dentro de las cuales se efectuaban las operaciones de preparación, llenado y cerrado, el control de la contaminación no era completo, entre otros factores, por la necesidad de abrir las puertas para introducir los elementos de trabajo con lo que el aire que las rodea podía contaminar su interior.

Desgraciadamente, con los equipos de filtración de aire disponibles en ese momento, seguía siendo imposible elevar el nivel de calidad ambiental hasta valores muy altos.

Fue necesario que transcurrieran varios años para que, investigaciones efectuadas en campos muy alejados a los de la industria farmacéutica, trajeran la solución a varios de los problemas antes mencionados.

Al iniciarse la Era Espacial, surgió la necesidad de reducir al máximo la contaminación por polvo, pelusas, etc., tanto en los equipos que serían lanzados al espacio como, especialmente, en los instrumentos sensibles que controlaban las operaciones de aquellos. Fue por lo tanto necesario perfeccionar los filtros de alta eficiencia que se habían empleado durante la II Guerra Mundial y de éstos derivaron los filtros HEPA (por las siglas de su designación en inglés: High Efficiency Particulate Air), cuya retención llegó desde el principio hasta valores de 99.97% en partículas de 0.03 micras, límite que se ha ido mejorando. Al mismo tiempo, el estudio de las características dinámicas del aire permitió iniciar el desarrollo de una nueva técnica para su manejo: el llamado flujo laminar, ahora llamado unidireccional. Este, a grandes rasgos consiste en mover el aire en forma unidireccional, a baja velocidad semejando un pistón que barre todo lo que encuentra a su paso; en esta forma se evitan las turbulencias que, en los espacios confinados, pueden mantener en suspensión esporas, polvo, pelusas, etc., que a veces podrían depositarse en zonas críticas como chips, circuitos, transistores, etc. Las ventajas de estas técnicas hicieron que pronto fueran conocidas y aplicadas en otros campos, entre ellos en la Industria Farmacéutica. (4)(5)

Los resultados de la combinación de filtros HEPA y flujo laminar no se dejaron esperar, pues al utilizarse mejores filtros para la purificación general de aire y campanas y módulos de flujo laminar (unidireccional), la calidad ambiental de las malas llamadas zonas estériles mejoró en forma notable, disminuyendo de manera dramática la frecuencia de contaminación por microorganismos, esporas, polvo, pelusa, etc. en las zonas de trabajo.

Esta etapa de control ambiental en la Industria Farmacéutica, coincide con la introducción del Control Estadístico de Calidad en las plantas productoras de medicamentos, lo que tuvo por consecuencia que se llevaran registros en donde estadísticamente se podía comprobar que las operaciones del sistema de purificación de aire estaban bajo control.

Simultáneamente, los aditamentos para el correcto funcionamiento de los sistemas de aire y sus respectivos controles, fueron refinándose y se alcanzó mayor precisión y confiabilidad. Posteriormente, al entrar en vigor las Prácticas Adecuadas de Manufactura, las exigencias generales del control ambiental fueron haciéndose más estrictas, pues además se extendieron a las áreas de preparación de soluciones, de lavado y esterilización de envases primarios. Se iniciaron otros controles como el muestreo microbiológico del aire (no sólo la exposición de placas Petri), las medidas de presión diferencial, el control de la humedad relativa (el cual dependería del tipo de materia prima y/o componentes en polvos), la temperatura de trabajo, etc.

A la euforia inicial causada por estas innovaciones, ha sucedido una etapa de asentamiento de conceptos en los cuales destaca siempre la influencia del factor humano para consolidar los logros alcanzados. En primer lugar ha sido necesario incrementar el entrenamiento del personal, y hacerlo consciente de que los filtros absolutos y los equipos de flujo unidireccional y demás controles han sido una gran ayuda o, más aún son indispensables para mejorar las condiciones ambientales en las zonas estériles, pero que no obran milagros y su utilidad queda siempre supeditada al correcto desempeño del personal en el área, ya que éste sigue siendo todavía la mayor fuente de contaminación como lo indican las mediciones de control ambiental con y sin personal operando en el área.

La solución integral del problema del control ambiental probablemente se obtendrá mediante la aplicación de la robótica en los procesos de producción farmacéuticas por técnicas asépticas, sin que por

ello se deje de profundizar en los otros factores que afectan la calidad del aire en las zonas de trabajo, por ejemplo el aire comprimido, gases, agua, etc., utilizados rutinariamente en los procesos de llenado y cerrado de inyectables. (4)(5)(6)

CAPITULO II

OBJETIVO GENERAL

Realizar un análisis monográfico sobre métodos y equipos a utilizar para medir y cuantificar el tamaño de partículas dentro de las áreas asépticas

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar cual de los métodos encontrados (Microscopia Optica o Contadores Opticos de Partículas) es el mas confiable, especifico y factible de realizar, con bajo costo, dentro de la industria farmacéutica.

CAPITULO III

IMPORTANCIA DEL CONTEO DE PARTICULAS DENTRO DE LAS AREAS ASEPTICAS

IMPORTANCIA DEL CONTEO DE PARTICULAS DENTRO DE LAS AREAS ASEPTICAS

La preparación de medicamentos debe realizarse siguiendo los procedimientos de Buenas Prácticas de Manufactura los cuales deben ser conocidos por el personal debidamente capacitado y bajo un estricto control, empleando ingredientes con la calidad necesaria para que al final de la fabricación y durante la vida útil del producto farmacéutico cumpla con las pruebas de identidad, pureza, actividad o potencia y los requisitos de acuerdo a la forma farmacéutica y vía de administración. Cuando los resultados de una prueba demuestren la presencia de impurezas o contaminación microbiana en concentraciones peligrosas u objetables por alguna razón, se pueden citar esos resultados para impugnar la calidad del producto.

Dentro de las áreas asépticas se fabrican principalmente dos tipos de productos farmacéuticos, las preparaciones inyectables y las preparaciones oftálmicas.

Estos productos farmacéuticos, deben tener ausencia de microorganismos y de pirógenos para asegurar su esterilidad, al igual que la ausencia de partículas extrañas, tal como lo establecen las diferentes farmacopeas. (7)

Hasta no hace mucho tiempo la presencia o no de partículas en las soluciones, posibles de detectar a simple vista, constituía un parámetro para determinar la calidad del producto. Si no tenía partículas visibles se consideraba de buena calidad y a su preparador como un profesional cuidadoso. Si las tenía, se admitía que eran de calidad inferior pero de algún modo quedaba vedada su venta y por lo tanto su aplicación.

Hoy ha podido demostrarse que las partículas contaminantes en suspensión, de cualquier tamaño, que pueden detectarse o no a simple vista, constituyen un riesgo potencial y esto ha conducido a la búsqueda de técnicas y recursos para determinar su presencia, para estudiarlas cuali-cuantitativamente (tamaño, forma y número), investigar su origen, procurar eliminar las causas de su producción y disminuir su número en los preparados, ya que su separación por completo es casi imposible. (8)

La revelación de la peligrosidad de las partículas no surgió súbitamente, sino que fue el resultado de numerosos hallazgos e investigaciones. En 1951 se señaló que es posible producir experimentalmente granulomas por inyección de fibras de papel de filtro dispersas en solución isotónica de cloruro de sodio. Varios años después se observaron también granulomas vasculares en pulmones por inyección endovenosa de soluciones conteniendo fibras de celulosa.

En 1960 Stehbens y Florey advierten que luego de la inyección endovenosa de soluciones con partículas, en conejos, se produjo aglutinación de plaquetas y que las partículas se adherían a las masas aglutinadas. Luego, se agregaban glóbulos rojos y blancos y se formaba el trombo que ocluye los vasos.

Garvan y Gunner demuestran tres años más tarde que una gran cantidad de soluciones contenían partículas en suspensión aun cuando no se advertían a simple vista. Fue una determinación cualitativa que efectuaron con un método de iluminación creado por ellos mismos para este caso. Un año después

pusieron en evidencia los efectos peligrosos que causan las partículas, las cuales pueden ser por elastómeros de los tapones, agentes químicos, celulosa, hongos, otras no identificadas. Los granulomas hallados en sus experiencias contenían fibras de celulosa. Al comentar el efecto de estas partículas en la circulación cerebral durante una angiografía se hallaron siete granulomas de los cuales cinco contenían fibras de celulosa y dos, gránulos de almidón. Al estudiar el contenido de los frascos con soluciones de cloruro de sodio del mismo tipo del que habían utilizado, hallaron numerosas partículas y también fibras de celulosa y gránulos de almidón similares a los encontrados en las muestras de cerebro.

La inyección intraarterial de soluciones contaminadas con partículas, ha dado lugar a accidentes espectaculares sobre todo en la práctica de las arteriografías. Las partículas extrañas son fuentes potenciales de microembolias, trombosis y granulomas y constituyen un riesgo de la vía endovenosa. Sin embargo, los riegos de la vía endovenosa no son clínicamente tan evidentes como las de la vía intraarterial. Tanto en las experiencias de laboratorio con animales como en la autopsia de personas que antes de su muerte habían recibido gran cantidad de soluciones por vía endovenosa, numerosos investigadores hallaron modificaciones patológicas debidas a partículas de las mismas. Aunque no se ha atribuido la muerte de muchos enfermos a estas partículas, lo cierto es que todos tuvieron en común el haber sido inyectados con grandes volúmenes de soluciones por vía endovenosa. Bloqueo directo de un vaso, embolias, reacciones antigénicas, arteritis, nódulos en los pulmones de conejo y granulomas, constituyen la consecuencia posible de la inyección de las partículas. Las partículas de papel filtro producen intensas arteritis, las partículas de sílice producen granulomas y vasoconstricción que se refleja en los pulmones. Los efectos son diferentes según el tipo de contaminante, el modo de administración y el volumen inyectado.

Gris y Carter informaron de la formación de granulomas en pulmones de perros por la administración de una sola inyección de cloruro de sodio isotónica conteniendo 2.5 mg de papel filtro desmenuzado, con tamaño de partículas de 74 micras o menos, que desde luego pasó por la aguja. En la mayor parte se manifestó a los 5 días de una sola inyección de 10 ml.

Una interesante revista sobre los efectos de algunas inyecciones endovenosas, con relación a la contaminación por partículas, fue presentada por Lockhart quien aportó la comprobación de que las soluciones intravenosas son las responsables de microembolias, trombos o granulomas. Durante 334 días se administró a conejos por vía endovenosa, partículas de vidrio de unas 20 micras, en total 4.1 mg. Se produjo un aumento del tamaño del hígado y del bazo y microscópicamente se advirtió silicosis. El estudio sobre los efectos biológicos de las partículas fue efectuado por Jonas quien determinó que el grado de peligrosidad de las mismas depende de su cantidad, características físicas y propiedades bioquímicas. Es tal la importancia que tiene este problema que ya en 1966 la FDA había auspiciado un simposium que se realizó en Washington.

Del estudio de infinidad de soluciones, surge con atinada certeza que no existe solución sin partículas extrañas en suspensión y que cuando el tamaño de las mismas disminuye, se incrementa la probabilidad de hallarlas en mayor número de las soluciones.

En 1949 se suscitó un caso muy interesante que habla elocuentemente de la necesidad de definir y limitar la contaminación de partículas de las soluciones. La USP de 1946 establecía sólo que "las soluciones para administración parenteral deben ser substancialmente libres de cualquier turbidez o

agentes sin solubilizar que puedan ser fácil o prontamente detectados". El FDA controló 150 ampolletas de un conocido laboratorio hallando que 38 de ellas no cumplían con la prueba establecida por la USP. Por lo tanto, se le aplicó una sanción. Llevando el asunto a la corte, ésta declaró que la expresión "substancialmente libres" es vaga e imprecisa y por lo tanto, imposible de cumplirse. Luego de ésto la USP suprimió la aludida expresión substituyéndola por otra que agrega escasa precisión como es la que se refiere a la "buena práctica farmacéutica" conque deben elaborarse especialmente los inyectables. En general la bibliografía y las farmacopeas no contribuían o contribuyen a esclarecer los términos y como consecuencia deja en manos de los fabricantes de inyectables la responsabilidad de aplicar las pruebas o ensayos que mejor convengan para lograr la seguridad de una limpieza óptima de las soluciones. Eran comunes las expresiones "las soluciones inyectables deben ser suficientemente claras o razonablemente claras", o que "deben ser limpias a simple vista". Pero aquí debe advertirse dos cuestiones: primero, este concepto de solución limpia es muy subjetivo y no se halla condicionado a especificaciones precisas y segundo, el ojo no alcanza ver partículas inferiores a 45 micras y resulta que partículas todavía de menor tamaño causan serios problemas. (3)(9)

Ahora bien, el concepto sobre solución limpia ha cambiado mucho en los últimos tiempos. En parte, por la mejora de las tecnologías de filtración y el mayor control del aire contaminado, pero mucho más por el conocimiento de la causa del polvo y de las formas de eliminarlo.

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos quinta edición, establece los requerimientos mínimos de calidad que deben satisfacer los productos y que, por lo tanto, no se deberá permitir la comercialización de aquellos que no cumplan al menos los estándares que la propia Farmacopea señala. (10)

La Farmacopea define las preparaciones inyectables como, soluciones, suspensiones o emulsiones estériles que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para ser introducidas al organismo parenteralmente, por diversas vías: subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intrarraquídea, epidural e intraartícular. (10)(11)(12)

Las preparaciones inyectables se fabrican por diversos procedimientos, en los cuales se deben observar las precauciones necesarias para asegurar su esterilidad y evitar la introducción de contaminantes, la presencia de pirógenos y el crecimiento de microorganismos, además de someterlas a algún proceso de esterilización. Las buenas prácticas farmacéuticas requieren también que cada envase final de inyectable se sujete a una inspección física individual, siempre que la naturaleza del envase lo permita y que cada envase cuyo contenido muestre evidencia de contaminación con material extraño visible, sea rechazado. En la práctica se aceptan como tamaño de partícula para soluciones inyectables de gran volumen "No más de 50 partículas por mililitro que sean iguales o mayores a 10 micras. Y no más de 5 partículas por mililitro que sean iguales o mayores a 25 micras de dimensión lineal. (9)

Otras farmacopeas marcan como criterio de aceptación el siguiente: para la prueba microscópica de partículas en soluciones inyectables de pequeño volumen, no más de 25 partículas por contenedor iguales o mayores a 10 micras, y no más de 3 partículas por contenedor iguales o mayores a 25 micras. Y

para inyectables de gran volumen, no más de 6000 partículas por contenedor iguales o mayores a 10 micras, y no más de 600 partículas por contenedor iguales o mayores a 25 micras. (11)(12)

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 5a Ed. define las preparaciones oftálmicas como: soluciones, suspensiones y ungüentos. Las soluciones oftálmicas son preparaciones estériles, libres de partículas extrañas, que contienen uno o más fármacos activos disueltos en agua y cuya finalidad es la aplicación tópica en los ojos, la cual es estable química y biológicamente y no irritante a la córnea. Las suspensiones oftálmicas tienen fórmulas similares a las soluciones oftálmicas, salvo que el principio activo insoluble debe responder a una granulometría especial. En la práctica se aceptan como tamaño de partícula un 90.0 % menor de 10 mm, 99.0 % menor de 20 mm y ninguna partícula que supere las 50 mm. Los ungüentos oftálmicos son ungüentos que se aplican en los ojos y en los que se debe considerar la esterilidad y el tamaño de partícula como condiciones fundamentales, lo cual marca como criterios de aceptación los siguientes:

- No debe haber mas de 50 partículas metálicas mayores de 50 micras, examinando el producto en una muestra de 10 tubos.

