



300627  
12  
Faj

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

"NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL ESTABLECIMIENTO  
DE UNA PLANTA DE ANTIBIOTICOS/PENICILINICOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA  
CONCEPCION MIYAMOTO ALVARADEJO

ASESOR DE TESIS  
Q.F.B. JOAQUIN GONZALEZ ROBLEDO

MEXICO, D.F.

1996

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DOY GRACIAS A DIOS**

**A MIS PADRES**

**NUEVAS ESTRATEGIAS PARA EL ESTABLECIMIENTO  
DE UNA PLANTA DE ANTIBIÓTICOS/PENICILINICOS**

**Presenta: Concepción Miyamoto Alvaradejo**

---

## **OBJETIVO.**

Utilizando las normas y leyes vigentes para establecer una Industria Farmacéutica, se proponen las bases para la organización y un mejor control de una Industria Farmacéutica de Antibióticos utilizando procedimientos, documentos y registros que ayuden al mejoramiento en la calidad del producto y la vigencia del mismo, así como el facilitar a mantener a la Industria en la vanguardia de la competitividad y liderazgo.

---

---

Lugar donde se realizó la tesis:

Laboratorios PROMECO S.A.

Área de Antibióticos

---

## INDICE

INTRODUCCIÓN .....	i
Capítulo I.....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	1
1.1. Antibiótico.....	2
1.1.1. Mecanismo de acción.....	3
1.1.2. Resistencia microbiana.....	4
1.1.3. El Antibiótico ideal.....	4
1.1.4. Reacciones Adversas.....	5
1.1.5. Clasificación de los Antibióticos.....	5
1.1.5.1. Antibióticos de espectro reducido.....	6
1.1.5.2. Antibióticos de amplio espectro.....	13
1.1.6. Usos del antibiótico.....	14
1.1.7. Factores que influyen en su acción.....	14
1.1.8. Agentes utilizados para el uso terapéutico del antibiótico.....	14
Capítulo II.....	16
<b>DOCUMENTACION</b> .....	16
2.1. Regulaciones y leyes oficiales.....	16
2.1.1. Las Buenas Prácticas de Manufactura.....	16
2.1.2. La Administración de Fármacos y Alimentos.....	16
2.1.3. Código Sanitario Mexicano.....	19
2.1.4. Reglamento de Construcción del D.F.....	19
2.2. Documentos propuestos para control en el proceso.....	20
2.2.1. Registro del antibiótico.....	20
2.2.1.1. Libros de actas.....	20
2.2.1.2. Las hojas de descargo.....	21
2.3. Registros del proceso.....	21
2.3.1. Tipo y pureza del agua.....	23
2.3.2. Registro de actividades del personal.....	23
2.3.3. Procedimientos.....	23
2.3.3.1. Propuestas de procedimientos.....	25
2.4. Bitácoras.....	27
2.4.1. Bitácoras propuestas.....	27
2.4.2. Datos a contener.....	28
Capítulo III.....	32
<b>INSTALACIONES Y SERVICIO</b> .....	32
3.1. Instalaciones.....	32
3.1.1. Ubicación.....	32
3.1.2. Construcción.....	32

---

3.1.3. Material y Diseño.....	33
3.1.4. Características físicas.....	33
3.2. Área de producción.....	34
3.2.1. Espacio.....	34
3.2.1.1 Acceso principal al área.....	34
3.2.1.2. Baños y vestidores.....	34
3.2.1.3. Esclusa de personal.....	35
3.2.2. Tipos de Áreas.....	35
3.2.2.1. Almacén de utensilios.....	35
3.2.2.2. Lavado de Material.....	36
3.2.2.3. Laboratorio.....	36
3.2.2.4. Desempacado.....	37
3.2.2.5. Area estéril.....	38
3.2.2.6. Acondicionamiento.....	38
3.2.2.7. Almacén.....	39
3.2.2.7.1. Almacén de sustancias activas aprobadas.....	39
3.3. Ubicación de equipos.....	39
3.3.1. Cuarto de máquinas.....	39
3.4. SERVICIOS.....	41
3.4.1 Sistema contra incendio.....	41
3.5. Sistemas Críticos.....	43
3.5.1. Sistema de agua.....	43
3.5.2. Sistema de vapor.....	44
3.5.3. Sistema de aire.....	44
3.5.4. Sistema de gas.....	45
3.5.5. Sistema de ventilación.....	45
Capítulo IV.....	49
EQUIPO.....	49
4.1. Ubicación.....	49
4.2. Material de construcción.....	49
4.3. Instalación.....	50
4.4. Calibración.....	50
4.5. Operación.....	50
4.6. Calificación operacional.....	51
4.7. Limpieza y mantenimiento.....	51
4.8. Identificación.....	52
Capítulo V.....	54
PERSONAL.....	54
5.1. Clasificación del personal.....	55
5.2. Responsabilidades del personal.....	56
5.3. Responsabilidades de la empresa.....	58
Capítulo VI.....	59
MANUFACTURA.....	59
6.1. Propuestas de Procedimientos.....	59

---



*Indice*

---

6.2. Fabricación .....	60
6.3. Acondicionamiento.....	61
Capitulo VII .....	64
ALMACENAMIENTO .....	64
7.1. Procedimientos propuestos.....	64
7.2. Distribución.....	66
7.2.1. Procedimientos propuestos.....	66
CONCLUSIONES.....	68
BIBLIOGRAFIA .....	70

---

---

## INTRODUCCION

---

## INTRODUCCIÓN

Desde las culturas prehispánicas se tiene noticia de la transformación de productos naturales como es el uso que le dieron al oro y la plata, así como los objetos de cerámica.

En la época de la colonia se lleva a cabo el control de todos los productos de transformación existentes.

En 1833, siendo Presidente de la República Valentín Gómez Farías, se creó el Colegio de Ciencias Medicas. Diez años después se formuló el primer plan de estudios para la carrera de Farmacia, adscrita a la Escuela de Medicina, que comprendía como materias fundamentales la farmacia y el análisis químico.

Entre los profesionales químicos de esta época están Donaciano Morales, quien estableció el primer laboratorio químico para dar servicio al público, y Leopoldo Río de la Loza quien destacó como investigador y catedrático de Química y Farmacia. Este último estableció el primer laboratorio de productos farmacéuticos que hubo en México.

En 1944 se inicia la Industria de las hormonas esteroides, cuando el Doctor Marker se relaciona con el señor Somlo y fundan los laboratorios Syntex. Marker logra la síntesis de progesterona. En este mismo año el Doctor Hench y otros dos químicos descubren la cortisona, esto unido al uso creciente de corticoides para las hormonas sexuales, provoca una demanda intensa de estas materias primas químicas.

Así comienza el desarrollo de la Industria Farmacéutica, en donde intervienen factores como: el tamaño del mercado, la mano de obra y servicios generales en las grandes ciudades, los factores tecnológicos y las políticas del gobierno.

Hasta mediados de la década de los ochenta, México tenía una economía cerrada y una Industria Farmacéutica local altamente protegida, con escasa exposición a los mercados internacionales. Se han llevado a cabo cambios significativos desde entonces, con la liberización de la economía y el involucramiento de México en las negociaciones del TLC.

Como resultado, en los últimos años se ha obtenido la reducción sustancial en aranceles de importación, una nueva ley de patentes y cambios al sistema estatal de compras, para reducir la discriminación hacia empresas Internacionales.

Se han creado leyes y normas que regulan todos los factores necesarios para el cumplimiento del establecimiento e inspección de una Industria de Antibióticos, las cuales hay que tomar en cuenta para poder vender productos farmacéuticos y para el consumo de los mismos.

Estas normas se encuentran dispersas en diferentes documentos las cuales se han generalizado y reunido aquí para una mayor facilidad de consulta, siendo éste el objetivo principal de este estudio.

Cabe mencionar, a modo de hipótesis, que las regulaciones a seguir dependerán de la intención de mejorar la calidad del producto y competir con los diferentes mercados farmacéuticos en la industria.

En el primer capítulo de la tesis se introduce el descubrimiento del primer antibiótico, su fabricación semisintética y su paso al proceso industrial.

En el segundo capítulo se presenta la documentación necesaria para cumplir con las inspecciones regulatorias como el organismo FDA

En el tercer capítulo se proponen las instalaciones y servicios principales para una planta de antibióticos.

En el cuarto capítulo, se mencionan los principales puntos a considerar para los equipos de trabajo como son: el diseño de equipos, su tamaño y su localización dentro de la planta de antibióticos.

En el quinto capítulo se especifican las responsabilidades que el personal debe presentar en su trabajo, de acuerdo a su desempeño y entrenamiento con las "Buenas Prácticas de Manufactura"; así como las responsabilidades que adquiere la industria para con su personal.

En el sexto capítulo se menciona el proceso y el control para la fabricación y el acondicionamiento del antibiótico.

En el séptimo capítulo se describe el control que se debe observar en el almacenamiento y la distribución del antibiótico. Lo cual permite tener una visión completa de la producción de un medicamento.

---

CAPITULO I

ANTECEDENTES

---

## CAPÍTULO I

### ANTECEDENTES

En 1928 Fleming observó la lisis de colonias de estafilococo en un área que rodeaba el crecimiento de un hongo que había contaminado accidentalmente una placa de cultivo.

El principal interés de Fleming radicaba en las sustancias antibacterianas que pudieran ser útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas, así que encontró que la sustancia bacteriolítica era mucho más activa contra los cocos Gram (+) que contra los Gram (-) y que inhibía completamente el desarrollo de los microorganismos susceptibles, incluso a una dilución de 1:800.