- En no más de un tubo se deben observar mas de 8 partículas.

- Que ninguna de las partículas observadas sea mayor de 90 micras.

Si no cumple lo anterior, repetir la prueba con 20 tubos adicionales del producto.

La prueba es satisfactoria si se cumple con los siguientes requisitos:

- Si en el total de las 30 tubos examinados el número de partículas no excede de 150. Que cuando en más de 3 de las muestras examinadas, se observen no más de 8 partículas en cada tubo.

- Para otras partículas (no metálicas). - Se cuenta el número de partículas que sean de 50 micras o mayores y realmente visibles bajo las condiciones descritas en la prueba; las especificaciones se satisfacen si el número total de partículas en los 10 tubos no es mayor de 50 y si en no más de un tubo se encuentran más de 8 de ellas.

Si los resultados encontrados son mayores, la prueba se repite, empleando 20 tubos de muestra; las especificaciones se satisfacen si el número total de partículas antes mencionadas de 50 micras o mayores, no son más de 150 en los treinta tubos sometidos a la prueba y si no más de 3 de los tubos contienen 8 de ellas. (10)(11)

Por todos los antecedentes históricos que se tienen y por la tecnología con que se cuenta para el control del medio ambiente dentro de las áreas asépticas de producción, se han podido establecer estos criterios de aceptación tan estrictos que deben cumplir este tipo de medicamentos farmacéuticos.

CAPITULO IV

REQUISITOS DE CONTROL AMBIENTAL CON LOS QUE DEBE CUMPLIR EL AREA ASEPTICA Y LOS CUARTOS ADYACENTES

REQUISITOS DE CONTROL AMBIENTAL CON LOS QUE DEBE CUMPLIR EL AREA ASEPTICA Y LOS CUARTOS ADYACENTES

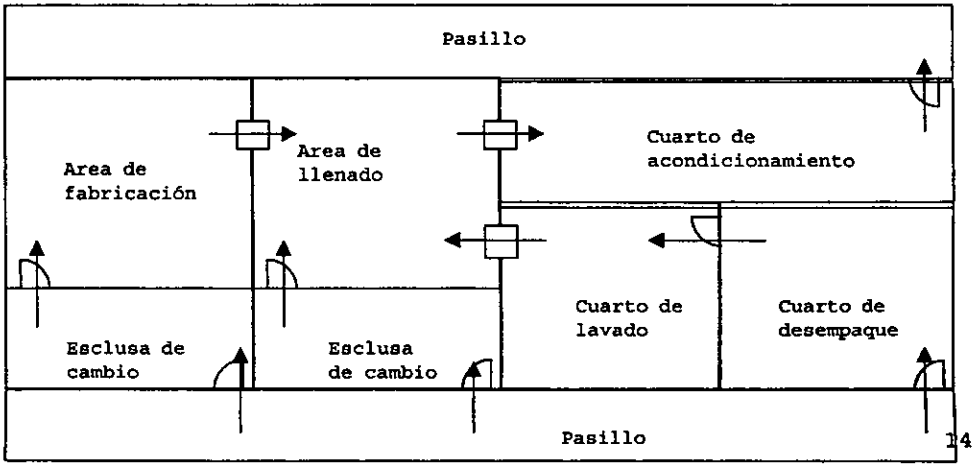
El área de fabricación el cual estará conformado por el área aséptica y los cuartos adyacentes, deben cumplir con ciertos requisitos de control ambiental, como son, la clase de cuarto, los cambios por hora de aire que debe de haber dentro de los mismos, presiones diferenciales, temperatura y humedad del aire, acabados sanitarios. Además de condiciones para proteger al trabajador, como son el nivel de ruido, y de iluminación.

Una de las causas de la contaminación radica en el mismo ambiente de trabajo y en el personal, por lo que se debe hacer un estudio minucioso desde el diseño del área de fabricación así como de los materiales para la construcción de la misma, a fin de evitar la contaminación de partículas, la cual se puede deber al desprendimiento del mismo material de construcción. Para su diseño se deben tomar en cuenta los siguientes factores:

1.- DIMENSIONES: Las dimensiones del área de fabricación deberán ser tales que permitan, en forma desahogada, el desempeño de los procesos que deben llevarse a cabo en ellos, se tomarán en cuenta las dimensiones de los equipos que en él operan, los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales, el libre tránsito del personal que trabaje en el área y cualquier otro factor relevante.

2.- LOCALIZACION: Esta será tal, que permita en forma racional el flujo de materiales (envases primarios, materias primas, soluciones o polvos estériles, productos terminados, etc.) y el flujo de personal.

El flujo de materiales y personal será siempre en un sólo sentido, evitando flujos encontrados. Debe recalcarse que las áreas asépticas que se utilicen para el llenado de polvos, soluciones y suspensiones estériles, sobre todo si se trata de derivados de la penicilina o bien de productos hormonales, deberán estar separados y de preferencia alejados de los que se emplean para el proceso de polvos, soluciones y suspensiones estériles que no sean derivados de la penicilina o de productos hormonales.



3. - TERMINADOS:

3.1 Pisos, Paredes y Techos:

Los pisos, paredes y techos deberán contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes y deben ser lisos sin zonas rugosas; las uniones entre pared-piso, pared-techo y pared-pared, deberán estar terminadas con curvas sanitarias "media caña" para facilitar su limpieza y las paredes y techos serán pulidas y lisas.

Para el recubrimiento de pisos, paredes y techos, se utilizarán materiales que resistan a los agentes químicos desinfectantes y/o de limpieza, afín de que con su uso continuo no se genere eventualmente, sino un mínimo de material particulado.

Para el piso se utilizan baldosas, resinas e incluso láminas vinílicas que a veces se polimeriza en el mismo lugar.

Para el techo y paredes se cubren con pintura epoxi, no sólo para evitar la contaminación sino por el propio mantenimiento de las instalaciones.

Los techos falsos deberán ser sellados para evitar en forma total la entrada de contaminantes.

3.2 Puertas y ventanas:

Las puertas y ventanas deberán estar emparejadas con las paredes, para reducir al mínimo repisones donde se pudieran acumular contaminantes.

El espesor de los vidrios de puertas y ventanas debe ser tal que garantice su resistencia. Es aconsejable que los vidrios sean de ¼ de pulgada, salvo cuando se aumenta el potencial de ruptura en que es aconsejable un vidrio reforzado.

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

Las ventanas no tendrán posibilidad de abrirse y el vidrio se ajustará con cordones de goma. Las ventanas internas y las que comunican con el exterior serán dobles (dos vidrios), ya que el vidrio debe encontrarse al ras de las paredes.

Una buena cantidad de ventanas disminuirá los movimientos de los operadores entre los cuartos y facilitan la supervisión de todas las operaciones del proceso.

3.3 Difusores y Rejillas

Los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar al ras con techos y paredes.

3.4 Tuberías y Ductos en General:

Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica deberán de ser instalados de manera que no corran a través de las partes expuestas de las paredes del interior del área de fabricación, lográndose con ello que en dichas paredes aparezcan únicamente las salidas correspondientes a cada servicio. Los comandos manuales se deberán encontrar en el exterior del área de fabricación o en su defecto del área aséptica.

3.5 El mobiliario como mesas, bancos, debe ser de un material que no libere partículas y que soporte sin ningún deterioro el efecto de los agentes antisépticos (como el acero inoxidable), y su contacto con el piso debe ser mínimo, para facilitar su limpieza, no deberá haber armarios ni cajones. Dentro de las áreas asépticas se deberá procurar que sea sólo el indispensable o necesario. (13)(14)(15)(16)

4.- CONDICIONES AMBIENTALES: Las condiciones ambientales estarán regidas por los parámetros que a continuación se detallan:

4.1 Temperatura

En general, la temperatura será la de confort: 20-22 °C. Sin embargo, ésta podrá variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso.

4.2 Humedad relativa

Esta será de 40-50 %: este rango debe mantenerse ya que por arriba se corre el riesgo de que se oxiden los metales y por debajo se crea estática sobre las superficies de los mismos lo que acarrea inconvenientes. Pero este podrá variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso. (17)(18)

4.3 Clase de Aire

La clase de aire se tipifica en la Tabla que a continuación se presenta

TABLA I

CLASES DE PUREZA DE PARTICULAS AEROTRANSPORTADAS(18)

Los límites están dados por cada nombre de clase. Los límites de concentración especifica designada (partículas por unidad de volumen) de partículas aerotransportadas con tamaño igual o mayores que los tamaños de partículas mostrados.

Nombre clase		Limites de las clases									
		0.1 µm		0.2 µm		0.3 µm		0.5 µm		5 µm	
		Unidad volumen		Unidad volumen		Unidad volumen		Unidad volumen		Unidad volumen	
SI	Ingles	m^3	ft^3	m^3	ft^3	m^3	ft^3	m^3	ft^3	m^3	ft^3
M 1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10	0.283	-	-
M 1.5	1	1240	35.0	265	7.50	106	3.00	35.3	1.00	-	-
M 2		3500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	-	-
M 2.5	10	12400	350	2650	75.0	1060	30.0	353	10.0	-	-
M 3		35000	991	7570	214	3090	87.5	1000	28.3	-	-
M 3.5	100	-	-	26500	750	10600	300	3530	100	-	-
M 4		-	-	75700	2140	30900	875	10000	283	-	-
M 4.5	1000	-	-	-	-	-	-	35300	1000	247	7.0
M 5		-	-	-	-	-	-	10000	2830	618	17.5
M 5.5	10000	-	-	-	-	-	-	353000	10000	2470	70.0
M 6		-	-	-	-	-	-	1000000	28300	6180	175
M 6.5	100000	-	-	-	-	-	-	3530000	100000	24700	700
M 7		-	-	-	-	-	-	10000000	283000	61800	1750

La clase de aire recomendada para áreas de fabricación va de clase 100 a clase 10,000, la clase de aire en cada cuarto dentro del área de fabricación va a depender del uso de éste dentro del proceso de fabricación.

Dentro de las áreas de fabricación de productos estériles se tienen las siguientes áreas clasificadas como:

a) Críticas o zonas tipo A: Son aquellas en las que están expuestas el producto, los contenedores y el material de empaque primario ya estériles. La clase de aire recomendado es clase 100, con y sin personal laborando.

b) Generales o Adyacentes al Area Crítica: Son las áreas dentro del Cuarto Limpio anexas al o/las Area(s) Crítica(s).

Zonas tipo B se requiere aire clase 1000 pero con el personal laborando, una vez que el personal sea retirado del área después de 30 min. , el área deberá tener aire clase 100.

c) No criticas o zonas tipo C : Son las áreas adyacentes pero sin contacto directo con las área críticas. Son Zonas tipo C se requiere aire clase 10,000 con el personal laborando.

4.4 Cambios de aire por hora:

La cantidad de aire de repuesto o cambios de aire por hora que se lleva a cabo dentro los cuartos limpios variará de acuerdo a la naturaleza de los procesos que se lleven a cabo en el área de fabricación y/o el confort del personal tomando como base un mínimo de 20 cambios de aire por hora. Dentro de los cuartos limpios o áreas criticas que cuenten con flujo unidireccional ya sea vertical u horizontal los cambios de aire por hora no será determinado ya que este dependerá del tamaño del (los) filtro(s) utilizados.

4.5 Flujo unidireccional:

Consiste en mover el aire en forma unidireccional ya sea vertical u horizontal a baja velocidad semejando un pistón que barre todo lo que encuentra a su paso, evitando turbulencias ya que estas pueden mantener en suspensión esporas, polvo, pelusas, etc. La velocidad recomendadas para el flujo unidireccional vertical será de 0.30 m/s ± 10 %, y para flujo horizontal será de 0.45 ± 10 %.

4.6 Iluminación:

La iluminación general deberá ser tal que los operarios puedan trabajar con comodidad. En las zonas de trabajo (escritorios paneles de control) deberá ser de mínimo de 800 Luxes, y en pasillos o zonas donde el trabajador no fuerce su vista será de 400 luxes. En los lugares que así lo requieran, se podrá utilizar iluminación de mayor o menor intensidad o bien de la longitud de onda necesaria dependiendo del producto que se este fabricando. (13)(17)(18)(19)

5.- SERVICIOS AUXILIARES

5.1 Servicio de Alimentación de Aire:

El servicio de alimentación de aire deberá ser capaz de satisfacer las condiciones marcadas en los incisos 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 y 4.5 correspondientes a condiciones ambientales.

Para su efecto, contará con dispositivos adecuados de prefiltración de aire para retener las impurezas mayores a 10 micrones. Posteriormente, este aire prefiltrado se someterá a una filtración a través de filtros cuya calidad sea capaz de proporcionar ambientes con las clases correspondientes a cada zona. Así, para las clases 100 a 10,000 será necesaria la filtración a través de filtros capaces de retener al 99.97 % al 99.999 % de partículas de 0.03 micras. De preferencia estos filtros estarán instalados en los difusores que alimentan a cada área.

Para satisfacer los otros requerimientos de las áreas asépticas, el sistema de aire podrá contar con equipo para calentar, enfriar, humidificar o desecar el aire según las necesidades del proceso y/o confort del personal.

En las áreas críticas de las áreas de fabricación es necesario el empleo de flujo unidireccional ya sea este vertical u horizontal con filtración del aire a través de filtros HEPA (del ingles "High Efficiency Particulate Air"), siglas que se emplean para designar los llamados filtros absolutos para filtración de aire cuya eficiencia de retención comprende el 99.9 % de partículas iguales o mayores a 0.03 micras.

El sistema de alimentación de aire deberá tener la capacidad de generar en cada zona una sobrepresión de aire de 1.00 a 1.25 mm de columna de agua respecto al de la zona adyacente inmediata, tomando siempre como núcleo central el área crítica. (20)(21)(22)(23)(24)

5.2 Servicio de Alimentación de Agua y Drenaje:

No deberá existir alimentación de agua en las áreas asépticas. El drenaje, si lo hubiera, deberá garantizar que los céspoles estén llenos de líquidos bactericidas.

5.3 Servicios de Alimentación de aire comprimido, oxigeno y gases:

Estos servicios deberán estar dotados de sistemas de filtración que garanticen que dichos fluidos no introduzcan partículas contaminantes, ya sean líquidas o sólidas. Dichos fluidos se deben hacer pasar por un filtro terminal de 0.22 micras.

Asimismo, deberán cumplir con lo indicado en el párrafo 3.4, además los servicios de gas combustible o cualquier otro fluido las tuberías no puedan ser empotradas en las paredes.

5.4 Servicios de Alimentación de Energía Eléctrica.

Deberá tener la capacidad adecuada para hacer frente a los requerimientos de operación, evitando sobrecarga en las líneas.

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

Debe cumplir con lo indicado en el punto 3.4 correspondiente a acabados sanitarios.

5.5 Servicio de alimentación de vapor:

Las tuberías generales deben ir por fuera de las zonas de trabajo, dejando entrar únicamente las terminales de conexión a equipos.

Debe cumplir con lo indicado en el punto 3.4.

Debe cumplir con los requerimientos fijados por las diversas autoridades y oficinas oficiales correspondientes. Tales como la Secretaría del Trabajo.

6.0 Requerimientos varios.

6.1 Alarmas

Deben contar como mínimo con un dispositivo de seguridad, en donde existen dobles puertas como en las esclusas (pasos de materiales, de equipos y de personal), con esto se puede evitar que ambas puertas se abran simultáneamente.

Debe disponerse de equipo de alarma contra fuego de acuerdo a lo especificado por los reglamentos correspondientes.

6.2 Sobrepresión

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

6.3 Temperatura y humedad

Debe contarse con equipo que mida la temperatura y humedad en las zonas de trabajo y de preferencia contará con un sistema de alarma que indique cuando aquella se encuentre fuera de limite.

6.4 Salidas de seguridad

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

6.5 Sistemas de intercomunicación

El área debe estar provista de sistemas de intercomunicación con el resto de los cuartos correspondientes a la zona de fabricación y con cualquier otra área que se considere pertinente. (16)(17)(22)(25)(26)

CAPITULO V

FACTORES QUE PROVOCAN LA CONTAMINACION CON PARTICULAS Y SU PREVENCION

FACTORES QUE PROVOCAN LA CONTAMINACION CON PARTICULAS Y SU PREVENCION

Los productos farmacéuticos estériles tienen que fabricarse con especial cuidado y atención a los detalles, con el fin de eliminar la contaminación microbiana y el material particulado. Mucho depende del entrenamiento, de las aptitudes y habilidades del personal involucrado así como del equipo de fabricación. Incluso más que con otros tipos de productos farmacéuticos, no es suficiente que estos productos terminados cumplan con las pruebas especificadas en sus correspondientes monografías; la validación de procesos ambientales y procedimientos de control adecuados son de especial importancia para garantizar la seguridad del producto.

Todos los productos estériles tienen que fabricarse en condiciones cuidadosamente validadas, controladas y vigiladas y no se debe confiar exclusivamente en ningún proceso terminal de esterilización como prueba de producto final para garantizar la calidad microbiana y la ausencia de partículas del producto final.

Dentro de un departamento de fabricación de productos estériles tiene que ejercerse continuamente un cuidado para minimizar el riesgo de contaminar los materiales que han sido limpiados o suministrados. Es necesario eliminar del área en la medida que sea posible las operaciones que podrían causar contaminación por los materiales que en él se manejan. Y dentro de esta área tiene que asegurase especialmente la eliminación de posibles contaminantes en las zonas inmediatas al proceso o llenado aséptico. (19)(28)(29)

ESTANDARES AMBIENTALES

Se requiere un alto nivel de limpieza ambiental dentro de las áreas asépticas y especialmente en la zona crítica de llenado y en los equipos utilizados para la fabricación de productos estériles ya que es donde está expuesto el producto y el material de empaque primario.

Estándares Ambientales para Zonas Asépticas

Las salas para el proceso aséptico deben, dentro de los 30 minutos después de que el personal haya salido de la zona, cumplir con las condiciones especificadas para Zona tipo B en el Cuadro de Estándares Ambientales Básicos. Con personal presente y trabajando tienen que mantenerse las condiciones de Zona tipo A bajo las estaciones de trabajo confinadas donde están expuestos los productos o empaques primarios y donde se realiza la manipulación aséptica. Una excepción es cuando se está realizando el llenado de polvo estériles o cuando estos estériles están siendo incorporados en una formulación. En este caso estas condiciones deberían imperar si no fuera por la naturaleza de partículas del material que se está manejando.

Estándares Ambientales para las Zonas donde se preparan componentes y equipo

Después del proceso de limpieza, los componentes primarios de acondicionamiento y del equipo que se utilizan para la fabricación, filtración, esterilización y llenado de productos estériles tienen que

recogerse y manejar en un medio ambiente de tal manera que evite que se vuelva a contaminar, por ejemplo bajo unidades de aire limpio que proporcionan aire con los estándares del Grado 1B.

Los componentes como envases primarios principalmente, deben ser sacados de las cajas o del empaque que los contiene fuera de la zona principal de preparación y de llenado, ya que pueden ser generadores de partículas, y deben ser colocados en contenedores de acero inoxidable, para su posterior lavado y esterilizado.(22)(27)(30)

VIGILANCIA DE LAS AREAS DE PRODUCCION ASEPTICA

Antes de que se emplee una zona nueva de producción aséptica para la producción rutinaria ésta tiene que ser examinada críticamente conjuntamente con la validación del sistema de control ambiental para confirmar que las condiciones físicas, de nivel de partículas y microbiológicas dentro del área aséptica cumple con la especificación de diseño. También tienen que realizarse estudios de validación de procesos para confirmar que se obtiene un alto nivel de garantía que el proceso de fabricación así como el producto final es estéril.

Las condiciones físicas, microbiológicas y de nivel de partículas (velocidad de flujo de aire y presiones, etc.) en las zonas asépticas y limpias tienen que cumplir con los límites especificados y someterse a una vigilancia frecuente, rutinaria. Si hay resultados que están fuera de especificación tienen que ser corregidos antes de iniciar el proceso de fabricación de llenado. Ya que puede ser un factor importante para la contaminación por partículas y por lo tanto microbiológico.(25)(34)

ROPA

Los operarios y sus prendas son, potencialmente fuentes importantes de contaminación microbiana y de partículas y se debe tener cuidado de evitar la contaminación procedente de estas fuentes.

En las zonas asépticas el personal tiene que llevar trajes con pantalones de una o dos piezas que han sido desinfectados y esterilizados antes de su uso, el cual debe estar ajustado a las muñecas y a los tobillos y con el cuello alto. La prenda para la cabeza tiene que cubrir totalmente el pelo y la barba o ser del tipo capucha, el cual debe ser metido dentro del cuello del traje, y la parte de abajo de los pantalones debe mantenerse dentro del calzado, siendo estas botas a la altura de la rodilla. Las prendas no deben desprender prácticamente ninguna fibra, ni partícula y tienen que ser diseñadas para retener las partículas desprendidas por el cuerpo. Deben ser cómodos y sueltos para reducir la abrasión. Los bordes del tejido deben ser sellados y las costuras deben envolver todo. Deben evitarse los cinturones innecesarios, y no puede haber bolsillos externos. El material de que están hechos estos trajes debe ser 100% multifilamentos de poliester con fibras de carbón intercaladas, que sirven como receptora para la concentración ionica, con lo que se evita que la tela atraiga a las partículas, la tela tiene 19,000 filamentos por pulgada cuadrada por lo que este tipo de trajes son propios para cuartos clase 10 "no mas de 10 partículas mayores o iguales a 0.5 micras por pie cubico" y mayores. Las prendas tienen que ser cortadas ampliamente para minimizar el riesgo de que se salgan las mangas de los guantes, etc. Debe proporcionarse prendas personales. Tiene que restringirse el uso de las prendas que se empleen solamente en las zonas asépticas pertinentes. De preferencia solo usarse en el cuarto del área donde desde nuevos se usaron

Normalmente deben proporcionarse prendas protectoras recién limpiadas y esterilizadas o desinfectadas cada vez que una persona entra en una zona aséptica y como mínimo tiene que cambiarse cada día de trabajo. Tiene que llevarse guantes de goma o de plástico y las mangas de las prendas tienen que meterse dentro de los guantes. Siempre que sea posible debe evitarse el uso de talco para lubricar los guantes. Tiene que llevarse una máscara facial que debe ser de un material que no desprenda partículas. Debe ser cómoda de llevar, y tiene que evitar el desprendimiento de partículas desde la boca o nariz. Deben desecharse cada vez que sale de la zona aséptica. Tienen que reemplazarse los guantes o la prenda del traje en la esclusa de cambio en caso de estar dañados.

Se debe evitar al 100 % la entrada de ropa de calle del personal a la esclusa de cambio, el personal debe de cambiarse en una esclusa general la ropa de calle por ropa que solo se utilice dentro de la planta, generalmente overoles y en la esclusa de cambio particular del área aséptica por el uniforme estéril. No pueden llevarse los relojes de pulsera y joyas de las manos así como no pueden utilizarse los cosméticos ya que son fuentes importantes de la contaminación por partículas (por ejemplo rímel y los polvos).

La ropa de la zona aséptica tiene que lavarse, desinfectarse y esterilizarse y después manejarse de tal manera que no recoja contaminantes que más tarde pueden desprenderse. Deben proporcionarse equipos de lavado independientes para tal ropa, los cuales pueden estar ubicados dentro de la esclusa de cambio. Los uniformes una vez lavados y desinfectados se deben pasar con guantes estériles de la lavadora a la secadora, ya que no se pueden dejar húmedos porque el agua es un factor importante para el crecimiento microbiano, una vez secos de igual forma se deben manipular con guantes estériles para su doblado y acomodo dentro de bolsas del mismo material que los uniformes del área aséptica para su posterior esterilización en autoclave. Debe notarse que algunos métodos de esterilización pueden dañar las fibras y reducir la vida eficaz de la prenda por lo que se debe llevar un control de cada una. Las prendas deben emplearse dentro de un período especificado después de su desinfección y esterilización, por lo general entre 24 a 32 horas, este periodo dependerá de las condiciones en las que se mantengan las prendas, después del proceso de esterilizado se debe mantener dentro de la esclusa de cambio la cual deberá tener flujo unidireccional horizontal en sentido de la puerta del área aséptica a la puerta de entrada a la esclusa, con presión positiva del área aséptica hacía la esclusa y de la esclusa al pasillo.

El personal que trabaja en las zonas limpias asociadas con la preparación del equipo y componentes utilizados para la fabricación de productos estériles deben también llevar prendas del mismo material de las del área aséptica para que retengan las partículas desprendidas por el cuerpo al momento de la preparación del material, las cuales deben ser lavadas y desinfectadas del mismo modo que las prendas del área aséptica. Por lo general son batas largas con cofias y cubrebocas de una sola pieza y botas que lleguen arriba de la rodilla. El uso de estas prendas deben restringirse de forma que se empleen solamente dentro de las áreas de preparación y de servicio del departamento, minimizando el riesgo de causar contaminación cruzada. (6)(8)(19)(22)(31)(34)

EDIFICIOS, PLANTA E INSTALACIONES

Las diferentes salas de proceso tienen que ser suministradas y limpiadas con aire bajo presión positiva, que ha pasado por filtros de la eficiencia apropiada "filtros con una eficiencia de 0.999 % designada para mantener un cuarto clase 100, al igual que una velocidad de inyección de flujo de aire apropiado y una extracción también apropiada para mantener una diferencia de presión positiva mayor o igual a 1.5 mm H_2O (mm. de columna de agua)con respecto a las áreas que la rodean que tengan alguna

zona de contacto con ella como puertas, autoclaves con doble puerta, etc., (y según sea necesario entre las distintas áreas dentro de un grupo de cuartos) bajo todas las condiciones de operación con puertas pertinentes cerradas. La mínima diferencia en presión entre áreas distintas debe ser 1.5 mm H_2O. La filtración de aire final tiene que estar en la entrada o tan cerca como sea posible, de la sala o por un sistema que proporciona aire de una calidad equivalente. Un sistema de alarma debe indicar un fallo en el suministro de aire y tiene que colocarse un indicador de diferencia de presión entre áreas donde esta diferencia sea crítica. Tiene que prestarse una especial atención a la zona de mayor riesgo, es decir al medio ambiente inmediato al cual se expone un producto. Donde se empleen estaciones de trabajo restringidas, tiene que ejercer cuidado para asegurarse que los flujos de aire no distribuyan partículas desde una persona, operación o máquina que genera partículas (cortador de ampolletas, taponaedores, etc.) a una zona de más alto riesgo para el producto.

La temperatura y humedad de la sala tiene que mantenerse a un nivel que es compatible con el producto que se esta procesando y que no causará sudor excesivo de los operarios que llevan prendas protectoras. El medio ambiente al que se expone el producto estéril, de ser de la calidad microbiológica y de partículas necesarias para el correcto manejo del material que se está procesando.

La preparación de componentes y equipo debe organizarse de tal forma que se minimice el riesgo de contaminación por papel, cartón y otros materiales inevitables que desprenden partículas. Por ejemplo los viales y ampolletas deben transferirse desde cartón a contenedores que no desprendan partículas fuera de la zona principal de preparación o la entrada del equipo de lavado tiene que situarse de forma que se minimice el riesgo de que partículas procedentes de las cajas contaminen los componentes limpios y otro equipo. Los pelets de madera y otros artículos que desprenden partículas no deben utilizarse en las zonas de preparación de equipo y componentes, éstos deben ser sustituidos por otros que sean de un material que no desprenda partículas como el acero inoxidable. (16)(22)(29)

EQUIPO Y MUEBLES

El equipo que se emplea en la fabricación de productos medicinales estériles tiene que diseñarse, instalarse y operarse de forma que se minimice la contaminación por microorganismos, partículas u otros productos. El equipo debe ser fácil de limpiar y desinfectarse y tiene que ser esterilizadas las partes que están, en contacto con materiales o productos esterilizados.