Resultó considerablemente atóxica para los animales de laboratorio. El denominó a la nueva sustancia **penicilina**, por ser del hongo *Penicillium*.

Antes de que la penicilina pudiera ser administrada por vía parenteral a los pacientes, ésta tenía que ser purificada, acción que Fleming no podía llevar a cabo por no ser Químico.

La purificación de la penicilina y su desarrollo para uso clínico fue emprendida a finales de 1930 en Oxford por Florey, Chain, Abrahám y otros. En 1940 se dispuso de pequeñas cantidades de penicilina para la investigación de infecciones experimentales en animales, y en 1941 se llevó a cabo el primer ensayo clínico. El primer paciente tratado mostró una rápida mejoría inicial de



una *osteomielitis estafilocócica*, pero más tarde murió cuando se acabaron los suministros de la droga. En este tiempo Inglaterra estaba comprometida en la Segunda Guerra Mundial, por lo que realizó arreglos para que Estados Unidos trabajara en la producción y desarrollo en gran escala. Esto se llevó a cabo a través de la cooperación de varias compañías estadounidenses. El empleo de cepas más activas de *Penicillium* y de mejores técnicas de cultivos sumergidos en gran escala dieron como resultado un enorme aumento en el rendimiento de la penicilina.

Para principios de 1950 se encontraron con la resistencia a la penicilina entre los estafilococos. Pronto se descubrió que uno de los productos de fermentación era el núcleo mismo de la penicilina, y que este podía ser producido por eliminación enzimática de la cadena lateral de otras penicilinas, abriéndose así el camino para la producción de **penicilinas "semisintéticas"**.

Así la bencilpenicilina resultó el más activo de los diversos productos de fermentación. Variando los precursores de la cadena lateral en los cultivos, podía ejercerse cierto control sobre los productos finales. Utilizando este principio, fue producida una nueva penicilina: Penicilina V, que resultó ser lo suficientemente resistente a la degradación ácida como para resultar adecuada para su administración vía oral.

#### 1.1. ANTIBIÓTICO

**Antibiótico.** Sustancia química derivada o producida por microorganismos que tienen la capacidad, a bajas concentraciones, de inhibir el crecimiento o de matar bacterias y otros microorganismos. Se producen por

fermentación, y constantemente se introducen nuevos antibióticos ya que las bacterias se vuelven resistentes a los ya usados.

#### 1.1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

En el mecanismo de acción de los antibióticos se ha constatado que algunos son predominantemente bactericidas, o sea que son los que producen la muerte de los microorganismos, o bien bacteriostáticos, que son los que detienen el crecimiento de los mismos. Y la mayoría de ellas actúan sobre sistemas enzimáticos que rigen importantes funciones vitales de las bacterias, así se ha observado que muchos actúan sobre la pared celular y la membrana celular, así como la síntesis de proteínas y la de los ácidos nucleicos.

Son cuatro los mecanismos de acción de los antibióticos:

1. Inhibición de la síntesis de la pared celular. La droga se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria, aparecen defectos en dicha pared, el microorganismo se hace osmóticamente sensible, penetra líquido en su interior, estalla y se lisa.
2. Lesión de la membrana celular. El antibiótico provoca el escape de proteínas y nucleótidos lo que produce daño o muerte celular.
3. Inhibición de la síntesis proteica. Existen antibióticos que bloquean los pasos necesarios para dicha síntesis, actuando sobre los ribosomas, y en esta forma la vida de la bacteria queda afectada.
4. Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. Los antibióticos pueden actuar inhibiendo dicha síntesis.

### 1.1.2. RESISTENCIA MICROBIANA

Se ha presentado resistencia microbiana a los antibióticos, esta resistencia adquirida se debe esencialmente a factores genéticos como es la mutación, o sea un cambio genético producido por azar y transmitido por herencia y que aparece espontáneamente en una población heterogénea.

Para luchar contra la resistencia existen tres métodos principales, actuar rápidamente y con drogas potentes; el uso combinado de dos o más drogas quimioterápicas; evitar el contacto de la bacteria a una droga especialmente valiosa, restringiendo su empleo a situaciones de verdadera urgencia.

### 1.1.3. EL ANTIBIÓTICO IDEAL

Las condiciones requeridas para un antibiótico ideal son:

- Debe tener una acción antimicrobiana selectiva y potente sobre una amplia serie de microorganismos, es decir de espectro amplio.
- Debe ser bactericida más bien que bacteriostático, así su acción será más rápida y eficaz.
- Ha de ejercer su actividad antibacteriana en presencia de los líquidos del organismo o exudados y no ser destruido por las enzimas tisulares.
- No ha de perturbar las defensas del organismo, y en las concentraciones necesarias para afectar al agente infeccioso, no debe dañar los leucocitos, ni lesionar los tejidos del huésped.
- Debe tener un índice quimioterápico conveniente y aún a las dosis máximas requeridas durante períodos muy prolongados, no debe producir reacciones adversas de importancia
- El antibiótico no ha de producir fenómenos de hipersensibilidad o alergia

- No debe provocar el desarrollo de resistencia de los microorganismos susceptibles.
- La farmacocinética de la droga debe ser tal que sea fácil conseguir rápidamente niveles bactericidas en la sangre, tejidos, líquidos tisulares incluyendo el líquido cefalorraquídeo y la orina, que puedan mantenerse el tiempo necesario.
- Debe ser efectivo por todas las vías de administración, bucal y parenterales.
- Debe poder fabricarse en grandes cantidades y a un precio razonable.

Hasta ahora no se ha descubierto el antibiótico ideal, aunque su investigación prosigue intensivamente en todo el mundo.

#### 1.1.4. REACCIONES ADVERSAS

Uno de los peligros del uso indiscriminado de los antibióticos, tal como se practica en la actualidad, es la aparición de reacciones adversas que pueden ser graves. Son de tres tipos:

- a) reacciones tóxicas por dosis excesivas de la droga;
- b) reacciones de hipersensibilidad o alergia;
- c) infecciones sobre agregadas ( oportunistas) o superinfección.

Como principal ejemplo de los antibióticos se le considera a la Penicilina.

#### 1.1.5. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos se clasifican de acuerdo a su extensión del espectro antimicrobiano, esto es, la resistencia particular que presentan ante un agente infeccioso los microorganismos susceptibles, los cuales puede ser bacterias Gram (+) y Gram (-), espiroquetas, rickettsias, micoplasmas y clamidias, y son:

- Antibióticos de espectro reducido (Bactericidas). Tienen actividad antimicrobiana sobre pocos grupos de microorganismos. Pertenecen las bacterias G (+) y G (-). Los más importantes son las penicilinas y cefalosporinas que se agrupan en los antibióticos beta-lactámicos, así como los aminoglucósidos, tioazúcares, polipeptídicos, glucopeptídicos, rifamicinas, aminociclitolos y epóxidos fosforados.
- Antibióticos de amplio espectro (Bacteriostático). Poseen actividad antimicrobiana sobre múltiples grupos de microorganismos. Pertenecen las bacterias, espiroquetas, rickettsias, micoplasmas y clamidias. Comprenden a las tetraciclinas, cloranfenicol con sus análogos y los macrólidos.

#### 1.1.5.1. ANTIBIÓTICOS DE ESPECTRO REDUCIDO

Las penicilinas y cefalosporinas que se agrupan en los antibióticos beta-lactámicos poseen en su estructura química dicho anillo. En las figuras 1 y 2 se muestra su estructura general.

Las penicilinas poseen un núcleo químico común, el ácido penicilánico, que tiene un sistema anular formado por la unión de un anillo beta-lactámico tetragonal, este anillo está unido por un enlace peptídico a una cadena lateral y un anillo pentagonal de tiazolidina. El núcleo está unido por un enlace peptídico a una cadena lateral o radical. Los distintos tipos de penicilina se deben por la presencia de diferentes cadenas laterales. La penicilina es un ácido carboxílico que puede formar sales con metales y bases orgánicas. Para que las penicilinas sean antibióticos activos es necesaria la presencia del núcleo central tiazolidina beta-lactámico, especialmente el segundo anillo beta-lactámico, y la apertura de los anillos hace perder toda actividad antimicrobiana. Para que sea potente es

necesario que en la cadena lateral amídica la porción acilo sea un grupo bencilo.

La penicilina es activa específicamente sobre las bacterias G(+), cocos y bacilos y los cocos G(-). Posee acción bactericida, ya que en este caso presenta una alta mortalidad a las 4 horas de su acción y el efecto no aumenta aunque se acrecienta en gran escala la concentración bactericida. Su acción bactericida se debe esencialmente a la desintegración de la pared celular de las bacterias en crecimiento. Su acción no es alterada por la presencia de sangre, pus u otros líquidos del organismo, pero existen factores que pueden influir sobre la actividad antimicrobiana como son: la temperatura, que aumenta la actividad de la penicilina; la concentración de la población bacteriana, ya que si es muy densa existe la probabilidad de que haya bacterias resistentes. Las penicilinas pueden ser administradas por todas las vías pero su grado de absorción varía para las diferentes vías y del compuesto a administrarse.

Las penicilinas semisintéticas se obtienen a partir del 6-aminopenicilánico, obtenido directamente de los tanques de fermentación del *Penicillium chrysogenum* o bien por acción de la enzima acilasa o penicilina midasa que es obtenida de cultivos de *E. coli* sobre la bencilpenicilina principalmente. dicho ácido se une con diferentes cadenas laterales y da lugar a dos subgrupos de penicilina: penicilinas penicilinasarresistente y las penicilinas de amplio espectro.