Los muebles deben restringirse al mínimo imprescindible y tiene que ser construido de materiales que no desprendan partículas, que sean impermeables y fáciles de limpiar y desinfectar. A menos que tenga un revestimiento especial, es improbable que la madera cumpla con estos requerimientos. No debe haber mesas, cajones y armarios cerrados en las salas asépticas y los asientos no pueden ser del tipo mullido, se recomienda que todo el mobiliario utilizado sea de acero inoxidable. La cantidad de estanterías dentro de la zona aséptica debe mantenerse al mínimo necesario para los requerimientos inmediatos del trabajo. (22)

PROCEDIMIENTOS DE PROCESO

Tienen que mantenerse a un mínimo la actividad en las zonas limpias y asépticas. Los movimientos del personal deben ser controlados y metódicos, para evitar el desprendimiento excesivo de partículas y organismos causados por la actividad vigorosa.

Para minimizar la contaminación por partículas:

- Las cajas o bandejas de cartón o de madera no deben emplearse en las zonas de preparación y no pueden emplearse en la zona aséptica.

- Deben utilizarse bolígrafos (y no lápices y gomas de borrar). El papel debe mantenerse a un mínimo y desinfectarse o esterilizarse antes de entrar en la zona aséptica y donde sea posible debe ser sellado en plástico.

- Deben emplearse tejidos de bajo desprendimiento como torundas y deben ser reemplazados todos los días por trapos limpios.

- Tienen que emplearse esponjas y no cepillos para limpiar y tienen que reemplazarse en cuanto presentan señales de desprendimiento de partículas.

- Si se emplean aspiradores dentro de una zona estéril, éstos deben ser específicamente diseñados para este propósito y deben tener un filtro HEPA en el aire de salida. Como alternativa debe proporcionarse un sistema central de limpieza por vacío con puntos para acoplar las mangueras de limpieza a vacío. (26)(29)(34)

PREPARACION Y ALMACENAMIENTO DE LOS COMPONENTES Y EQUIPO UTILIZADOS PARA LA FABRICACION DE LOS PRODUCTOS ESTERILES.

Los componentes y equipo que están en contacto con los productos parenterales, además de ser estériles, tienen que prepararse de una manera que minimice el riesgo de contaminación del producto por material pirogénico o de partículas. Para conseguir este objetivo:

- El agua inicial de lavado, con o sin un agente añadido que facilite la limpieza, tiene que ser de calidad inyectable filtrada previamente por filtros de 0.22 micras.

- Después del lavado y de la esterilización de los componentes y el equipo tienen que manejarse bajo condiciones que minimice el riesgo de su contaminación con partículas y después de la esterilización por contaminación microbiana. Por ejemplo los componentes deben empaquetarse en bandejas metálicas con tapa, con laterales sólidos y en la medida que sea posible deben manejarse bajo calidad de aire clase 100 o bajo flujo unidireccional. Cada uno de los componentes o equipos que se esterilicen deberán llevar una placa con número de identificación y se les debe escribir la fecha de esterilización y deben llevar una leyenda con la fecha de "Utilizar antes del día...". Este requerimiento no es aplicable a los artículos esterilizados en un túnel de esterilización ya que tales materiales tienen que utilizarse dentro de la misma sesión de trabajo durante la cual fueron esterilizados y/o despirogenados.

- Los componentes que no se esterilicen en esterilizadores de doble puerta asociados con las zonas asépticas (Por ej. Los componentes esterilizados en producción) tienen que envolverse de una manera apropiada para minimizar el riesgo de contaminación entre la esterilización y el uso. Tienen que tener doble envoltura y tiene que quitarse la envoltura exterior antes de que entre a la zona aséptica. (1)(30)(32)(33)(34)

PROCEDIMIENTO DE LLENADO

Donde sea posible, deben emplearse técnicas de llenado de ampolletas, de "ampolletas cerradas" o de "línea compacta". Cuando se emplean ampolletas cerradas tiene que prestarse mucha atención en las instalaciones y procedimiento operados por los fabricantes de ampolletas. Estos fabricantes tienen que ser inspeccionados con regularidad.

El llenado aséptico tiene que llevarse a cabo bajo la cubierta de una unidad local de flujo unidireccional clase 100 "no mas 100 partículas de 0.5 micras por pie cubico de aire.

Durante el llenado de los productos estériles tiene que mantenerse al mínimo la introducción de los operarios en la zona inmediata al llenado (por ejemplo al cubículo de las máquinas llenadoras de viales antibióticos) tienen que tomarse precauciones para minimizar el riesgo de contaminación del producto que se está llenando si es necesaria la introducción. El equipo de llenado tiene que ajustarse cuidadosamente para evitar los atascos de los componentes primarios durante la operación. Si los componentes de mala calidad causan problemas serios en forma repetitiva tiene que buscarse una fuente alternativa o mejorada de suministro. Si no pueden obtenerse componentes de mejor calidad deben clasificarse los componentes antes de su uso para quitar los componentes que no cumplen con la especificación. (1)(18)(28)(31)

CAPITULO VI

METODOS Y EQUIPO PARA EL CONTEO Y MEDICION DE PARTICULAS AEROTRANSPORTADAS

METODO DE FILTRADO DE MEMBRANA Y CONTEO DE PARTICULAS

1.1 Descripción del método:

El método de filtración de membrana consiste en hacer pasar aire a través de un filtro de membrana del lugar donde se desea tomar la muestra, usando una bomba de vació para efectuar la filtración.

El tamaño de la membrana a usar dependerá de la clase de cuarto donde se tomará la muestra, para clase 100 se recomienda usar membrana de 0.45 µm o menores, ya que el criterio de aceptación es no más de 100 partículas de 0.5 micras por pie cúbico de aire.

El promedio de flujo de aire, se controla por medio de un orificio limitador o un contador de flujo de aire y el volumen total de aire que se examina se controla por el tiempo de prueba.

El filtro de membrana se examina al microscopio, utilizando un foco de iluminación de alta densidad para determinar el número de partículas de 5 micras y mayores recogidas en la muestra de aire.

1.2 Alternativas a la microscopia óptica.

El análisis de imagen o proyección microscópica pueden reemplazar a la microscopía óptica descrita para medir muestras y su conteo, con la condición que la exactitud y fiabilidad sea igual o mejores que las del método de microscopía óptica.

1.3 Procedimiento para los puntos de monitoreo.

Hay dos procedimientos para este método.

a) Monitor aerosol.
b) Soporte de filtro abierto.

1.3.1 Equipo utilizado para ambos métodos:

1.3.1.1 Microscopio binocular en combinación de objetivo-ocular para 100 x 250 ampliaciones.

* Estas combinaciones se escogen de manera que la mínima, última división de la retícula a la más ampliada sea menor o igual a 9 micras.

* El objetivo mencionado deberá tener una abertura como mínimo de 0.25.

* Escala micrométrica ocular. La escala lineal de 5 a 10 milímetros con 100 divisiones dependiendo de las combinaciones de objetivo ocular o pieza de visión micrométrica con escala movible.

* Micrómetro de nivel. Con un estándar de 0.01 a 0.1 milímetros por escala de división.

* Iluminador de microscopio externo.

* Bomba de vacío, capaz de mantener 5000 Torr de vacío, bombeando un promedio de como mínimo 1 pie cúbico por minuto.

* Fluido de enjuagado, agua purificada prefiltrada de 0.45 a 1.2 micras.

* Tenazas planas de extremos sin dientes.

1.3.1.2 Equipo para el método de monitor aerosol:

* Monitor aerosol; oscuro 0.8 µm de talla de poro medio con parrilla estampada.

* Adaptador aerosol.

1.3.1.3 Equipo para el método de sostenedor de filtro abierto.

* Soporte de filtro; aerosol, tipo abierto.

* Filtro de membrana, oscuro 0.8 micras o talla de poro menor con parrilla estampada.

* Filtro de membrana blanca para evaluar partículas oscuras de 0.8 micras o talla de poro menor con parrilla estampada.

1.3.1.4 Equipo opcional.

* Analizador de imagen.

* Microscopio de proyección y pantalla.

1.4 Preparación del equipo para ambos métodos.

Toda preparación de equipo deberá realizarse dentro de una zona limpia que tenga una clase de pureza de partículas igual o menor que aquella de la zona limpia que vaya a ser monitoreada.

Todo equipo deberá mantenerse en la pureza máxima y deberá guardarse con tapas protectoras, u otros aparatos bien cerrados cuando no estén en servicio, en un lugar que tenga clase de pureza de partículas igual o menor que la clase más baja, de pureza donde dicho equipo realiza operación de toma de muestras.

El personal que lleve a cabo las operaciones de toma de muestras, de medición y conteo deberá estar equipado con prendas de acuerdo con la clase de pureza de partículas de la zona limpia que vaya a ser monitoreada.

Enjuagar cuidadosamente con agua purificada todas las superficies internas de los soportes de diapositivas Petri o placas Petri usadas para sostener las membranas expuestas para su conteo.

Enjuagar mediante sistema de cascada los soportes de membrana. Después de enjuagar, dejar la tapa abierta en una zona limpia de flujo de aire no direccional (turbulento) hasta que las superficies interiores estén secas.

1.5 Preparación para el método de monitor aerosol.

Establecer un historial del filtro a utilizar, de la forma siguiente. El personal que utilizará el monitor aerosol deberá indicar el historial del conteo promedio de partículas en el tipo de filtros a utilizar para dicho equipo (en las gamas de tamaño de partículas probados) se comparará el resultado obtenido del promedio de un 5% de los filtros del lote que se tengan con los resultados obtenidos por el fabricante de los filtros. Si la comparación de los resultados promedio determinada es igual o menor a lo indicado por el fabricante, usar lo establecido por el fabricante como punto de referencia (blanco) como historial para todos los filtros del lote.

Si los resultados obtenidos es superior a lo que indica el fabricante o el fabricante de los filtros no tiene dichos resultados, se establecerá el resultado obtenido como historial para cada filtro utilizado.

El conteo previo (hecho por el fabricante) para cada filtro se determina siguiendo los procedimientos microscópicos.

Después que el conteo previo se ha establecido, enfundar los aerosoles en un lugar libre de partículas o colocarlos dentro de los equipos en un lugar libre de partículas o colocarlos dentro de los equipos específicos de toma de muestras y transportarla al sitio donde se vaya a efectuar el muestreo (monitoreo).

Excepto para los propósitos del conteo de antecedentes, los monitores de aerosol deberán abrirse solamente cuando esté en el lugar que se vaya a efectuar la toma de muestras o conteos.

1.6 Preparación para el método de soporte de filtro abierto.

Desarmar el soporte del filtro y lavarlo en solución de jabón y agua. Después de lavar, enjuagar y almacenar en zona limpia, de flujo de aire no direccional (turbulento), hasta que esté seco. (No secar frotando).

Después que el soporte del filtro esté del todo seco, montar un filtro de membrana en dicho soporte, con la parrilla expuesta.

Después de montarlo, invertir el soporte del filtro, ajustar y cuidadosamente hacer resbalar agua purificada sobre la zona de superficie del filtro y las piezas expuestas del soporte de filtro usando acción de cascada de enjuague empezando por arriba y progresivamente hacia abajo de la caja del filtro. Colocar en una zona limpia de flujo de aire no direccional y dejarlo secar.

Establecer una cuenta de antecedentes (historial) para cada filtro de membrana a utilizar.

Después que las superficies interiores de los soportes de almacenamiento de los filtros estén secos, aplicar unos pequeños trozos de celofán, de doble cara o grasa, en la superficie del fondo.

Después que el soporte del filtro y la membrana estén limpios y secos, guardarlos en un contenedor libre de partículas.

Transportar el soporte ya con el filtro de membrana al sitio previsto para efectuar toma de muestras.

No se deberá exponer la superficie del filtro hasta que el aparato esté acoplado y listo para toma de muestras.

1.7 Toma de muestras

1.7.1 Orientación y flujo en toma de muestras:

Para un flujo de aire no unidireccional (turbulento) en áreas asépticas o cuartos limpios, el monitor aerosol o soporte del filtro deberá ser orientado hacia la salida de aire. Para áreas asépticas con flujo de aire unidireccional, orientar el monitor aerosol o soporte del filtro de forma que la apertura este dirigida hacia la salida del aire. Para flujo de aire no unidireccional el flujo de aire en el filtro deberá ajustarse para ser de 0.25 pies cúbicos por minuto para un filtro de 25 mm. y 1 pie cúbico por minuto para un filtro de 47 mm.

El volumen mínimo de muestras deberá ser de 10 pies cúbicos para la clase 1,000 y un pie cúbico para la clase 10,000 y mayores.

La altura de la toma de muestras deberá ser a la altura de la zona de trabajo y en sitios de pasillos a 1.05 metros.

1.8 Toma de muestras por el método de monitor aerosol.

En el lugar donde se van a tomar las muestras, sujetar el monitor aerosol al adaptador y éste a la bomba de vació y tener orientado el orificio limitador, o el contador de flujo. Aislar la bomba de vacío de escape de la zona en la que se esta realizando el muestreo, ya que puede ser una fuente de contaminación aerotransportada externa.

Ajustar el contador de flujo si se usa para promedio de flujo a la presión de vacío en funcionamiento donde se use.

Conectar un programador de tiempo a la alimentación de fuerza de la bomba de vacío.

Quitar la válvula del fondo del monitor aerosol y sujetar al extremo libre del adaptador aerosol, situar el monitor aerosol como se requiera, levantar con una palanca la parte superior del monitor aerosol y guardarla en un sitio limpio.

Abrir la bomba, ajustar el contador de flujo y hacer funcionar durante un período de tiempo en el cual proporcionará la muestra requerida, promedio escogido del promedio de flujo.

Cuando el tiempo de toma de muestra haya transcurrido, soltar el vacío, volver a colocar la parte de arriba del aerosol, quitar el aerosol monitor del adaptador. La válvula del fondo no hay que volverla a emplear. Identificar el aerosol monitor con una etiqueta de identificación de muestra.

Transportar el aerosol monitor a una zona para su conteo, la cual debera ser una zona limpia de la clase de pureza de partículas, como mínimo igual a la zona de pureza de la muestra.

1.9 Toma de muestras por el método de soporte de filtro abierto.

Se coloca el soporte de filtro en posición en la zona donde se van a tomar muestras.

Con la ayuda de un tubo se conecta el soporte del filtro con la bomba de vacío el cual incluye un orificio limitador o un contador de flujo; el aire al inicio de funcionar es expulsado fuera de la zona o filtrado para evitar la contaminación de dicha zona.

Ajustar el contador de flujo, si se usa para buscar promedio de flujo a la presión de vacío en funcionamiento.

Quitar la tapa protectora del soporte del filtro de membrana y abrir la válvula de la bomba de vacío. Poner en marcha la bomba, ajustar el contador de flujo y hacer funcionar durante un tiempo en el que proporcione la muestra requerida al promedio de flujo escogido.

Al acabar la toma de muestras, cerrar la válvula de la bomba de vacío y cuidadosamente recubrir el soporte de filtro con una tapa pre-limpia.

Guardar el soporte del filtro en un cuarto, el cual deberá ser una zona limpia como mínimo igual a la de la zona de pureza en que se toman las muestras.

2.0 Calibración del microscopio

Colocar la plataforma del micrómetro en la plataforma mecánica, enfocar y ajustar la luz para tener una iluminación uniforme y plena del campo enfocado.

Verificar que la combinación del punto de observación y el objetivo, estén situados para proporcionar una amplificación total igual a 100 x ó 250 x tal como se requiera.

Asegurarse que el microscopio tenga el foco adecuado para enfocar cada punto de visión y conseguir una nítida imagen del micrómetro.

Si se usa un analizador de imagen o microscopio de proyección realizar un calibrado similar.

Usando la longitud total de la escala retícula-ocular, registrar el número de divisiones del micrómetro que cubre la retícula en el punto de visión.

a) Calcular el calibrado del micrómetro ocular para una ampliación determinada por la fórmula

División en micras escala ocular = Número de divisiones en nivel de micras x tamaño de divisiones de micras de un nivel / número divisiones de punto de visión.

Ejemplo:

A 100 x: 100 divisiones de punto de visión igual a 100 divisiones de nivel. Cada uno de 5.0 micras de longitud.

A 100 micras / división de punto de visión = (100 divisiones) x (5.0 micras)
100 divisiones = 5.0 micras

b) Calcular el número de divisiones lineales que se requieran para medir cada gama.

Ejemplo:

A 100 x = cada división de punto de visión igual a 5 micras así de 16-a-20 gama de micra se examinarán de 3 a 4 divisiones.

NOTA: Si el microscopio está equipado con un acoplamiento zoom, éste se puede emplear para ajustar el calibrado al más próximo número entero (x micras / división en vez de x.4 micras /división) con la condición que el ajuste se anote en los cálculos.

3.0 Conteo microscópico del tamaño de partícula

En la zona de pureza, donde se encuentren y midan el tamaño de partículas sobre filtros de membrana, quitar el filtro de membrana del monitor aerosol o el soporte abierto de filtro con unos fórceps planos sin dientes.

Colocar el filtro de membrana, el laso para arriba, en una caja Petri previamente limpia permitiendo que el filtro se adhiera a la superficie de la caja Petri. Sellar la caja Petri para evitar contaminación del filtro utilizado en las muestras.

El microscopio deberá estar limpio, para no añadir contaminación a la muestra. Colocar cuidadosamente la caja Petri en la plataforma del microscopio y ajustar el ángulo y foco de la luz para proporcionar una óptima definición de las partículas en la ampliación usada para el conteo. Usar un ángulo oblicuo de iluminación de 10 a 20 grados para que arroje una sombra de la partícula del filtro de fondo.

Seleccionar un campo que no haya más de 50 partículas mayores de 5 micras en el campo.

Calcular el número de partículas en la gama de mayores de 5 micras por encima de la zona efectiva de filtrado, explorando una unidad de zona del campo seleccionado. Si el número total de partículas en esta gama, es mayor, tiene aplicación el procedimiento del índice (a).

En la exploración de partículas, mover la plataforma de forma que las partículas a contar, pasen debajo de la escala ocular. Sólo la máxima dimensión de la partícula se considera como significativa.

Al usar un contador de concordancia manual, éstos registran todas las partículas en el campo seleccionado que sean iguales o excedan la dimensión como se indica por la escala del micrómetro ocular. Registrar el número de partículas contadas en cada campo a fin de establecer uniformidad de distribución y tener un registro de campos contados.

3.1 Contado estadístico de partículas.

Cuando un número calculado de partículas sobre la zona efectiva de filtrado excede de 500, el método lleva consigo la selección de una zona leída para cuenta estadística, contando todas las partículas en la zona leída y entonces similarmente contar todas las partículas de la superficie del filtro, estadística se requiere que alcance:

de donde f= número de cuadros o zonas leídas y H = número total de partículas contadas en cada una de las zonas F.

Calcular el número total de partículas en el filtro como sigue

$$P = N + a/((n)(a))$$

de donde

P = número total de partículas de una gama de tamaño.
(Cuando se tiene un historial, restar este del valor P. Evaluar después del cálculo pero con anterioridad a la división por volumen de muestra).

N = número total de partículas contadas en una zona unidad.

n = número de zonas de unidad contadas.

a = zona de unidad en milímetros cuadrados.

A= zona de filtro efectiva en milímetros cuadrados.

3.1.2 Información

Se deberá expresar los resultados para cada zona de tamaño que sea de interés específico, incluyendo partículas de 5 micras, en partículas por pie cúbico de muestra dividiendo el número de partículas P por el volumen de muestra (V)

Partículas por pie cúbico = P / V

Los resultados finales se expresan en partículas por pie cúbico de aire del que se ha hecho la muestra de 5 micras y mayores. (8)(17)(19)(35)(36)

CONTADORES OPTICOS DE PARTICULAS

1.0 Aplicación

Los contadores ópticos de partículas proporcionan información en concentración de partículas aerotransportadas y distribución de tamaño en una base de casi-tiempo-real. Este capitulo, describe métodos para funcionamiento, uso y comprobación de contadores ópticos de partículas usados para satisfacer las necesidades del "federal estándar 209E" (1). Se dan pautas para poder ayudar en la obtención de procedimientos patrón para monitoreo de partículas para poder definir la pureza de aire.

2.0 Sumario del método

2.1 Calibración

La calibración de contadores ópticos de partículas se realiza con partículas isotrópicas de índice refractario (tamaño específico).

La calibración secundaria se puede realizar con partículas atmosféricas para correlación con un contador de partículas de referencia. Además, se deberá asegurar un funcionamiento estable con un tipo "estándar" contra referencias internas incorporadas en el contador.

2.2 Funcionamiento

El aire que se ha de clasificar, se le hacen muestras en promedio de flujo conocido dado el punto o puntos de muestras previstos.

Las partículas contenidas en el aire que se ha verificado pasan a través de una zona sensorial del contador óptico de partículas y producen una señal, la cual se relaciona con el tamaño de partícula. Un circuito discriminador electrónico escoge y cuenta los pulsos en relación al tamaño de partícula y pone a la vista o imprime la cuenta de partículas en el volumen de muestra tomado.

2.3 Aparatos y documentación relacionada

2.3.1 Sistema de contabilización óptico de partículas

El sistema de contabilización óptico de partículas puede incluir un registrador o impresora; alternativamente, los datos pueden exportar a algún paquete para el procesado de los datos.

2.3.2 Sistema de flujo de aire para muestras

El sistema de flujo de aire, para muestras, consiste en un tubo de entrada, una cámara sensorial, un sistema de contador o control y un sistema de tubo de escape.

El sistema de tubo de escape puede consistir en una fuente de alimentación al vacío, instalada en el interior, o en un suministro al vacío externo con un elemento de control de fluido separado para el

contador óptico de partículas que se utilice. Si se utiliza una fuente de alimentación al vacio instalada en el interior y el contador óptico de partículas tiene que usarse donde el aire expedido pudiera afectar la cuenta de partículas que se miden u operaciones en la sala de pureza o zona de pureza, entonces el aire de escape deberá ser filtrado.

2.3.3 Sistema sensorial

El sistema sensorial del contador óptico de partículas se forma por la intersección del fluido de aire de muestra con un sensor de volumen acoplado, de tal dimensión que la probabilidad de estar presente en cualquier momento más de una partícula (el error de coincidencia) sea mayor del 5%.

La señal que se produce al paso de cada partícula a través del volumen sensorial se recibe y se procesa por el sistema electrónico en tiempo real. El instrumento esta diseñado para mantener su exactitud especificada a pesar de variaciones en el voltaje de la línea de funcionamiento y temperatura ambiental. Se deberán especificar los límites de temperatura y el voltaje de la línea de funcionamiento.

2.3.4 Sistema electrónico

El sistema electrónico incluye un analizador de pulso junto con un sistema para registrar el conteo de partículas en relación con el tamaño de partículas.

El analizador de pulso puede funcionar bien en uno o ambos de estos dos modos:

1) En respuesta a todas las partículas dentro de los límites de tamaño discretos.
2) En respuesta a todas las partículas mayores del límite de umbral de tamaño inferior al predeterminado.

La clasificación de información de pureza de aire sin embargo debería expresarse en términos del modo (índice 2). Las gamas de tamaño de partículas o límites pueden ser seleccionables o fijos.

Los circuitos de contado durante un intervalo de tiempo conocido pueden acumular información general por el analizador de pulso, en respuesta a los pasos de partículas. Se puede proveer la acumulación de cuenta de pulsos en una o más gamas de tamaño.

Para la determinación de clase de pureza de partículas, al circuito contador se le permite acumular información por un intervalo de tiempo predeterminado antes de informar. El tiempo de intervalo se selecciona para que rinda un volumen de muestra conocido a fin de que la concentración de partículas pueda calcularse con prontitud.

El sistema de registro indica el número de partículas o su concentración con respecto a la gama o límite de tamaño de partículas seleccionado.

Las cuentas se pueden registrar o poner a la vista en el contador óptico de partículas o puede ser exportados a algún programa de computo para ser procesados.

3.0 Calibración

El sistema de calibración interno secundario sirve para asegurar la estabilidad del contador de partículas, el cual si su uso es constante deberá hacerle por lo menos una vez al mes. La calibración primaria deberá ser hecha por una institución reconocida que pueda expedir un certificado de calibración reconocido por el CENAM "Centro Nacional de Metrología" la cual deberá ser una vez al año.

El sistema de calibrado interno secundario deberá ser capaz de corresponder con respecto al calibrado primario de acuerdo con el método IES-RP-CC-013-86-T "Equpment Calibration or Validation Procedures"(33). El sistema de calibración secundario se usa para comprobar la talla y estabilidad de cuenta del contador óptico de partículas y para proveer una referencia estable para cualquier ajuste de sensibilidad necesario del instrumento.

4.0 Documentación

Las instrucciones que deberán suministrarse con el instrumento, por parte del fabricante, incluyen:

a) Una breve descripción de los principios de funcionamiento del instrumento.

b) Descripción de los principales componentes.

c) Condiciones del medio filtrante (temperatura, humedad relativa y presión) y gama del voltaje de línea que se necesita para un funcionamiento estable.

d) Gamas de tamaño y concentración de partículas para una medida exacta (ajustada).

e) Procedimiento de mantenimiento e intervalo recomendado para la practica del mantenimiento.

f) Procedimiento de funcionamiento para contabilizar y medir partículas.

g) Procedimiento de calibración secundaria (donde sea aplicable).

h) Intervalos sugeridos para calibración primaria. La cual no deberá ser mayor a un año.

5.0 Medición de tamaño de partículas

El calibrado primario de la función de medición del tamaño de partículas del contador óptico de partículas es llevado a cabo registrando la repuesta del contador a un aerosol, controlado, isotrópico, homogéneo y monodisperso que contenga predominantemente partículas esféricas de tamaño conocido y un índice de refracción y ajustando el control de calibrado hasta que se obtenga la respuesta correcta a la medición de tamaños.

Por lo que la calibración secundaria interna se ajusta, si es necesario, para una respuesta correcta al aerosol de referencia.

6.0 Volumen de muestra de aire

El volumen de muestra de aire se calibra midiendo el promedio de flujo y la duración de toma de muestra.

6.1 Intervalo

Para evitar lecturas erróneas, el equipo no deberá efectuar una introducción de presión estática adicional al sistema de conteo ópticos de partículas. Toda medida de fluido deberá referirse a las condiciones de ambiente, de la temperatura y la presión, o tal como sea especificado de otra forma.

7.0 Configuración de toma de muestras

7.1 Localización de muestras

La situación de muestras *in-situ* y la orientación del tubo de entrada de muestra, se deberá establecer de acuerdo con lo establecido en el punto 5.0.

7.2 Altura para la toma de muestras

La altura para la toma, debe hacerse a la altura de trabajo y lo más cercano posible a la zona crítica; en pasillos la altura deberá ser de 1.05 metros.

7.3 Extensión del tubo o manguera utilizado para la toma de muestra

Cualquier extensión del tubo o manguera para la toma de muestra puede afectar los resultados.

Los efectos pueden ser de poca importancia para partículas en la gama de tamaños de aproximadamente de 0.1 a 1 micras para extensiones hasta aproximadamente de 10 metros. .

Mas allá de esta gama, extensiones del tubo o mangueras para la toma de muestra, se utilizará sólo si no hay otro método posible para el muestreo.

Las extensiones del tubo o mangueras para la toma de muestra, deberán ser configuradas para mantener el número Reynolds de flujo de muestra en la gama de 5.000 a 10.000 y el tiempo de toma de muestra por debajo los 5 segundos.

Donde se requiere información de partículas mayores de 3 micras de diámetro, no se deberá utilizar ningún tubo o manguera de una extensión mayor a los 3 metros.

7.4 Contador de partículas de aire expulsado

El contador de partículas deberá situarse y usarse de forma que el aire expulsado no contamine área aséptica o cuarto limpio. El aire expulsado deberá filtrarse a un nivel similar con el ambiente del área aséptica o cuarto limpio, o de otra forma expulsarlo fuera de la habitación.

7.5 Comprobación de cuenta cero

La ausencia de cuentas falsas se verifica mediante una comprobación de cuenta cero, como se describe en los siguientes párrafos:

Colocar un filtro de 0.22 micras en la entrada del tubo de muestreo del contador para evitar el paso de partículas mayores del tamaño de la más pequeña partícula que pueda contar el equipo.

Encender el contador.

Verificar que el equipo lea cuentas cero para partículas de 0.22 micras y mayores. Si se registran cuentas, permitir que el contador se autopurgue con el filtro en posición, volver a repetir la lectura para que se alcance el nivel cero de cuenta.

Para contadores capaces de detectar partículas inferiores a 0.22 micras, es posible de que no se consigan cuentas cero para las más pequeñas partículas detectables.

8.0 Informe

Se deberá registrar la gama(s) de tamaño de partículas, el volumen de aire que ha servido de muestra, el número de partículas y los puntos de muestreo.