Dentro de las penicilinas semisintéticas tenemos a la ampicilina y sus derivados, estos pertenecen al grupo de "penicilinas de espectro ampliado" o "amplio espectro" por poseer un espectro más extenso que las otras penicilinas, este antibiótico es ácido resistente y puede utilizarse por vía bucal, sus derivados poseen mejor absorción digestiva que la ampicilina misma. Para que

una penicilina sea penicilinasarresistente es preciso que posea un anillo con propiedades aromáticas unido directamente al grupo carbonilo de la cadena lateral, y este anillo debe tener uno o dos sustituciones en posición orto.

Las penicilinas son de los antibióticos menos tóxicos y su índice terapéutico es muy elevado. Sin embargo son capaces de producir reacciones adversas, sobre todo de naturaleza alérgica.

La familia de las cefalosporinas derivan de un núcleo común: el ácido cefalosporánico, su sistema anular es semejante al del ácido penicilánico con su anillo beta-lactámico y con la diferencia que en vez del anillo pentagonal de tiazolidina, el de cefalosporánico posee uno hexagonal de dihidratiazina.

Por hidrólisis de la cefalosporina C puede obtenerse la separación de la cadena lateral alifática unida al anillo beta-lactámico dando origen al ácido 7-aminocefalosporánico, a partir del cual se han obtenido diversas cefalosporinas semisintéticas más potentes que las naturales. Las cefalosporinas naturales no se utilizan en la terapéutica por no poseer acción antibacterial potente. Las cefalosporinas semisintéticas se dividen de acuerdo a su actividad contra las bacterias Gram (-) en primera, segunda y tercera generación. Todas pertenecen al grupo de "penicilinas de espectro ampliado" y cada generación va ampliando su espectro antimicrobiano; como principales representantes de la primera generación están: la cefalotina sódica, cefaloridina, cefazolina sódica, cefalexina, cefadroxilo, cefradina. De la segunda generación están: cefamadol, cefuroxima sódica, cefoxitina sódica y cefactor. Y de la tercera generación es la cefotaxima sódica.

## PENICILINAS

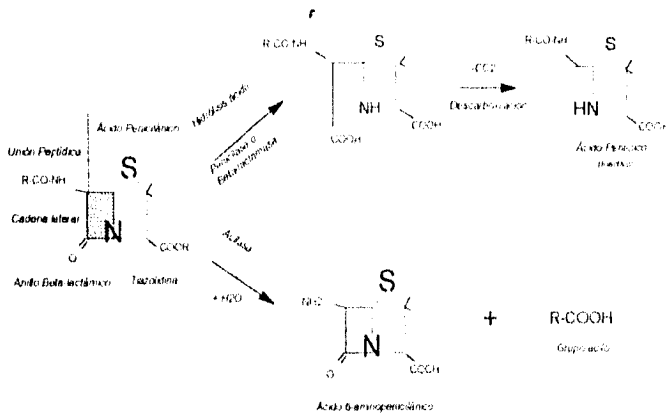


Fig. 1. Estructura general del antibiótico beta-lactámico de las penicilinas de espectro reducido

## CEFALOSPORINAS

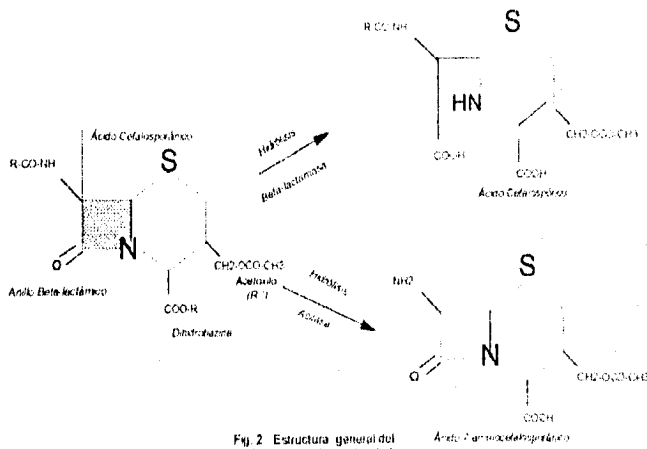


Fig. 2 Estructura general del antibiótico beta-lactámico de las cefalosporinas de espectro reducido



La acción antibiótica de las cefalosporinas depende del sistema anular dihidrotiazina-beta-lactámico por lo que se requiere una cadena lateral amídica y que la porción acilo sea un grupo alifático.

En general su acción es bactericida ejerciéndose en la desintegración de la pared celular, de manera que se produce la lisis bacteriana; actúan sobre los microorganismos en crecimiento, al igual que las penicilinas. Todas las cefalosporinas son poco tóxicas pero pueden producir trastornos alérgicos, y algunas veces existe sensibilización cruzada con las penicilinas. Se administran por todas las vías, pero se absorben principalmente por vía parenteral e intramuscular.

Las cefalosporinas semisintéticas derivan de sustituciones y modificaciones en la porción 7 del anillo beta-lactámico, la cual modifica el aspecto antibacteriano; y en la posición 3 del anillo dihidrotiazina la cual modifica las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de las cefalosporinas.

Los aminoglucósidos son glucósidos que contienen dos o tres moléculas de azúcares amínicos, predominantemente bactericidas. Constituyen bases fuertes que forman sales y se emplean los sulfatos. Su espectro antimicrobiano comprende especialmente a las bacterias Gram (-) y algunas Gram (+) actuando sobre aquellas que están en pleno crecimiento. Este antibiótico actúa mayor potencia en medio alcalino, y con menor actividad en medio ácido, por lo que este actúa especialmente sobre las bacterias no susceptibles a la penicilina, así la asociación de ambos antibióticos da lugar al sinergismo provocando que la acción de uno sea aumentada por el otro antibiótico. Su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica en la célula bacteriana impidiendo la unión del primer ribosoma al ácido ribonucleico mensajero de manera que

interrumpe la etapa de iniciación de dicha síntesis. Los aminoglucósidos poseen acciones tóxicas ya que afectan especialmente el sistema nervioso y el riñón.

Su administración es por vía subcutánea e intramuscular ya que se absorben perfectamente comparado con la vía bucal.

Los tioazúcares (lincosamidas) son azúcares sulfurados predominantemente bactericidas, abarcando algunas bacterias Gram (+). Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis proteica. Su acción sobre el organismo es considerada tóxica ya que afecta el sistema digestivo, sistema cardiovascular y produce bloqueo neuromuscular. Los tioazúcares se absorben perfectamente en el tracto gastrointestinal administrándose por vía intramuscular.

Los antibióticos polipeptídicos de estructura químicamente polipeptídicos, casi todos cíclicos formados por aminoácidos. Afectan a los bacilos Gram (-) y las bacterias Gram (+). Actúan alterando la membrana celular de las bacterias provocando su lisis. Su acción sobre el organismo se considera tóxica ya que actúa sobre el riñón, altera el sistema nervioso, posee acción hemolítica produciendo anemia por destrucción globular. Su administración es por vía intramuscular y subcutánea.

Los glucopeptídicos son azúcares unidos a cadenas de aminoácidos. Su espectro abarca a las bacterias Gram (+) y su acción es predominantemente bactericida. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular haciendo la bacteria osmóticamente sensible y llevándola a la lisis. Su acción sobre el organismo se considera tóxica ya que es capaz de provocar trastornos

nerviosos, cardiovasculares, hemáticos, alérgicos y locales. Su administración es por vía intravenosa, ya que se absorbe mejor en la sangre.

Las rifamicinas poseen estructuras cíclicas especiales con anillos aromáticos. Su espectro es activo contra las bacterias Gram (+) y los cocos Gram (-). Su acción antibacteriana es inhibiendo la síntesis del ácido ribonucleico mensajero, o sea, inhiben la etapa de transcripción bacteriana. Las rifamicinas son consideradas poco tóxicas produciendo algunas veces trastornos gastrointestinales, hepáticos, alérgicos y el llamado "síndrome gripal" que consiste en escalofríos, fiebre y malestar que ceden al terminar el tratamiento. Se absorben perfectamente en el tracto gastrointestinal administrándose por vía bucal y parenteral.

Los antibióticos aminociclitolos son de estructura química tricíclica. Su espectro abarca algunas bacterias Gram (+) y Gram (-). Su acción en las bacterias es inhibiendo la síntesis proteica impidiendo el proceso de traslación y formación de los polipéptidos. Los aminociclitolos son considerados poco tóxicos, ya que puede provoca trastornos alérgicos y locales. Se absorben bien por vía intramuscular.

Los epóxidos fosforados poseen un anillo epóxido responsable de la acción antibacteriana. Su espectro abarca cocos Gram (+) y Gram (-), bacilos Gram(+) y Gram (-). Su acción antibacteriana es inhibiendo la formación de la pared celular bacteriana. Se administran por vía intramuscular. Se les considera poco tóxicos ya que pueden causar trastornos digestivos y alérgicos.

### 1.1.5.2. ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

Las tetraciclinas son de acción bacteriostática y su espectro abarca a las bacterias Gram (+) y Gram (-), rickettsias, micoplasma, clamidias y protozoarios. Las tetraciclinas forman quelatos los cuales son insolubles y pueden interferir en la absorción del antibiótico en el intestino sobre todo el cálcico. La acción fundamental de las tetraciclinas es la inhibición de la síntesis proteica en las bacterias en el proceso de translación. Las tetraciclinas se administran por vía bucal y parenteral. Estas producen reacciones adversas, algunas graves y aún mortales produciendo trastornos en el hígado y riñón, así como irritación local.

El cloranfenicol es de acción predominantemente bacteriostática. Es el primer antibiótico que se preparó en escala comercial por síntesis con sus análogos. Su espectro actúa sobre cocos Gram (+) y Gram (-) y bacilos Gram (+). El cloranfenicol actúa inhibiendo la síntesis proteica en el proceso de translación. Su acción sobre el organismo provoca pocas reacciones adversas, ya que es capaz de producir depresión reversible de la médula ósea o anemia aplásica. El cloranfenicol se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, administrándose por vía oral.

Los macrólidos se caracterizan por poseer un anillo lactónico u ólido sumamente amplio. Son predominantemente bacteriostático y su espectro abarca especialmente cocos Gram (+) y Gram (-), bacilos Gram (+) y Gram (-), micoplasmas y clamidias, espiroquetas y protozoarios, tienen poca actividad sobre bacterias Gram (-). El mecanismo de acción antimicrobiano es con la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias e impide el proceso de translación. Los macrólidos se absorben en el tracto gastrointestinal

administrándose por vía oral. los macrólidos son antibióticos muy poco tóxicos, produce trastornos en el sistema gastrointestinal, hepáticos, alérgicos y locales.

#### 1.1.6. USOS DEL ANTIBIÓTICO

Los antibióticos tienen aplicaciones en la salud pública y terapéutica, ya que ayudan en la preservación de alimentos, la esterilización en Instituciones asistenciales, así como la desinfección de heridas y tratamiento en infecciones entre otras, así como en medicina veterinaria y como suplemento de alimentos para aves de corral y cerdos. En éstos actúan como estimulantes del crecimiento, para prevenir enfermedades y preservar los alimentos.

#### 1.1.7. FACTORES QUE INFLUYEN EN SU ACCIÓN

Por su uso, los antibióticos necesitan de un manejo muy especial, ya que existen factores que influyen en su acción, los cuales hay que tener presentes durante su producción.

Algunos de estos factores son:

#### FACTORES

- Concentración y sitio de acción
- Temperatura
- Efecto protector de la materia orgánica
- Susceptibilidad especial
- Antagonismo mutuo

#### 1.1.8. AGENTES UTILIZADOS PARA EL USO TERAPÉUTICO DEL ANTIBIÓTICO

Existen agentes físicos y químicos utilizados en la producción de los antibióticos para obtener un mejor uso terapéutico de estos.

### AGENTES FÍSICOS

- Calor
- Energía luminosa
- Deseccación
- Plasmólisis
- Vibración ultrasónica

### AGENTES QUÍMICOS

- Ácidos inorgánicos y orgánicos
- Alcalis
- Agentes tensoactivos
- Fenoles
- Alcoholes
- Halógenos
- Agentes oxidantes
- Metales pesados
- Colorantes

Se considera importante tener conocimiento de las propiedades y características del antibiótico a producir, ya que cualquier alteración de las mismas puede provocar un producto de mala calidad, lo que ocasiona clausura de la industria y sobre todo daño a la salud pública.

Por lo anterior la Industria Farmacéutica en la modalidad de Antibióticos requiere de normas y medidas específicas para que durante la producción del antibiótico se obtengan los mejores resultados y la mejor calidad para su uso terapéutico y para su control en el manejo del mismo.

---

## CAPITULO II

### DOCUMENTACION

---

## CAPÍTULO II

### DOCUMENTACION

#### 2.1. REGULACIONES Y LEYES OFICIALES

##### 2.1.1. LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

El requisito principal para poder vender productos farmacéuticos para consumo en los Estados Unidos de América, es cumplir con la regulación titulada "**Buenas Prácticas de Manufactura**" (GMP, por sus siglas en inglés: "*Current Good Manufacturing Practices*"). Estas prácticas surgieron como reacción del gobierno de los Estados Unidos a una serie de sucesos que hicieron evidente la necesidad de una regulación que controlara la manufactura de medicamentos y alimentos para consumo humano.

##### 2.1.2. LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS Y ALIMENTOS

A principios de este siglo el Sr. Upton Sinclair publica un libro titulado "La Jungla" en el que describe las condiciones del manejo de la carne en el mercado de Estados Unidos. Resultó tan impactante esta publicación que se redujo a más del 50% del consumo de la carne. Como reacción a esta situación, en 1906, el Presidente Roosevelt convenció al Congreso de Estados Unidos de crear las primeras leyes federales sobre medicamentos y alimentos con el fin primordial de prevenir adulteraciones. de esta manera nació una entidad gubernamental que se conoce hoy como la **Administración de Fármacos y Alimentos** (FDA, por sus siglas en inglés: "*Food and Drug Administration*").



Algunos sucesos relevantes hicieron que la FDA preparara una serie de actas en el ambiente regulatorio con más regulaciones y controles. Para 1979 se aprueban las Buenas Prácticas de Manufactura, que se encuentran en vigor actualmente. Estas últimas ya traen el fin principal de ser ley sustantiva bajo el Acta del Gobierno Federal Norteamericano.

Un hecho bien importante sobre las Buenas Prácticas de Manufactura, es que aunque son sustantivas legalmente, son muy generales y no indican como cumplirlas. Es responsabilidad de la industria el determinar y establecer procedimientos o políticas que aseguren el cumplimiento de estas prácticas. En muchos casos la FDA establece sus propias guías y políticas como interpretación oficial, estas guías se utilizan para asegurar la uniformidad durante las inspecciones entre las diferentes oficinas de administración.

La responsabilidad primaria del organismo de la FDA es asegurarse del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura a través de inspecciones periódicas de las plantas de manufactura en la industria de los alimentos, y gran parte de su labor son las inspecciones a las plantas de manufactura farmacéutica, estas inspecciones se pueden dividir en tres casos principales:

- las inspecciones rutinarias de cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura,
- las inspecciones dirigidas a la aprobación de instalaciones y procesos, incluyendo productos nuevos,
- y las inspecciones especiales (como consecuencia de alguna irregularidad con un producto específico o quejas de consumidores).

Estas inspecciones dirigidas a la verificación del cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura, se encuentran en el Registro de Código Federal 21CFR211 y se componen de las siguientes subpartes:

Subparte A. Provisiones generales

Subparte B. Organización y personal

Subparte C. Edificio e instalaciones

Subparte D. Equipo

Subparte E. Control de componentes, envases y tapas

Subparte F. Control de producción y proceso

Subparte G. Controles de empaque y etiquetado

Subparte H. Almacenamiento y distribución

Subparte I. Controles de laboratorio

Subparte J. Documentación, bitácoras y reportes

Subparte K. Retrabajo y recuperación de producto

El alto crecimiento de la industria farmacéutica, el desarrollo del mercado de los productos genéricos, la gran cantidad de productos regulados y los nuevos avances tecnológicos han llevado a la FDA a establecer controles de escrutinio aún mayores, por lo que las inspecciones son más extensas y más minuciosas y los inspectores son especialistas en el área de competencia con relación al producto, proceso e instalaciones.

#### Guía de drogas maestras

La clasificación de las drogas (DMF por sus siglas en inglés: "*Drug Master File*") es una adición de la FDA, que puede ser usada para proporcionar información confidencial detallada acerca de las facilidades, procesos o

artículos usados en la manufactura, proceso, empaque y venta de uno o más productos farmacéuticos. La DMF no es un regla, ni requiere de las regulaciones de FDA. La DMF es sometida sólo a juicio del investigador, la cual le sirve de soporte para la investigación en la aplicación de un nuevo fármaco, y abreviar la aplicación del mismo. Esta guía es aprovechable para conocer los requerimientos regulatorios; sin embargo la FDA es la que al final decide si es aceptable o no lo es.

Esta clasificación ha sido creada para el investigador de nuevos fármacos, con el cual ayuda a aplicar las referencias del material y la información contenida del nuevo fármaco para establecer una nueva droga.

#### 2.1.3. CÓDIGO SANITARIO MEXICANO

El Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos es básico para el establecimiento de una Planta de Antibióticos, ya que sirve para establecer los requerimientos básicos de sanidad en la producción de medicamentos, y el personal que las trabaja; así mismo se requiere para llevar el control de sanitización en las industrias farmacéuticas establecido en este código.

#### 2.1.4. REGLAMENTO DE CONSTRUCCIÓN DEL D.F.

El Reglamento de Construcciones del D.F. nos orienta en el tipo de cimentación, estructura, cubierta y muros recomendable para las industrias y que son básicas para su edificación y que se deben de tomar en cuenta en caso de siniestro. Así mismo para la instalación de servicios básicos y necesarios para la industria.

## 2.2. DOCUMENTOS PROPUESTOS PARA CONTROL EN EL PROCESO

### Documentos para el control de procesos

Ya que la FDA y las GMP son normas generales, es necesario que cada industria establezca su propia política basándose en ellas.

Es necesario el control en todos los procesos que se llevan a cabo en la planta de antibióticos, por lo que se propone que para el mejor control de estos se utilicen las bitácoras junto con los libros de actas, ya que el manejo del mismo es controlado y registrado no solo por la industria, sino también por las autoridades sanitarias, habilitándose para encontrar todo en orden y archivado para una futura inspección de cualquier organismo gubernamental y sanitario.

#### 2.2.1. REGISTRO DEL ANTIBIÓTICO

##### 2.2.1.1. LIBROS DE ACTAS

Los libros de actas, como se mencionó, son necesarios para registrar el antibiótico en la industria y para el control con las autoridades sanitarias. Estos libros son utilizados en la industria y los datos que contienen son:

- el nombre del producto donde será utilizado el antibiótico,
- el número de lote del producto,
- la cantidad que se va a utilizar,
- el nombre de la materia prima,
- el lote de la hoja de descargo a la que pertenece,
- el número de factura de la hoja de descargo,
- el número de análisis de la hoja de descargo,
- la potencia que proporciona el proveedor

- la operación matemática de la cantidad a utilizar de la materia prima de acuerdo a los valores que se reciban de la formulación,
- y se repiten los datos anteriores (-) para asegurarse que están correctos los datos
- la fecha y firma del responsable, la cual autoriza la salida y uso del antibiótico.