Informar los datos del número de partículas en términos del número de partículas por pie cúbico de aire tomado por muestra. (36)(37)(38)(39)

CAPITULO VII

PLAN DE MONITOREO PARA LA MEDICION Y CUANTIFICACION DE PARTICULAS AEROTRANSPORTADAS

PLAN DE MONITOREO PARA LA MEDICION Y CUANTIFICACION DE PARTICULAS AEROTRANSPORTADAS

1.0 PUNTOS Y NUMEROS DE MUESTRAS A TOMAR

Para poder determinar los puntos de muestreo y el número de puntos de muestreo a tomar por sala limpia o zona limpia se deberán tomar los siguientes puntos:

1.1 Las clases de pureza de partículas aerotransportadas tal como se define en el capítulo II, se verificarán para sala limpia o zona limpia por medición de concentración de partículas aerotransportadas bajo las siguientes condiciones.

1.1.1 Una vez prueba especificada la clase de pureza de partículas aerotransportada de la sala o zona limpia se hará una prueba para verificar que el área aséptica o cuarto limpio cumple con la clase de pureza especificada una vez de haber hecho una limpieza exhaustiva, y en intervalos periódicos. La verificación de clase de pureza de aire se determinará por la medición de concentración de partículas bajo las condiciones de funcionamiento, aunque las condiciones de prueba inicial de la sala o zona limpia se deberán hacer "en reposo" y "en funcionamiento".

EL conteo de partículas se realizará usando cualquiera de los métodos especificados en el capítulo VI, para verificación de todas las clasificaciones de salas o zonas limpias.

1.2 En los sitios para toma de muestras y número, en flujo de aire unidireccional, la sala o zona limpia se identifica por un plano de entrada y salida perpendicular al flujo de aire. El plano de entrada estará inmediatamente en contracorriente de la actividad de trabajo en el área dentro de la sala o zona limpia; el número mínimo de sitios para toma de muestras requeridas para la clasificación de una sala o zona limpia, será la menor de:

a) El área del plano de entrada (en pies cuadrados)/25

b) El área del plano de entrada (en pies cuadrados) dividido por la raíz cuadrada de la designación de la clase de pureza de partículas aerotransportadas.

1.3 En los sitios para toma de muestras, en flujo de aire no unidireccional, el número de lugares para la toma de muestras se espaciará uniformemente en sentido horizontal y como se especifica, verticalmente de un extremo a otro de la zona limpia excepto cuando éste limitado por algún equipo dentro de la zona. El número mínimo de sitios para toma de muestras será igual al de pies cuadrados de área de planta (suelo) de la zona limpia, dividido por la raíz cuadrada de la designación de clase de pureza de las partículas.

Las medidas de concentración de partículas se tomará en los sitios especificados y donde el nivel de pureza sea especialmente crítico o donde se encuentren los niveles de concentración de partículas más altos, durante las pruebas de verificación. (24)(25)(36)(39)(40)

2.0 FRECUENCIA DEL MONITOREO

Un plan de monitoreo se establecerá basado en la clase de pureza de partículas aerotransportadas y el grado de control de pureza necesario para la actividad laboral o protección del producto.

El plan de monitoreo especificará frecuencias, condiciones de funcionamiento, el método de conteo de partículas, lugares, número y volumen de muestras y algún método para la interpretación de la información de muestras. (39)(40)

3.0 VOLUMEN DE LA MUESTRA Y TIEMPO DE DURACION PARA DE LA MUESTRA

Para el volumen de muestra se expone en la tabla siguiente una lista del volumen mínimo por muestra para sacar clases de pureza de partículas aerotransportadas y tamaños de partículas medidos:

TABLA II (39)

Volumen mínimo por muestra en pies cúbicos para clase de pureza de aire y tamaño de partícula medidas que se muestra

	Tamaño de partículas medido (micras)				
Clase	0.1	0.2	0.3	0.5	5.0
1	0.6	3.0	7.0	20.0	NA
10	0.1	0.3	0.7	2.0	NA
100	NA	0.1	0.1	0.2	NA
1,000	NA	NA	NA	0.1	3.0
10,000	NA	NA	NA	0.1	0.3
100,000	NA	NA	NA	0.1	0.3

(NA = No aplicable)

El tiempo adecuado para tomar cada muestra se calcula dividiendo el volumen de la muestra por el promedio de flujo de muestra. Un volumen mayor de muestra mejorará la precisión de las medidas de concentración disminuyendo la cantidad de variante entre muestras; no obstante, el volumen no debe ser tan grande ya que el tiempo para la toma de muestras sería impracticable.

Se informará de la concentración de partículas en términos de partículas por pie cubico de aire sin tener en consideración el tamaño del volumen de la muestra. (36)(39)(41)

CAPITULO VIII

ANALISIS ESTADISTICO

ANALISIS ESTADISTICO

1.0 Análisis Estadístico

La obtención y análisis de información de concentración de partículas para la verificación de una clase de pureza, se realizará de acuerdo con los siguientes requerimientos.

Este análisis estadístico trata sólo de los errores de azar (falta de previsión), no errores de otra naturaleza, tales como calibrado erróneo.

1.1 Criterios de aceptación

La sala limpia o zona limpia alcanzará los criterios de aceptación para una clase de pureza de partículas aerotransportadas si:

a) El promedio de concentraciones de partículas (tabla III siguiente) medida en cada sitio, cae dentro o por debajo de límite de clase.

TABLA III (39)

Límites de clase de partículas por pié cúbico de igual medida o mayores que tamaños de partículas de muestra (micras)

	Tamaño de partículas medido (micras)				
Clase	0.1	0.2	0.3	0.5	5.0
1	35	7.5	3	1	NA
10	350	75	30	10	NA
100	NA	750	300	100	NA
1,000	NA	NA	NA	1,000	7
10,000	NA	NA	NA	10,000	70
100,000	NA	NA	NA	100,000	700

(NA = No aplicable)

b) EL tipo medio de estos promedios cae dentro o por debajo del límite de clase con un límite del 95 % de confianza. El límite de confianza se basará en una distribución de estudio de un sólo extremo como sigue :

b1) La concentración del promedio de partículas (A) en un sitio es la suma del conteo de partículas muestra individual (C) dividida por el número de muestras tomadas en el sitio (N) como se muestra en la ecuación (1). Si sólo se toma una muestra la concentración promedio de partículas es la misma que la cuenta de partículas medidas

$$A = (C_1 + C_2 + \ldots\ldots + C_n) / N \qquad \rightarrow (1)$$

b2) La medida de los promedios (M) es la suma de los promedios individuales (A) dividida por el número de sitios (L) como se muestra en la ecuación (2).

Todos los sitios tienen la misma importancia, sin tener en cuenta el número de muestras tomadas.

$$M = (A_1 + A_2 + \ldots\ldots + A_L) / L \qquad \rightarrow (2)$$

b3) Desviación estándar

Esta desviación estándar (DE) de los promedios es la raíz cuadrada de la suma de cuadrados y la media de los promedios $(A_1 - M)^2$ dividido por el número de sitios (L) menos uno, como se muestra en la ecuación (3)

$$DE = (((A_1 - M)^2 + (A_2 - M)^2 + \ldots\ldots + (A_L - M)^2) / (L-1))^{1/2} \qquad \rightarrow (3)$$

b4) Error estándar

El error estándar (EE) de la media de los promedios (M) se determina dividiendo la desviación estándar (DE) por la raíz cuadrada del número de sitios, como se muestra en la ecuación (4)

$$EE = DE / (L)^{1/2} \qquad \rightarrow (4)$$

b5) Límite de Confianza Superior (LCS)

El límite de confianza superior 95 % de la media de los promedios se determina añadiendo a la media del correspondiente (LCS) (ver tabla LCS) veces el error estándar como se muestra en la ecuación (5)
(39)(40)(41)(42)

$$LCS = M + (\text{Factor LCS} \times DE) \qquad \rightarrow (5)$$

TABLA IV (39)

Factor LCS para 95 % del control del límite superior

N° de sitios	2	3	4	5 - 6	7 - 9	10 - 16	17 - 29	> 29
95 % factor LCS	6.3	2.9	2.4	2.1	1.9	1.8	1.7	1.65

CAPITULO IX

LIMITACIONES DE LOS METODOS DE CONTEO DE PARTICULAS

LIMITACIONES DE LOS METODOS DE CONTEO DE PARTICULAS

1.0 Contadores ópticos de partículas.

Los contadores ópticos de partículas con geometría desigual o diferentes principios de funcionamiento, pueden dar diferentes resultados si se utilizan para el monitoreo del mismo cuarto. Incluso instrumentos calibrados recientemente de diseño similar pueden mostrar diferencia en los resultados de medición tomando muestras del mismo aire. Se debe tener precaución cuando se compren contadores ópticos de partículas diferentes.

Los contadores de partículas no se usarán para evaluar concentraciones de partículas o tamaños mayores de los límites especificados por el fabricante, ya que puede saturarse el sistema de filtración, disminuyendo el volumen del aire monitoreado.

1.1 Limitaciones

Variación del tamaño de partículas de referencia usadas para calibrar el contador óptico de partículas; no obstante, las diferencias entre sistemas ópticos electrónicos y manejo de muestras entre los varios contadores ópticos de partículas, pueden contribuir a variaciones en los resultados de conteo. Se debe tener cuidado al comprar las partículas de referencia, verificado que el porcentaje de error entre las muestras no varíen de forma significativa en composición o forma de partículas del tamaño citado. Pueden también ocurrir variaciones entre instrumentos que usen sistemas sensoriales de partículas con diferentes parámetros.

Estos efectos deberán reconocerse y minimizarse usando estándar para el conteo, calibrado y funcionamiento.

La mayoría de las marcas de contadores ópticos de partículas la gama del tamaño de partículas que detectan van de 0.1 a 1.0 micra, por lo tanto, para hacer la calibración del contador hay que comprar partículas de referencia de tamaño similar al que detecta el equipo ejemplo: de 0.1, 0.3, 0.5, 0.9 y 1.0 micras para asegurar que cuando se calibre con cada una de estas partículas, el resultado del contador sea similar al tamaño de partículas utilizado.

2.0 Evaluación microscópica

Al medir una partícula por medio del microscopio, la dimensión lineal más larga será la que se mida, y al medir la misma partícula con un contador óptico dará el tamaño real de esta. Un factor importante es el error humano al hacer la evaluación microscópica.

2.1 Factores que afectan la precisión y exactitud.

La precisión y exactitud de este modo no pueden ser superiores a la suma total de las variables.

A fin de minimizar las variables atribuibles a un operador, se necesita un técnico microscopista con experiencia. Las variables debidas al equipo son reconocidas por un operador con experiencia

reduciendo así un posible error posterior. El operador deberá tener una experiencia básica adecuada en microscopía y las técnicas para determinar tamaño de partículas y su contabilización.

Para adiestramiento del personal en baja y media concentración de partículas, pueden prepararse sobre un filtro parrilla y conservarse en microdiapositivas como standard para este propósito.

La exactitud, para el punto de muestreo se puede incrementar aumentando el número de muestras tomadas y procesadas en aquel sitio.

La exactitud para hallar un punto de muestreo se puede incrementar aumentando el volumen de aire por muestra y aumentando el tiempo de toma de muestras. (41)(42)(43)(44)

En la actualidad un factor importante es el tiempo, ya que la productividad se mide en base a este, por lo que el realizar un conteo de partículas por medio de la evaluación microscópica el tiempo invertido para esta evaluación es muy grande comparándolo si se utilizara un contador óptico ya que este da las lecturas en un tiempo casi real.

CAPITULO X

DISCUSION

DISCUSION

El propósito de este trabajo es la realización de un análisis monográfico sobre los métodos y equipos a utilizar para medir y cuantificar el tamaño de partículas dentro de las áreas asépticas para poder determinar cual de los métodos que existen para el conteo de partículas es el mas específico, confiable y factible de realizar, con bajo costo, dentro de la industria farmacéutica.

Después de la revisión bibliográfica realizada se establecieron Procedimientos Estándares de Operación para el conteo de partículas en áreas asépticas y cuartos limpios, donde se especifica el plan de monitoreo y las acciones a tomar para poder realizar el conteo de partículas dentro de estas áreas, así como Procedimientos Estándares de Operación referentes a las condiciones ambientales con los que debe de cumplir un área aséptica y los cuartos limpios (presiones diferenciales, cambios por hora del aire, velocidad del aire en los flujos unidireccionales, integridad de filtros, acabados sanitarios, temperatura y humedad del aire), con estas pruebas se lograra obtener la clase de cuarto especificada y con el conteo de partículas se verificará.

Se describirán los puntos a tomar en consideración antes de realizar un conteo de partículas dentro de un área aséptica o cuarto limpio, así como los cuidados previos, durante y finales al realizar esta prueba, la interpretación de los resultados y la frecuencia de los muestreos. El conteo de partículas es la prueba final realizada antes del proceso de fabricación y llenado de productos estériles, por lo tanto que nos dará la pauta para decir si se puede utilizar el área o no.

Dentro de la industria farmacéutica donde se fabrican productos estériles ya sean inyectables u oftálmicos, las áreas de fabricación deben estar diseñadas de acuerdo a lo descrito en el capitulo IV de este trabajo. La clase de aire de estas áreas asépticas (áreas de llenado de los productos estériles), es de clase 100, ya que el proceso de llenado es considerado el mas critico porque tanto los materiales de empaque primario como el producto mismo esta expuesto al medio ambiente de éstas áreas.

Las áreas de fabricación en algunos casos no son consideradas como críticas por que este proceso pudiera ser no estéril, ya que las materias primas por lo general no son estériles antes de la fabricación del producto, exceptuando los polvos estériles (en viales) que se reconstituyen con agua calidad inyectable. Los productos con presentación en ampolleta son esterilizados por filtración (filtros de 0.22 micras) antes del llenado, una vez llenado el producto y selladas las ampolletas si el producto es estable a altas temperaturas puede llevarse a cabo una esterilización terminal.

Las áreas de fabricación, los cuartos adjuntos al área de llenado así como los cuartos de lavado de ampolletas o viales por lo general son clase 1000.

Antes de realizar una verificación de la clase de aire (conteo de partículas) de un área aséptica o cuarto limpio, se debe de tener bien definido que clase de cuarto debe de ser, los criterios más comunes para su asignación son:

- Son consideradas como críticas si el material de empaque primario o el producto ya estériles o despirogenados están en contacto con el medio ambiente del área, por lo tanto deben ser clase 100 "no más de 100 partículas de 0.5 micras o mayores".

- Si el material de empaque primario o el producto aun no están estériles, pero se encuentran en un área previa a ser esterilizados o despirogenados y están en contacto con el medio ambiente del cuarto, deben ser clase 1000 "no más de 1000 partículas de 0.5 micras o mayores".