#### 2.2.1.2. LAS HOJAS DE DESCARGO

Estas hojas las otorga el proveedor con la autorización de las autoridades sanitarias y se utilizan para la autorización del uso de antibiótico en la industria. Un ejemplo de esta hoja se presenta en la siguiente figura. (Fig. 3).

Cabe señalar que la potencia que da el proveedor, el análisis, el número de la factura y la fecha de recibimiento, es registrada por la misma industria llevando esto un control más para el antibiótico.

En la hoja modelo se colocaron algunos ejemplos, para describir mejor el uso y llenado de la misma. Las cantidades descritas en el cuadro de *Salida total* pertenecen a la cantidad total que se ocupa en el producto; y en el cuadro de *Saldo* se va restando de la cantidad que queda lo que se va a utilizar; por ejemplo se tiene una cantidad total de 200,000 gr de los cuales se utilizan 38 gr para análisis, lo restamos y obtenemos la cantidad de 199962 gr, de esta cantidad utilizamos 1511 gr y restandolo obtenemos 198451 gr, y así sucesivamente; esto sirve para conocer cuando se termina la materia prima y la necesidad de pedir una nueva; el cálculo se realiza en fase húmeda. El nombre del producto, el número de lote, la fecha y la firma nos sirve para conocer en que producto se uso, cuando se utilizó y quien lo autorizó.

#### 2.3. REGISTROS DEL PROCESO

En la planta de antibióticos es necesario llevar el registro de:

**FERMENTACIONES Y SINTESIS, S.A DE C.V.**

Hoja de descargo que deberá adherirse a la solicitud de autorización de materia prima para uso propio

Nombre del cliente: PROMECO, S.A. DE C.V.  
 Nombre de la materia prima: Ampicilina Trihidratada  
 Numero de lote: \_\_\_\_\_ FYS 6287 AT  
 Cantidad registrada y autorizada: 200.000 Kgs.: SAL  
 Fecha de caducidad: Octubre 12, 1998

Potencia Proveedor	856.39 mg/mg
Análisis	872-95
Factura No.	2316
Fecha:	19 Dic 95

No. de entrada	Salida total, incluyendo		Saldo		Nombre del producto	No. de lote	Fecha	Firma
	Kg. Sal. merma	Kg. Base o Unid.	Kg. Sal.	Kg. Base o Unid.				
	38 gr		199962 gr		Análisis		20 Dic 95	
	1511 gr		198415 gr		Bisolvon Ampic. Susp 250 mg	418446	20 Dic 95	
					Bisolvon Ampic. Susp 500 mg	418447	10 Enero 96	

Fig. 3 Hoja de Descargo

### 2.3.1 TIPO Y PUREZA DEL AGUA

Es necesario que el tipo de agua a utilizar cumpla con las características de agua para inyectables como son:

- Debe ser destilada o por osmosis inversa
- Que se encuentre libre de partículas extrañas (Sustancias en suspensión)
- Libre de contaminantes.

### 2.3.2. REGISTRO DE ACTIVIDADES DEL PERSONAL

El registrar las actividades del personal, facilita la supervisión de su trabajo y desempeño con la fabricación del antibiótico, anticipándose a faltas en la materia prima y material de envase en el siguiente fármaco.

### 2.3.3. PROCEDIMIENTOS

Los procedimientos son normas que la industria establecerá basándose en su propia política de calidad. En los procedimientos se plasmarán las ideas y pasos a seguir para cumplir los ideales de la misma. Se utilizarán para establecer los lineamientos y mecanismos de operación y control para el adecuado y eficiente manejo, producción y suministro de todos los materiales y materias primas de la planta de antibióticos.

Los procedimientos contendrán:

#### 1. Nombre del procedimiento

Este puede ser una norma, manejo limpieza, etc. de una actividad específica.

#### 2. Nombre de la sección o área a la que pertenece

Se especificará a que sección pertenece, para evitar confusiones.

Ejem. Almacén de material de envase

#### 3 Fecha de elaboración

Nos indica cuando fue realizado, ya que para mantenerse en progreso es necesario actualizarlos y revalidarlos periódicamente.

4. Objetivo

Se establecerá el objetivo a cumplir con ese procedimiento

5. Políticas o condiciones

Indicará las condiciones que se deben cumplir para efectuar el procedimiento, así como la seguridad que hay que seguir para realizarlo.

6. Generalidades

Indicará alguna orden o formato que se debe seguir en ese procedimiento, como son las ordenes con copia.

7. Diagrama de flujo, indicando las responsabilidades de cada área y su actividad o método

El diagrama de flujo nos sirve para observar gráficamente cada uno de los pasos a seguir en el procedimiento; y asigna a cada uno su método a seguir.

8. Formatos

En los formatos se especifica que orden se debe seguir y programas surtidos de ese orden

9. Anexos

Este se propone para los procedimientos en cuyo caso se deba remitir a otro procedimiento, para consulta de una actividad relacionada con el primero.

10. Diagrama de formas

Este explica gráficamente los pasos de los documentos que se manejan basandose en las generalidades.

11. Firmas

Es importante que todas las hojas de los procedimientos lleven el siguiente recuadro en la parte final de la hoja:



Anula el de	Proxima revisión	Elaborado	Revisado	Autorizado	Hoja
-------------	---------------------	-----------	----------	------------	------

### 2.3.3.1. PROPUESTAS DE PROCEDIMIENTOS

Se proponen algunos nombres de procedimientos que se consideran básicos en la planta de antibióticos.

- Normas para ingresar al área de antibióticos

En este procedimiento se establecen las condiciones que el personal debe cumplir para su ingreso a esas áreas, como son:

- el uniforme a utilizar debe ser únicamente para antibióticos y debe encontrarse en esta área, aquí mismo debe ser lavado y planchado. Se utilizarán cofia, guantes y cubrebocas en todos y cada uno de los procesos.
- las mujeres no deben portar ningún tipo de maquillaje, cosmético y barniz de uñas.
- el personal no debe portar ningún tipo de joya.

- Normas para ingresar al área aséptica de antibióticos

Este procedimiento indica las condiciones para su ingreso y el orden de los pasos a seguir para vestir adecuadamente el uniforme correspondiente al área aséptica.

- Normas de trabajo para el área de fabricación de antibióticos

Este procedimiento generaliza las dos normas anteriores e indica las condiciones con las que se trabajará en el área de antibióticos.

- Manejo de materiales para la fabricación de antibióticos  
En este procedimiento se indica el cuidado y la acción a tomar para recibir, limpiar y surtir los materiales y la materia prima.
  
- Exposición de placas para el control microbiológico  
En este procedimiento se explica el acomodo y control de las placas en el área de antibióticos y define los pasos a seguir en caso de encontrarse contaminación.
  
- Mantenimiento y operación de los equipos  
Estos procedimientos indican los pasos a seguir para operar, en forma detallada, el equipo y su período en que debe llevarse a cabo un mantenimiento general.
  
- Limpieza de áreas/equipos  
Este procedimiento indica la limpieza a seguir utilizando detergentes como el fenólico-surfactante y sanitizantes como el clorado o amonio cuaternario.
  
- Inactivación del material beta-lactámico  
Este procedimiento es muy importante ya que todo material y materia prima que entra y sale de antibióticos debe ser inactivada para evitar riesgos y contaminación, así mismo el equipo que sea necesario sacar del área también debe ser inactivado. Indica la forma y condiciones para llevar a cabo esta tarea inactivando con un agente sanitizante autorizado o validado.

- Manejo de residuos/desperdicio de antibiótico

Este procedimiento indica la seguridad y las condiciones que se deben tener para manejar los desperdicios y residuos, los cuales son tratados por separado en cada una de las formas farmacéuticas e inactivados y envasados para su desecho.

Todo debe ser escrito en lenguaje común de manera que todo el personal pueda leerlo y entenderlo.

#### 2.4. BITÁCORAS

Las bitácoras se utilizarán para el control en la planta y para que el personal registre sus actividades y en su defecto se podrán mostrar a los inspectores que lo requieran cuando se lleve a cabo una inspección por personal autorizado y especializado; y se estructurarán de acuerdo a las necesidades de cada proceso. Cada cubículo y para cada máquina debe tener su propia bitácora.

##### 2.4.1. BITÁCORAS PROPUESTAS

Las bitácoras de proceso que se deben llevar son:

Bitácora de Procesos

Producción de productos

Este proceso se deriva en los siguientes

- surtido
- mezclado
- manufactura

que son los pasos que sigue la materia prima dentro de su fabricación. En estos se registra el producto, la fecha y hora en que son realizados, el número de lote y la cantidad que es procesada, así como el nombre del personal que lo realiza.

Bitácora de limpieza de equipos y utensilios

En estos procesos se registra el detergente y sanitizante que es empleado, el nombre del producto que se fabricó y el nombre del producto que se va a fabricar, así como el nombre del personal que lo realiza.

Bitácora de limpieza de cubículo

En estos procesos lo que se registra es el nombre del detergente y sanitizante que se empleó y se identifica como cubículo limpio.

Bitácora de operación y mantenimiento del equipo

En estos procesos lo que se registra es cuando fue revisado y cual es su fecha próxima de revisión, así como la calibración realizada por el departamento de Validación.

2.4.2. DATOS A CONTENER

Datos básicos que deben contener todas las bitácoras:

Nombre del producto

Número de lote

Número de orden

Cantidad procesada

Fecha

Nombre del personal que lo realiza

Se muestra una hoja modelo de una bitácora para una operación de proceso. (Fig. 4). Y se explica brevemente como se utiliza.

En la parte superior de la hoja modelo en el espacio en blanco se indica el nombre de la máquina a utilizar, ya que pueden existir dos máquinas para un mismo proceso. Por ejemplo el proceso de mezclado puede ser realizado por una mezcladora o se puede realizar con un tamizador, por eso la importancia de especificar el nombre de la máquina a utilizar.

Después se indica el mes de trabajo de esa máquina, por lo que es recomendable utilizar una hoja por cada mes, y se anota el año correspondiente.

Se escribe la fecha de producción, el nombre del producto a fabricarse, el número de lote y el número de orden correspondiente a ese producto. Este número lo determina la industria para su propio control. Se debe conocer el volumen de cada producto para registrarlo en caso de faltantes, que no debe suceder, o por sobrante.

La hora de inicio y la fecha junto con la hora de término es para cuando el proceso es parado ya sea para comer o por faltante de alguna materia, y por lo tanto es importante que se indique cuando y a que hora se siguió el proceso. Así mismo anotar el nombre del operador que realiza este proceso y en dado caso de cambiar de operador es necesario explicarlo en las observaciones así como la causa de este cambio.



Para su limpieza es necesario saber con que se lavó y con que se sanitizó, así también el nombre del responsable, para en caso de utilizar la máquina fuera de antibióticos, poderle dar seguimiento con la limpieza y desactivación, así como el saber si está limpia y ser utilizada para un nuevo producto.

En caso de que un equipo requiera mantenimiento o servicio, así como el de arreglar alguna instalación se informará por medio de una orden de servicio, la cual constará de original y copia, el original será para el personal que realizó el servicio y la copia será para el registro en la bitácora respectiva la cual se guardará con todas las copias de los servicios requeridos durante un cierto período establecido por la propia industria.

La documentación para el establecimiento de una planta de antibióticos resulta de vital importancia por el control que lleva no solo la fabricación del producto, sino como empresa necesita llevar un registro de todos y cada uno de los procedimientos que se llevan a cabo, ya sea para inspecciones de autoridades tanto sanitarias como gubernamentales y para el historial de la misma empresa.

Todos los registros y procedimientos que se realicen, corresponden a la industria establecerlos y hacerlos del conocimiento general de todo su personal para ayudar a obtener la calidad en sus productos y cumplir con los ideales y políticas de la misma.

---

## CAPITULO III

### INSTALACIONES Y SERVICIOS

---



## CAPÍTULO III

### INSTALACIONES Y SERVICIO

#### 3.1. INSTALACIONES

##### 3.1.1. UBICACIÓN

Se propone que la Industria de Antibióticos se debe ubicar a una distancia de no menos de 3000 m, de la otra planta de beta-lactámicos; esto es con el fin de evitar la contaminación que se produce por los ductos y cañerías de una Industria y de otra, así como el aire que trae consigo polvos o productos del mismo. En caso de que sea una Industria Farmacéutica de cualquier tipo, deberá encontrarse a una distancia no menor de 1000 m una de otra.

##### 3.1.2. CONSTRUCCIÓN

La construcción de la Industria en el área de producción debe ser de forma preferentemente horizontal, para que durante el traslado del producto se evite el contacto con otro antibiótico, evitando así la contaminación cruzada.

En el área de producción se debe mantener a cada equipo en áreas separadas, esto es para que cada producto se lleve a cabo en el aislamiento necesario y se evite la contaminación de los mismos, además de que cada equipo debe contar con su propio espacio para su mejor uso y funcionamiento.

### 3.1.3. MATERIAL Y DISEÑO

Las características del material con las que debe contar un cubículo son:  
Curvas de sanitarias en todo el cubículo. Esto es para evitar que se queden partículas de cualquier producto en esquinas o bordes, además las curvas sanitarias permiten una mayor y mejor limpieza de todo el cubículo.  
Pintura de resinas epóxicas. Para que no reaccionen con el producto y tampoco suelte partículas que se mezclen con el producto.

### 3.1.4. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

Las características físicas con las que debe contar un cubículo son:  
Las áreas deben estar diseñadas de manera que el flujo del personal sea en el orden de manufactura del producto, así se evita regresar el mismo por áreas anteriores provocando una escasa probabilidad de contaminación.

El flujo del personal debe ser con acceso a todas las áreas y de manera indirecta, se cuenta con un pasillo central de amplitud moderada para el paso de personal en ambas direcciones y del equipo para cuando sea llevado al área de limpieza.

En los cubículos se consideran las diferentes presiones que deben tener y que sean las adecuadas, ya que al abrir y cerrar esclusas las presiones ayudarán a que el aire no lleve partículas de otros productos, y no se genere una contaminación cruzada. Esto con ayuda de los sistemas de extracción.

Es necesaria la identificación de cubículos que eviten confusiones y mezcla, así la identificación debe constar de:

Nombre del producto que se esta produciendo

Equipo que se está utilizando

Número de lote del producto

La industria contaría con 5 zonas generales:

- Oficinas administrativas
- Comedor y Auditorio
- Producción
- Almacén
- Zonas verdes

### 3.2. ÁREA DE PRODUCCIÓN

El área de producción de antibióticos debe contar con las siguientes instalaciones:

#### 3.2.1. ESPACIO

##### 3.2.1.1 ACCESO PRINCIPAL AL ÁREA

Es importante que sólo exista un acceso al área de antibióticos, ya que al entrar o salir es necesaria una asepsia general de todo el personal que ahí labora, además de que esta área debe estar aislada de todas las demás secciones, como por ejemplo el almacén.

##### 3.2.1.2. BAÑOS Y VESTIDORES

Inmediatamente después de la entrada se encuentran los baños y vestidores, ya que todo el personal de antibióticos debe cambiar su ropa de calle por la de trabajo, específicamente la de antibióticos, la cual estará siempre

limpia y ésta no se sacará del área. Al término de la jornada el personal se dará una ducha para quitar todo aquel antibiótico que pudiese haber quedado en su persona y poder vestir su ropa de calle evitando así ser un factor de contaminación cruzada.

#### 3.2.1.3. ESCLUSA DE PERSONAL

Después de los vestidores se encontrará la puerta de entrada al área con la que el personal deberá cruzar uniformado con su ropa de trabajo.

### 3.2.2. TIPOS DE ÁREAS

En el área de antibióticos se manejan diferentes formas de productos, por lo que es necesario la presencia de los cubículos correspondientes y en forma separada de cada forma farmacéutica, como son:

Tableteado

Cápsulas

Llenado de polvos

Polvos estériles. Viales

Polvos no estériles. Suspensiones

#### 3.2.2.1. ALMACÉN DE UTENSILIOS

El cubículo donde se guardarán todos los utensilios limpios de las máquinas debe encontrarse por separado de las mismas, en donde se encontrarán los repuestos de las máquinas en orden y clasificados para un mayor control y limpieza.

### 3.2.2.2. LAVADO DE MATERIAL

El cuarto de lavado del material ocupado en la manufactura debe encontrarse lejos de las áreas de proceso, ya que aquí se juntan todas las máquinas y equipos utilizados en los diferentes procesos, lo que puede ocasionar contaminación, este cuarto debe mantenerse limpio siempre.

### 3.2.2.3. LABORATORIO

Es importante la presencia del laboratorio, ya que aquí es donde se determinará si el producto es aceptado o rechazado, según el control de calidad especificado para cada producto. El laboratorio se dividirá en tres áreas:

#### - LABORATORIO DE CONTROL QUÍMICO

En este laboratorio se realizarán las pruebas químicas de la materia prima y de los productos terminados, estas pruebas son:

- pH
- Viscosidad
- Fluidez
- Velocidad de flujo
- Tamaño de partícula
- Densidad aparente
- Porosidad
- Identidad
- Concentración
- Valoración
- Potencia

- LABORATORIO DE CONTROL FÍSICO

Aquí se realizarán las pruebas físicas para producto en proceso, estas pruebas son:

- Control de peso
- Uniformidad de contenido
- Dureza
- Disgregación
- Disolución
- Espesor
- Estabilidad de color y de humedad
- Efectos de luz y calor

- LABORATORIO DE CONTROL MICROBIOLÓGICO

Aquí se realizarán las pruebas al producto para determinar si se encuentra con la pureza establecida, la estabilidad requerida, potencia microbiológica y las pruebas a realizar son:

- Cultivos con microorganismos. Se pueden utilizar cepas de bacterias Gram (-) como por ejemplo la cepa de *Salmonella sp.*

3.2.2.4. DESEMPACADO

El área de desempacado se localizará en contacto con el exterior del área de antibióticos, ya que aquí es donde se recibe el material y materias primas que se van a utilizar en el proceso. Aquí se le quita el cartón (o cajas de cartón) a toda la materia prima y al material de envase.

#### 3.2.2.5. AREA ESTÉRIL

En el área de antibióticos el área estéril es muy importante, ya que existen mayormente antibióticos que se manejan en forma aséptica por lo que la presencia de este es necesaria. Esta área debe contar con las secciones de:

- Lavado de viales
- Horno estéril
- Esclusa personal
- Llenado
- Taponado

las cuales se deben encontrar de preferencia en forma horizontal, ya que esto ayuda a no regresar a las secciones y se lleva un trabajo lo más aséptico posible.