- Los cuartos donde es desempacado el material de empaque secundario, esclusas de cambio, cuartos de revisión del producto ya envasado, cuartos de etiquetado del producto, son clase 10,000 "no más de 10,000 partículas de 0.5 micras o mayores"

Los cuartos de clase 100 en los puntos críticos de éstas áreas como lo son el punto de llenado de las ampolletas o viales, el lugar donde se colocan las ampolletas o viales previos a ser llenados y el lugar donde se colocan los tapones de hule utilizados en los viales y los casquillos después de ser esterilizados, deben estar protegidos por un flujo de aire unidireccional, ya sea vertical u horizontal, previamente filtrado por filtros tipo HEPA, con este tipo de flujo de aire no existen turbulencias por lo tanto el número de partículas en suspensión es mínima o nula.

También se recomienda que las esclusas de cambio para ingresar al área aséptica, cuenten con flujo de aire unidireccional horizontal con dirección de la zona limpia a la zona sucia, ya que el personal ingresa a la esclusa de cambio por lo general de un pasillo clase 10,000 o superior, se despoja de la ropa solo quedando con ropa interior, posterior mente cruza una banca hacia la zona limpia de la esclusa donde se viste con el uniforme para clase de cuarto 100, he ingresa al área aséptica. Por lo que este tipo de flujo protege al área aséptica de la entrada de partículas.

Teniendo ya el tipo de clase de cuartos identificados, y sabiendo que el área cuenta ya con todos los servicios y con acabados sanitarios, lista para funcionar, se deberán realizar ciertas pruebas y verificaciones antes de iniciar el proceso de fabricación y llenado, las cuales mencionare y describiré a continuación de acuerdo a cual se debe de realizar primero.

1. - Acabado Sanitario.

Se deberá realizar una inspección visual de toda el área aséptica y cuarto adyacentes, los cuales deberán de cumplir con lo especificado en el capitulo IV puntos 1 al 3.

2. - Prueba de integridad de los filtros.

La prueba de integridad de los filtros HEPA, también conocida como prueba de DOP, consiste en verificar que los filtros HEPA de toda el área de producción no están rotos o perforados, ya que durante la transportación de estos, su almacenaje y su instalación, pudieron sufrir algún daño físico rompiéndose el medio filtrante o el sello del marco del filtro, por lo que su capacidad de filtración se vería afectada.

Esta prueba se realiza de la siguiente manera:

Se utiliza un aceite llamado DOP, el cual tiene la característica de formar una nube de micro partículas al hacerlo burbujear con aire comprimido a una presión de 4 PSI, dicho generador de

partículas se coloca en la UMA "Unidad Manejadora de Aire" la cual inyecta el aire mediante ductos al cuarto, con un fotómetro se verifica la concentración de esta nube de partículas antes de pasar por el filtro, la cual nos serviría como calibración (ajustándolo al 100 %), posteriormente se ajusta el fotómetro para que nos detecte una concentración de partículas mayor a 0.0001 ya que los filtros HEPA tienen una eficiencia de filtración del 99.999 %; con una boquilla conectada al fotómetro se hace un barrido tanto al medio filtrante como al marco del filtro, si la integridad del medio filtrante o del sello del marco del filtro estuviese con un mínimo daño el porcentaje de la nube de aceite detectado seria mayor a lo especificado emitiendo una señal sonora lo cual nos facilitaría identificar el punto exacto en donde esta el daño, este se puede sellar utilizando silicon transparente, si el sello se realiza en el medio filtrante este no deberá exceder mas del 5 % del total de la superficie, si es mayor se deberá cambiar el filtro por uno nuevo realizando la misma prueba, si el sello se realiza en el marco del filtro no existe alguna especificación.

Esta prueba se realizará a cada uno de los filtros, con lo que se asegurará la eficiencia del filtrado. Uno de los cuidados principales para su realización es que el aceite DOP es cancerígeno, por lo que si se utiliza se deberán tomar los cuidados necesarios, existen otros tipos de aceites no cancerígenos con las mismas cualidades fisicoquímicas como lo es el Shell Ondina. Otro factor importante es el tiempo de la realización de la prueba la cual tiene que ser lo más rápida posible ya que independientemente del aceite utilizado este se adhiere al medio filtrante y no hay forma de eliminarlo, lo que reduce la superficie filtrante, por lo que tampoco se recomienda que se efectúe de forma rutinaria. Esta prueba solo se deberá realizar cuando haya existido algún tipo de arreglos en el área que se sospeche que pudiera afectar al medio filtrante o cuando de manera visual se observe daño en la superficie del medio filtrante.

Una prueba que puede a ayudar a determinar la existencia de un daño en el medio filtrante, es haciendo un conteo de partículas directo en el filtro a una distancia aproximada de 5 cm. Con esta prueba verificamos si existe una perforación en el filtro o no ya que si el filtro estuviese dañado obtendríamos partículas de un tamaño mayor a la eficiencia del filtro, por lo tanto se procederá a realizar la prueba de la verificación de la integridad a los filtros en los que presentaron algún daño físico. Esta prueba secundaría se puede hacer de forma rutinaria, sin afectar al medio filtrante.

3. - Verificación del flujo de aire unidireccional ya sea vertical u horizontal.

Esta prueba consiste en verificar la existencia de flujo de aire unidireccional en los lugares en los que por diseño del área aséptica y cuartos adyacentes exista. El flujo de aire unidireccional puede estar protegido por cortinas de plástico transparente antiestáticos o una cabina de plástico antiestático. En gran parte de la bibliografía consultada para esta tesis marcan como parámetros que la velocidad del aire en un flujo unidireccional vertical deberá ser de 0.30 m/s ± 10 % y para flujo unidireccional horizontal deberá ser de 0.45 m/s ± 10 %, pero en ninguno de los casos menciona la distancia de los filtros a la extracción del aire, lo que hace que al ajustar dicha velocidad del aire en los flujos no se obtenga el flujo unidireccional.

a) Si la distancia de los filtros a la extracción es muy grande, la velocidad de aire marcada para flujo unidireccional no es suficiente para mantener un flujo continuo, lo que hace que antes de llegar a la extracción se forme turbulencia, lo que implica aumentar la velocidad del aire y en algunos casos esta será mayor a lo permitido.

b) Si la distancia de los filtros a la extracción es corta, la velocidad de aire marcada para flujos unidireccionales provocara que al chocar con cualquier objeto (equipo de llenado, etc.) que se encuentre entre los filtros y la extracción, exista turbulencia, lo que implica disminuir la velocidad del aire y en algunos casos será menor a lo permitido.

La importancia principal es que exista una cortina de aire y que esta al chocar con cualquier objeto que se encuentre entre el filtro y la extracción lo rodee sin que se formen turbulencias, por lo que las velocidades marcadas para los flujos de aire unidireccional solo podrán ser de referencia siempre y cuando se cumpla su función.

La manera de verificar la existencia del flujo de aire unidireccional consiste en utilizar un equipo generador de humo al cual se le pueda instalar una extensión (una manguera con un tubo del tamaño del largo del filtro con perforaciones) colocándola cerca del filtro, cuidando de no dañarlo, al generar el humo se podrá verificar el flujo de este, observando si cumple o no con la finalidad del flujo de aire unidireccional, de esta forma se podrán ajustar la velocidad del aire hasta obtenerlo. Durante la prueba se recomienda filmar el flujo que tiene el humo por cada uno de los filtros de la cabina de aire de flujo unidireccional, y al termino de la prueba una vez que ha sido satisfactoria, se procederá a anotar la velocidad del aire de cada uno de los filtros que forman la cabina de aire unidireccional.

Esta prueba solo es necesaria realizar solo cuando exista un cambio en el diseño de la misma o se coloque un objeto diferente o se cambio su posición de dicho objeto que se encuentre entre los filtros y la extracción cuando se llevó a cabo primera prueba de la existencia de flujo de aire unidireccional. No es necesario tenerla como prueba rutinaria ya que solo con la verificación de la velocidad del aire en estos filtros si se mantiene contante se mantendrá el flujo de aire unidireccional, la verificación de velocidad del aire se puede tener de forma rutinaria.

4. - Cambios del aire por hora.

Para los cambios del aire por hora nos marcan como especificación, no menos de 20 cambios de aire por hora por cuarto. Para poder obtener la velocidad necesaria que deberá tener el aire por cada filtro, se deberá calcular el volumen del área aséptica o del cuarto limpio, cuando en las áreas asépticas exista la combinación de filtros sin flujo de aire unidireccional con una cabina de aire unidireccional, al volumen total del área aséptica o cuarto limpio se le deberá restar el volumen del flujo de aire unidireccional. Se deberá calcular el área de filtración de cada uno de los filtros para poder obtener la velocidad necesaria, y así cumplir con la especificación = ó > de 20 cambios de aire por hora. Esta verificación se podrá hacer con la ayuda de un anemómetro. La verificación del aire se puede hacer de forma rutinaria.

Una vez ajustada la velocidad del aire para la obtención de los cambios del aire por hora en cada uno de las áreas asépticas o cuartos limpios pueden ser modificados siempre y cuando no se cumpla con los parámetros de presiones diferenciales, que es la siguiente verificación.

Calculo para la obtención de los cambios de aire por hora.

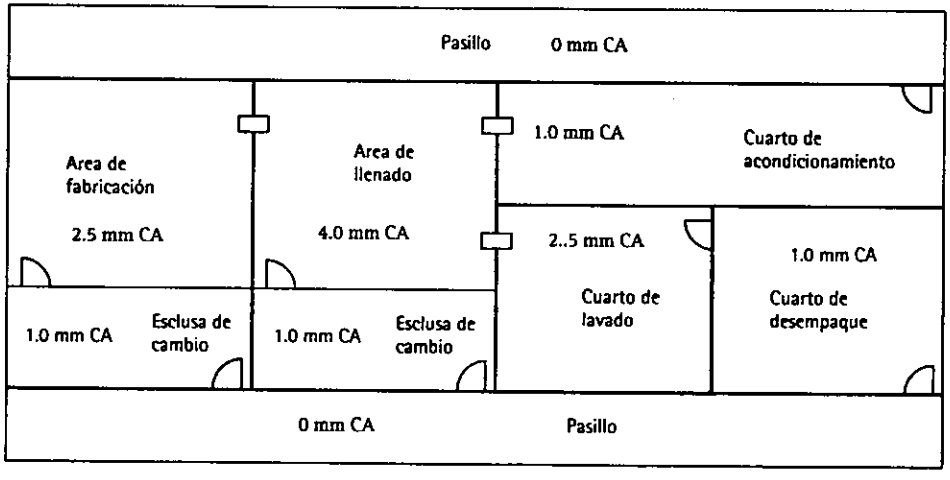
(Velocidad del aire m/s) x (área del filtro m^2) x (3600 s) = Flujo del aire por filtro

Cambios de aire por hora = (la suma de todos los flujos del aire por filtro del cuarto) / (volumen del cuarto)

5. - Presiones diferenciales entre el área aséptica y cuartos adyacentes.

La presión diferencial del área aséptica con respecto a los cuartos adyacentes deberá ser positiva, lo que se le conoce como flujo de aire en forma de cascada esto quiere decir que el aire deberá fluir a través de las puertas o túneles de conexión asía los cuartos menos críticos. La presión del área aséptica deberá ser igual o mayor a 1.5 mm CA (milímetros de columna de agua) con respecto a los cuartos adyacentes, y entre cuartos no críticos deberá ser igual o mayor a 1 mm CA.
Ejemplo:

Diagrama 1



La presión indicada en los pasillos esta marcada como 0 mm CA (milímetros de Columna de Agua) ya que puede haber o no una presión diferencial con respecto al exterior (medio ambiente), lo recomendable es que exista mayor presión en los pasillos que tienen comunicación con el exterior para evitar que aire contaminado del exterior penetre a estos.

Otra variable es la presión diferencial de las esclusas de cambio con respecto a los pasillos, ya que dependerá del tipo de producto a fabricar; por ejemplo: si en dicha área solo se va a fabricar soluciones inyectables o soluciones oftálmicas, la presión diferencial pueden ser como en el diagrama 1. Pero si el producto que se va a fabricar es en polvo, la presión diferencial entre las esclusas de cambio con respecto a los pasillos deberá ser menor, ya que de esta forma se evitará que el polvo generado durante el llenado de viales pueda salir a los pasillos provocado contaminación cruzada.

Si la presión diferencial es menor a lo establecido entre cuartos esta se podrá ajustar aumentando o disminuyendo la velocidad de los filtros y/o aumentado o disminuyendo la velocidad de extracción, para presurizar o despresurizar los cuartos. La velocidad del aire en los filtros se

recomienda no bajarla, ya que se desajustarían los cambios de aire por hora, en este caso se deberá ajustar la presión diferencial moviendo la velocidad de extracción del aire. Si la velocidad del aire en los filtros se modifica (aumentando la velocidad) y con esto se cumplen las presiones diferenciales especificadas, la velocidad del aire ajustada se deberá de registrar, y dicha velocidad será con la que deberá cumplir cuando sea verificada, volviendo a calcular los cambios de aire por hora existentes en cada cuarto después de este ajuste.

7.0 Conteo de Partículas.

Todas las pruebas anteriores descritas, una vez que cumplen con lo establecido en cada una de ellas, nos van a dar las condiciones establecidas en el diseño de nuestra área de producción. Con la prueba del conteo de partículas solo nos servirá para verificar que el medio ambiente es adecuado para la fabricación de productos estériles y que cumple con lo establecido en el diseño de nuestra área.

Esta prueba solo se deberá de realizar una vez que se ha hecho una limpieza exhaustiva en cada uno de nuestros cuartos del área de producción, de lo contrario tendremos un conteo de partículas erróneo.

Los sitios para la toma de muestra serán conforme a lo establecido en el capitulo VII, pero no hay que olvidar que este solo nos da el número de sitios para la toma de muestras, siendo el número de sitios mínimo aceptable de toma de muestras.

Se recomienda realizar un análisis del flujo tanto del material como del personal, y en un plano del área a escala que contenga los equipo y mobiliario existente, marcar con rojo los puntos críticos los cuales serán aquellos sitios donde los envases primarios como el producto está expuestos al medio ambiente del área.

Una vez identificados los puntos críticos estos serán contemplados dentro del numero de sitios para la toma de muestras si es que los cuartos son chicos, o bien aparte de estos.

La primera prueba se deberá de realizar cuando se tenga en plano a escala los sitios críticos donde se monitoreara y los demás sitios podrán tomarse al azar. Una vez realizado el monitoreo se analizarán los datos, los cuales deberán ser satisfactorios.

Las precauciones dentro del área antes de realizar el monitoreo son:

1. - Que el equipo se encuentre limpio, libre de polvo, por lo que antes de introducirlo a los cuartos se deberá de limpiar con alcohol isopropilico.

2. - Al colocar el equipo dentro del área o cuarto se deberá de esperar el tiempo suficiente, dependiendo de los cambios de aire por hora, para que el medio ambiente dentro del área o cuarto se encuentre limpio, ya que al meter el equipo y la colocación de la(s) manguera(s) y tripie(s) se generan partículas lo cual no sería representativo del área.

3. - Los movimientos dentro del área deberán ser lo mas lento posible.

4. - Antes de iniciar el monitoreo se deberá dejar que el equipo se purgué, ya que puede dar un conteo de partículas falso.

5. - Por cada uno de los puntos a monitorear se deberá hacerse por triplicado, esperando entre toma y toma como mínimo un minuto. Las tres lecturas deberán ser similares.

Esta primera evaluación de las condiciones del aire dentro de nuestra área de producción, nos dirá si todas las pruebas y ajustes realizados previamente, son satisfactorias eliminado la manipulación de los resultados.

La prueba de conteo de partículas se puede hacer de forma rutinaria, lo normal es hacerla cada 2 mese, siempre y cuando todos los ajustes realizados (acabados sanitarios, cambios de aire por hora, presiones diferenciales) sean satisfactorios. No hay que olvidar que se deberá de realizar la prueba de conteo de partículas después de haber realizado una limpieza exhaustivas y antes de iniciar la fabricación del producto en los mismos sitios críticos y los demás puntos de monitoreo podrán ser los mismos o diferentes.

Se recomienda realizar un conteo de partículas simulando el movimiento que se tendría tanto de equipos como de personal dentro de las áreas críticas (cuartos de clase 100). Este tipo de prueba ayudará para corregir los movimientos del personal que labora dentro del área ya que si en esta prueba de simulación los resultados del conteo de partículas son altos, la fuente de partículas no es por parte de las instalaciones del área, sino de una fuente externa como lo son en la mayoría de los casos las personas.

Junto con esta prueba lo que ayuda mucho es el filmarlas, ya que se pueden visualizar mejor los errores y los movimientos que pudieron provocar turbulencia del aire levantando o generando partículas, tales como el mover una cortina del flujo de aire unidireccional, el estornudar, el hablar, rascarse, etc.

Una vez identificados las fuentes de generación de partículas, se repetirá la prueba, en la mayoría de los casos los datos del conteo de partículas pueden ser superiores a los obtenidos con el área sin personal, pero dentro de la clase 100 del área aséptica.

En la actualidad existen equipos que se pueden instalarse en los puntos identificados como críticos, teniendo un monitoreo continuo durante todo el proceso de fabricación y llenado de productos estériles teniendo un sistema de alarma, el cual se activará cuando la clase de cuarto se salga de especificaciones, con lo que se podrá retirar y eliminar el producto o empaque primario que estuvieron expuesto en ese tiempo. Dicho sistema no se puede utilizar en el llenado de polvos, por la naturaleza misma del producto.

Cualquiera de los equipos mencionados en el capitulo VI, pueden ser utilizados para la medición y cuantificación de partículas, pero los mejores resultados se obtienen utilizando un contador óptico de partículas.

Como se ha visto en este trabajo, la importancia de tener un área estrictamente controlada para la fabricación de medicamentos para usos parenteral y oftálmico es muy importante, por lo que los

criterios de aceptación de las condiciones estructurales y ambientales para la obtención de productos libres de partículas y estériles han ido aumentando.

La tendencia de los laboratorios farmacéuticos que elaboran este tipo de medicamentos hoy en día tienden a sufrido muchas modificaciones, ya que las instalaciones deben de cumplir con las especificaciones mencionadas anteriormente; Desafortunadamente, se siguen descubriendo factores que influyen en la contaminación por partículas, siendo el principal factor de contaminación el mismo personal que labora dentro de estas áreas, por lo que las máquinas de diseño moderno para la fabricación y llenado de este tipo de productos tienden a ser completamente automáticas, eliminando con ésto el ingreso del personal dentro de estas áreas de trabajo, pudiendo manejar los equipos desde una estación fuera del área tanto de fabricación como de llenado.

Basándose en la documentación revisada, se estableció un plan inicial para el monitoreo de la clase de aire dentro de las áreas asépticas, con la experiencia recopilada desde el inicio de este trabajo, actualmente se ha establecido un sistema de control adecuado, para el mantenimiento de las condiciones ambientales y estructurales de las áreas asépticas, minimizando el riesgo de la contaminación por partículas, con esto se obtuvieron mejoras secundarias con un alto impacto dentro de la empresa siendo la mas sobresalientes, la reducción de los productos parenterales y oftálmicos rechazados por partículas.

CAPITULO XI

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

El objetivo general "Realizar un análisis monográfico sobre métodos y equipos a utilizar para medir y cuantificar el tamaño de partículas dentro de las áreas asépticas" no solo ayudó a la recopilación de toda la documentación de los métodos que existen para medir y cuantificar el tamaño de partículas dentro de las áreas asépticas, sino también el conocer todos los factores que provocan la contaminación por partículas, las condiciones ambientales y estructurales que debe de haber dentro del área de fabricación de productos parenterales y oftálmicos para prevenir la generación de partículas y su control.

Se encontraron dos métodos para poder realizar la verificación de la clase de pureza de aire dentro de las áreas de fabricación de productos parenterales y oftálmicos, los cuales son por Microscopia Optica y Contadores Opticos de Partículas. Basándose en el objetivo especifico "Determinar cual de los métodos encontrados (Microscopia Optica o Contadores Opticos de Partículas) es el mas confiable, especifico y factible de realizar, con bajo costo, dentro de la industria farmacéutica", se pudo establecer que los Contadores Opticos de Partículas cumplen con este objetivo.

El costo de la inversión para poder llevar a cabo cualquiera de los dos métodos no es un factor determinante ya que un contador óptico de partículas cuesta aproximadamente 20,000 dólares, con todos los accesorios para poder realizar un muestreo(el contador óptico, mangueras, tripies, tubo para toma de muestras), siendo similar al costo de un microscopio con lente, porta y cubre objetos con escala calibrados y un monitor.

Las ventajas más importantes que tiene el utilizar un método de conteo de partículas con un contador óptico con respecto al método de microscopia óptica son:

Los resultados se obtienen de tiempo casi real al realizarse la prueba, siendo estos confiables, ya que se evita el error humano.

Puede detectar partículas desde 0.1 micras hasta 1.0 micras, reportando cuantas partículas se encontraron de 0.1, 0.2, 0.3 hasta 1.0 micras.

El resultado es impreso por el equipo, evitando la manipulación de los datos.

Las tomas para el muestreo se pueden instalar de forma fija en los puntos críticos, y estos pueden ser monitoreados en cualquier momento o bien durante las 24 horas del día, ya que los contadores ópticos de partículas se pueden conectar a una computadora personal, visualizando los resultados en el tiempo casi real, Pudiendo tener un control de que cuarto monitorear, por cuanto tiempo y cuantas muestras tomar.

Los contadores ópticos de partículas nos permiten ajustar alarmas, ya sean audibles o visuales, para poder alertar al personal encargado del área cuando la clase de pureza de aire del cuarto se salga de especificaciones.

Cabe destacar que las principales ventajas que tiene el utilizar un contador óptico de partículas con respecto al método de microscopia óptica, es el tiempo que tarda en la obtención del resultado del muestreo, que es en tiempo casi real, comparado con el tiempo invertido si se utiliza el método de microscopia óptica, así como la precisión de los resultados obtenidos mediante el contador óptico de partículas, evitando el error humano, que es un factor importante al realizase la evaluación microscópica.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. - Ronald F. Tetzlaff. FDA Regulatory Inspections of Aseptic Processing Facilities. U.S. Food and Drug Administration, Atlanta, G.A, usa. 1990 pp 236 - 395

2. - Seiberling, D.A. 1987. Aseptic Pharmaceutical Manufactoring, edited by Olson W. P. And Groves M J. Buffalo Grove, IL: Interpharm Press, Inc. pp 28 – 52

3. - Farmacotecnía Teórica y Práctica. J. Helman (1858 – 1929).

4. - Testing of Nuclear Air Tratment, Systems, AS; N510-1989, (The American Society of Mechanical engineers.

5. - Proceedings of the 21 st DOE/NRC Nuclear Air Cleaning Conference, Held in San Diego, California August 13-16, 1990.

6. - USP Perspectives on Particles Contamination of Inyectables Products, Noviembre-Diciembre 1993.

7. - Ansel H. C., and Popovich N. G. 1990. Pharmaceutical Dosage Forms and drug delivery systems, , 5th de. Philadelphia: Lea and Febiger.

8. - Tendencias Modernas en el control de la contaminación del aire, (normas de emisión e inmisión principios para la colección de partículas y componentes gaseosos), 1988. C-E AKERLUND/Lerlesand, editado por Fläkt-México. S.A.

9. - FDA. 1987. Guidline on Sterile Drug Products procede by Aseptic Processing. Rockville, MD: Center for Drugs and Biologics.

10. - Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (219 – 227; 950 – 955) 5^{ed}.

11. - USP XXIII. 1994. The United States Pharmacopeia, pp 1913 –1819. Rockville, MD: The United States Pharmacopeia Convention, Inc.

12. - British Pharmacopeia 1 December 1993 pp 737 – 738

13. - Cattaneo, D.J. 1984. HVAC and the clean room. Pharmaceutical Engineering.

14. - Guía de practicas adecuadas de manufactura para cuartos limpios, Monografía Técnica No.1 1988 - 1989. México D.F.

15. - Lasberas J.M., Albancens A.L. 1991: Tecnología de la Organización Industrial: Volmen I, Cap. IV. 25-35, Segunda Edición. Ed. Easton.

16. - Avis E. K., 1995, Process Engineering Applications, Drug Manufacturing Technology Series. Ed, Interpharm Press, Inc. Buffalo Groves, IL. USA. pp 7 –87, 221-267.

17. - Procedural Standars For Certified Testing of Clenrooms EN.BB,1989, National Eviromental Balancing Bureau 8224 old certhouse, Viene, ungría 22180.

18. - Federal Standar 209E, Airborne Particulate Cleanlines Classes in Cleanrooms and Clean Zones, Septiembre 11, 1992.

19. - Contamination Control Measuring Techniques, VDI 2083, Parte 3, febrero 1983. DK/UDC 628.511/513: 543.271.08 (083.132) VDI-RICHILINIEN.

Handbook of recomended practices, Contamination control division. Ed. Institute of Enviromental Sciences, United Estates,

20. - IES-RP-CC-001-86,HEPA Filters. Enero 1986.
21. - IES-RP-CC-002-LaminarFlow Clean Air Devices 1986
36. - IES-RP-CC-006-84-T, Recommended Practice For Testing Clean Rooms. Noviembre 1984.
37. - IES-RP-CC-013-86-T,Equipment Calibration or Validation Procedures. Agosto 1986.
38. - IES-RP-CC-015-87-T,Cleanroom Product and Support Equipment. May 1987.

22. - Clean Romms'94 EAST. The show of contamination Control Technology March 14-17, 1994 Pensylvania Convention Center, Philadelphia 1994 by Witter Publishing Co, Inc.

23. - Flanders Foremost Designers and Manufactures of High Efficiency Air Filtration Systems.

24. - Validation of a Clean Romm, GMS Quality Division, July 1993.

25. - De Vecchi F., Validación de sistemas de control ambiental. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. abril 1993.

26. - Curso Evaluación y Validación de Sistemas Críticos en Areas Asépticas 1992. Asociación Farmacéutica Mexicana, 1994, México D. F.

27. - Clestra cleanroom technology, 1990. Inc Performance, Drive, Nyrause NY 13212-3448.

28. - Parrot, E. L. 1986. Milling. In The Theory and Practice of industrial pharmacy, 3rd de., edited by L. Lachman, H. A, Liberman, and J. L. Kanig. Philadelphia: Lea and Febiger.

29. - Pharma News, 1993, Control de la contaminación ambiental en la industria Farmacéutica.

30. - Michael J. Akers. Parenteral Quality Control. Sterility, Pyrogen, Particulate, and Package Integrity Testing. Eli Lilly and Company Indianapolis, Indiana. 1993.

31. - Howard C., and Chapman, K. G 1991. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms. LEA & Philadelphia. pp 225- 322.

32. - Kenneth G. C., 1984. Pharmaceutical Process Validation. Edited by Loftus T. L. and Nash R. A. Ed. Marcel Dekker, Inc. Pp267-278

33. - Formas Farmacéuticas y su aplicación. Editado por Hans Hess. 1984 CIBA-GEYGY. S.A. Basilea Suiza impreso en Suiza.

34. - Curiel B. D., 1975. Manual de Adiestramiento para Personal no Calificado que Labora en Areas Estériles. México, D.F.

35. - Carleton F.J., Agalloco J.P.: Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. Cap. 6 DeVecchi F. Validación of Air Systems Used in Parenteral Drug Manufacturing Facilities. Ed. Dekker. Estados Unidos (1986).

39. - Particle Measuring Systems Inc. Colorado. 1989, Estados Unidos.
39.1 PMS Application Note 1. As-Built Clean Romm Verification For Particle Cound Data.
39.2 PMS Application Note 2. At-Reset Cleanroom Verification for Particle Data.
39.3 PMS Application Note 4. Operational Clean Room Monitoring For Particle Count Data.
39.4 PMS Application Note 5. Clean Area Operation Monitoring With Isokinetic Probe.
39.5 PMS Application Note 9. Clean Room Classes 0.1 micron Particle and Statistics.
39.6 PMS Application Note 12. Standards Traceability and Particle Counters.

40. - Triola M.F.: Elementary Statistics. Primera edición. Ed. Addison-Wesley Publishing Company,Inc. Estados Unidos. 1992

41. - Validation Protocol. Valitation of Controlled Environments. BMS Product and Systems Validation. PSV-VP-E1 13-october-93.

42. - F. Devecchi. Design of a Comprehensive Enviromental Control Program, 1er Ciclo de Cursos PDA-AFM en México. PDA. January 1994.

43. - Clean Room Management. PDA. Prepared by Anne Marie Dixon and Cleanroom Management Associates, Inc. January 29-30, 1996 México, DF.

44. - Fry E. M., agosto 24 1993. Regulatory Requirements for Process Validation in the USA. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. International Validation Workshop México, D.F.