#### 3.2.2.6. ACONDICIONAMIENTO

El área de acondicionamiento se debe encontrar dentro del área de antibióticos pero en contacto con el almacén ya que este se encargará de surtir los empaques necesarios para los productos terminados. Aquí se encuentran los espacios para:

- Equipos
- Cubículos para el material de proceso
- Areas separadas para cada forma farmacéutica
- Pasillo descarga de montacargas
- Montacargas
- Pasillo de circulación interna

### 3.2.2.7. Almacén

El almacén, pieza importante en toda industria farmacéutica, ya que aquí el producto es sometido a cuarentena y enviado para su distribución y venta. En el almacén se encuentran:

- Recepción de material y materia prima
- Surtido de materia prima a producción
- Almacenaje de materia prima y producto terminado
- Expedición de producto terminado
- Esclusa de material de producción a almacén
- Acceso personal de antibióticos
- Esclusa personal de producción a almacén
- Area para el producto en cuarentena

#### 3.2.2.7.1. ALMACÉN DE SUSTANCIAS ACTIVAS APROBADAS

Este almacén se encuentra dentro del almacén general, pero contará con una "sección privada" en la que solo se encontrará el principio activo perteneciente al de antibióticos, la cual debe estar alejada de las demás materias primas como son los lubricantes, colorantes, etc., ya que el antibiótico requiere de cuidados especiales para su control.

### 3.3. UBICACIÓN DE EQUIPOS

#### 3.3.1. CUARTO DE MÁQUINAS

En la industria farmacéutica el cuarto de máquinas se encuentra fuera del área de producción de productos, ya que aquí se lleva el control general de los



procesos y se necesita personal especializado en las máquinas y con conocimiento de cada proceso. Aquí se encuentran:

- Cisterna y bombeo de agua potable
- Almacenaje de aguas pluviales
- Caldera
- Compresor de aire
- Gas L.P.
- Cisterna de alimentación para los procesos

Se requiere de un adecuado mantenimiento de las instalaciones para evitar riesgos para el personal, el producto y la planta, también es importante que todos los equipos se encuentren identificados.

Los riesgos que se pueden provocar por el mal manejo de los mismos es una explosión de la caldera, o fuga de gas L.P. o la contaminación del agua potable; por esto es importante que la planta cuente con personal capacitado para casos de siniestro.

Se propone un diagrama para las áreas de una planta de antibióticos. (Fig. 5)



#### BOMBEO DE AGUA

Contará con una bomba de 30 HP, con un gasto de 450 lmp y 58 m de descarga, operada automáticamente con flujo en la línea. Suministra a 4 hidrantes al mismo tiempo. Además una bomba auxiliar con motor a gasolina v.w sirve de respaldo en caso de emergencia y falta de luz. El sistema se mantiene constantemente presurizado con una bomba auxiliar de 5 HP tipo turbina, operada automáticamente.

#### EXTINGUIDORES

Se cubrirán todas las áreas de oficinas, almacenes, comedor, auditorio, laboratorio y planta de producción con extinguidores de CO<sub>2</sub> a razón de 1 cada 30 m<sup>2</sup> de 6 kg cada uno.

En áreas de computo se dispondrá de HALÓN. (En algunos lugares ya se esta prohibiendo el uso del mismo).

En la subestación eléctrica se contará con sistema automático de detección y supresión de incendio a base de cilindros estacionarios de CO<sub>2</sub>.

#### MONITOREO

Se contará con sistema de monitoreo con detectores de humo en todas las áreas y detectores infrarrojos o térmicos para alarma en caso de algún siniestro, especialmente cuando no hay personal, con tablero central en el puesto de vigilancia.

#### SUPERVISIÓN

Con un circuito de monitoreo de TV, se reforzará la vigilancia, además de las estaciones veladoras, servirán para la supervisión de los equipos mencionados en horas hábiles y posterior a éstas.

#### SALIDA DE EMERGENCIA

Existirán, estratégicamente distribuidas, salidas de emergencia con señalización conectada a la planta de luz de emergencia, que indique estos puntos, así como el piso.

#### BLOQUEOS

En áreas entre producción y almacén, se colocarán puertas contra incendio que permitan aislar zonas de fuego, asimismo, dentro del área de producción se tendrá este tipo de puertas que permitan aislar por zonas de fuego.

### 3.5. SISTEMAS CRÍTICOS

#### 3.5.1. SISTEMA DE AGUA

- Agua para inyectables

Se utilizan dos cisternas:

Cisterna de agua pluvial con capacidad de acuerdo al tamaño de la planta.

Cisterna de agua potable con capacidad de acuerdo al tamaño de la planta.

El agua será transportada por tuberías de acero inoxidable 316 que evite la proliferación de microorganismos, se deberá almacenar 12 horas antes de ser utilizada.

La tubería de salida de la cisterna estará compuesta por: filtro de carbón, separador de osmosis inversa, desmineralizador, ozonizador, destilador.

Este sistema debe estar diseñado para procesar agua de suministro y primeramente proporcionar agua purificada con un contenido de sólidos totales disueltos, menor a 0.2 p.p.m.

A partir de ésta agua se obtiene otra destilada con contenido microbiano de 10 microorganismos entre 100 ml, y contenido de sólidos totales menor a 0.1 p.p.m. con calidad de agua para inyectables.

### 3.5.2. SISTEMA DE VAPOR

#### VAPOR

Se utilizan dos tipos: vapor industrial y vapor limpio o acondicionado.

El vapor industrial es utilizado para el calentamiento de equipos en el proceso de fabricación; y el vapor limpio es utilizado para la esterilización de materiales por calor húmedo.

El agua utilizada en el lavado del frasco vial se recircula al servicio de vapor el cual es utilizado en los hornos para secar y esterilizar el frasco vial.

Esta red del sistema de vapor, contará con alarma auditiva para indicación de falla de flama o alta presión de vapor o bajo nivel de agua.

### 3.5.3. SISTEMA DE AIRE

Las fibras de los filtros utilizados en el proceso no deben reaccionar con los productos utilizados. Se recomiendan filtros de mezcla de celulosas (nitrate) con 0.22 micrones máximo de porosidad ya que estos reducen el contenido de partículas que se inyectan al producto. El uso de los filtros de asbesto se encuentra prohibido ya que se le considera cancerígeno.

#### AIRE COMPRIMIDO

Se utiliza para la limpieza del equipo, por lo que debe encontrarse limpio y libre de partículas, así como el de no contener humedad.

#### 3.5.4. SISTEMA DE GAS

Los gases que se utilizan es el L.P., nitrógeno, oxígeno y bióxido de carbono.

Todos los gases deben contar con transportación independiente, los cuales debe estar identificados y con un sistema de calibración confiable que indique la cantidad que se tiene, y separados unos de otros para evitar contaminación de gases en caso de fuga de los mismos así como para facilitar su limpieza.

#### 3.5.5. SISTEMA DE VENTILACIÓN

##### CONTROL AMBIENTAL

Por la naturaleza misma de la Planta Farmacéutica, se maneja bajo el concepto de sistema cerrado, ya que en su interior se mantienen condiciones de limpieza extrema, además de aquellas tipo estéril. Esto significa que todo el aire que se maneja es filtrado al entrar o salir, con filtros de muy alta eficiencia del 99.97% y partículas de hasta 0.3 micras.

El sistema de ventilación sirve para mantener a toda la industria en ambiente estéril y con el propósito de evitar contaminación dentro de la misma, así como mantener un estado de frescura para bienestar del personal.

Este sistema se obtiene por medio del enfriamiento del vapor, el cual al regresar a su fase líquida es almacenado en tanques y es bombeado por un cambiador de calor que lo manda al área de fabricación por medio de ductos de material inoxidable y de fácil limpieza colocados en la parte superior de la

industria y en cada salida o entrada de aire dentro de la misma se encuentra con filtros de extracción y colección de polvos.

Para el control microbiológico se contará con los filtros de 0.22 micrones de espesor y con manejadoras de aire, llevando una limpieza periódica y frecuente de los mismos, para evitar acumulación de polvo y sustancias que lleguen a obstruir su funcionamiento.

#### AIRE ACONDICIONADO

Para el área de producción se contará con un sistema de aire acondicionado de alta tecnología que mantendrá estrictamente las condiciones de limpieza, humedad y temperatura; y donde se requiera esterilidad estará bajo las normas más estrictas, con un sistema de manejadoras de aire y filtros, operados automáticamente y monitoreo continuo de las condiciones, mediante el empleo de un conmutador.

#### COLECCIÓN DE POLVOS

Sistema de extracción y colección de polvos localizados en toda la producción, para proteger a los trabajadores y asegurar la limpieza de la planta.

Dentro de los procesos donde existen polvos, un sistema de colección de estos, con filtros, como los ya señalados anteriormente, mantiene el confinamiento y control de polvos a extremos muy altos de eficiencia, así como los procedimientos para su disposición y mantenimiento. Además todas las zonas de producción son cerradas, con puntos de control a base de un sistema sofisticado de esclusas, incluyendo donde se contienen los equipos de aire acondicionado, dispuestos de tal manera que aseguran que no entren ni salgan partículas, arriba de lo ya indicado.

Se puede contar con dos unidades de compresión, las cuales entregarán aire limpio, seco y libre de aceite. Los polvos colectados son inactivados con hipoclorito de sodio. Es importante contar con un sistema que ayude a que pueda recobrase la energía del compresor y con una cubierta aislada acústicamente, un amortiguador de descarga, y un silenciador de aspiración amortiguará el ruido producido en la aspiración.

#### CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA

El control en la colección de polvos ayuda también en la contaminación cruzada. En años anteriores se había observado los riesgos que causa en la salud los problemas de contaminación cruzada, sobre todo con los beta-lactámicos; ésta observación indicó prácticas de manufactura inadecuadas, por lo que se creó un comité para contaminación con penicilina, que evaluara el problema e hiciera las recomendaciones apropiadas. Este resumen se publicó en 1964 y desde 1968 la FDA, en el CFR Título 21, 141 inciso 107, establece oficialmente la prueba de ausencia de contaminación por beta-lactámicos en los productos farmacéuticos; y en 1976, la edición del CFR Título 21, 436 inciso 104 se actualizaron los requisitos para productos farmacéuticos no beta-lactámicos estableciendo la ausencia de penicilinas.

Existen tres métodos diseñados especialmente para las pruebas de contaminación:

1. Método oficial según FDA, con extracción en acetato de amilo de las penicilinas en Buffer ácido y reextracción en Buffer a pH 6.
2. Extracción de la preparación (pH6) con cloroformo o diclorometano. Area de aplicación: en productos con alta solubilidad en solventes orgánicos.



3. Preparación directa de las soluciones o suspensiones ajustando el pH a 6.

Áreas de aplicación: en productos sin inhibición adicional.

Cualquiera de estos procedimientos puede utilizarse, siempre y cuando se realice una validación y se demuestre que el método es adecuado.

El método de investigación microbiológico se basa en una prueba de difusión de placas de *Micrococcus luteus* ATCC 9341, como organismo de prueba extremadamente sensible. Las penicilinas se identifican por zonas de inhibición, de tamaño más o menos grande alrededor de la solución de prueba aplicada. En la prueba rutinaria es posible, mediante este método, detectar hasta  $3 \text{ a } 5 \cdot 10^{-9}$  ppb de penicilina G, la cual se emplea como sustancia de referencia en todos los análisis.

Las instalaciones y servicios en la industria son los cimientos para que la empresa funcione bien y cuente con las comodidades necesarias para llevar a cabo un trabajo satisfactorio. El espacio que tenga la empresa para expandirse y tener áreas libres para futuras ampliaciones son importantes para seguir con la nueva tecnología y el progreso, los cuales son necesarios para continuar vigentes en el mercado de la industria farmacéutica.

---

## CAPITULO IV

### EQUIPO

---

## CAPÍTULO IV

### EQUIPO

Los equipos utilizados en la Industria Farmacéutica de Antibióticos son de gran importancia, ya que aquí es donde se prepararán los productos. Es importante señalar que estos equipos utilizados en la manufactura, proceso y empaque del fármaco debe ser del diseño apropiado, así como su tamaño, el lugar donde esté ubicado para facilitar su operación y para su limpieza y mantenimiento.

#### 4.1. UBICACIÓN

El equipo se ubicará de acuerdo al espacio y área que se tenga planeado para cada uno de los procesos, escogiedose el equipo que se utilizará para cada uno de los mismos. Es necesario tener en cuenta una posible expansión y por lo tanto un equipo compatible con el avance de la tecnología.

#### 4.2. MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN

La construcción de los equipos debe ser de material inoxidable y de fácil limpieza, que no reaccionen con la materia prima, con la sustancia activa, el aditivo así como los colorantes o lubricantes, y que sus piezas sean movibles y con facilidad de cambiarlas. Debe mantener la identidad, calidad y pureza del fármaco y de los requerimientos establecidos del mismo.

#### 4.3. INSTALACIÓN

El equipo debe ser instalado por la empresa proveedora y permitir que el jefe de mantenimiento junto con su personal se encuentre presente para observar la instalación del mismo, para posibles cambios en su acondicionamiento y permitir la facilidad para realizar una revisión futura.

En caso de cambio de ubicación debe ser realizado por la empresa proveedora, para así evitar futuras alteraciones en el equipo en su acomodo final.

#### 4.4. CALIBRACIÓN

Los equipos se clasifican en automáticos, mecánicos y equipo electrónico. Estos incluyen computadoras o sistemas que permitan una función satisfactoria ya sea en la manufactura, proceso o empaque. Si el equipo lo requiere debe de calibrarse, inspeccionarse o revisarse de acuerdo al programa designado, esto mismo debe realizarse cuando se le de mantenimiento.

#### 4.5. OPERACIÓN

En caso de que exista algún problema en el programa maestro, debe llamarse al personal especializado y autorizado para verificarlo, cambiarlo o reintegrarlo.

El personal debe conocer el funcionamiento básico del equipo para utilizarlo en toda su extensión, esto lo conocerá por medio de normas que la Industria realizará después de estudiar el instructivo de cada equipo y transcribirlo al lenguaje coloquial del personal.

La industria debe de escribir sus propios Procedimientos de Manufactura que se basarán en las necesidades de cada industria.

#### 4.6. CALIFICACIÓN OPERACIONAL.

Es necesario que el personal tenga una capacitación sobre el equipo que va a trabajar y las normas que debe seguir para utilizar y manejar el mismo, así como la vestimenta que debe presentarse para realizar dicha labor. Por lo que para asegurar al empleado, al producto y al equipo, esta capacitación se realizará con las normas de trabajo con la que la Industria se basa. El resultado de esta capacitación se obtendrá con la calidad del producto y la seguridad del personal.

#### 4.7. LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO

Cada equipo debe tener su propio cubículo, así como los accesorios y utensilios del equipo deben encontrarse en el cubículo correspondiente.

Los equipos y utensilios deben limpiarse, mantenerse y sanitizarse en intervalos apropiados para prevenir el mal funcionamiento o la contaminación con otros fármacos. Debe de registrarse su limpieza en las bitácoras y seguir el procedimiento de limpieza para el mismo.

Deben etiquetarse indicando en que proceso se utilizó, cuando fue lavado y cuando se le dio mantenimiento, incluyendo los utensilios utilizados en la manufactura, proceso y empaque. También puede incluirse el responsable de la limpieza, el responsable del mantenimiento y una descripción detallada de los métodos, equipos y materiales utilizados en las tareas anteriores, así como el método de desensamble y ensamble, y quien llevó a cabo la inspección.

La limpieza del equipo se llevará a cabo cada vez que se termine de realizar el proceso, aunque se trate del mismo producto, ya que la acumulación de una fase y otra provoca alteraciones en el antibiótico.

El mantenimiento debe llevarse a cabo de acuerdo al procedimiento del mismo y será periódicamente para evitar mal funcionamiento y paro en el proceso. Se llevará a cabo un mantenimiento preventivo el cual se realiza periódicamente para revisar el buen funcionamiento del equipo y realizar una limpieza profunda (pieza por pieza).

El mantenimiento de emergencia se realiza cuando, aunque no sea su período, el equipo falle y provoque paro total en el proceso.

#### 4.8. IDENTIFICACIÓN

Cada equipo y cubículo debe estar visiblemente identificado con los siguientes datos:

##### Equipo

Producto anterior

Número de lote

Fecha de limpieza

Nombre de la persona que lo realizó

Producto actual

Número de lote

Nombre de la persona que lo realiza

##### Cubículo

Nombre del equipo

Producto actual

Número de lote

Fecha

Los equipos que adquiera la industria son muy importantes para obtener la calidad y producción de acuerdo al ideal de la empresa. Estos deben ser de fácil limpieza y manejo, así como el permitir que se puedan acondicionar a las nuevas tecnologías y obtener mejores resultados sin pérdidas.

---

## CAPITULO V

### PERSONAL

---



## CAPÍTULO V

### PERSONAL

El personal que labora en una Industria Farmacéutica está integrado generalmente por profesionales químicos.

La sociedad tecnológica en la que actualmente participamos sugiere diferentes tipos de mentalidad, imaginemos un equipo que integra una sinfónica, la cual tiene sus liderazgos que serían:

**COMPOSITOR.** Trabajo predominantemente intelectual, (pensamiento abstracto, con aptitudes para detectar deficiencias de los sistemas y concebir nuevos y mejores métodos).

**ARREGLISTA.** Inventor o innovador, con capacidad para crear mediante el arreglo de los conocimientos existentes. Su función es encontrar, diseñar y construir cosas que funcionen.

**OPERADOR.** Experto en el ensamble, operación y mantenimiento de producción de la tecnología.

**INTERPRETE.** Ubica sus actividades donde las ciencias físicas se relacionan con la administración, medicina, sociología o ecología.

La creciente magnitud y la automatización de las plantas Industriales Farmacéuticas, han hecho que la demanda de recursos humanos en esta industria se desplace cada vez hacia una mayor calificación del personal, por lo que la Industria no contrata sólo profesionales químicos.

#### 5.1. CLASIFICACIÓN DEL PERSONAL

En la Industria Farmacéutica el personal se divide en:

- Dirigentes

Los dirigentes están conformados por los profesionales que se relacionen con la industria química, los cuales deben estar familiarizados con los procesos y métodos que se realizan. Deben conocer la administración y los procesos legales de la industria para asesorar a sus subordinados.

- Mandos Intermedios

Está conformado por los supervisores, los cuales son profesionistas que conocen el proceso de los productos y tienen un conocimiento amplio y general de todos los procesos y métodos que se llevan a cabo en las diferentes áreas. Se encargan de dirigir y delegar responsabilidades a su personal, y supervisan los procesos que están a su cargo.

- Obreros y empleados

Es personal que ha sido capacitado de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura, para poder utilizar y manejar los equipos y productos que se le asignen. Es importante que lleven a cabo a satisfactoria su capacitación para mantener su propia seguridad y la de todo el personal dentro de la industria.

- Visitadores médicos

Es personal que ha sido capacitado para ofrecer y dar a conocer los productos que se fabrican en la planta a todos los que ejercen alguna actividad relacionada con la salud.

## 5.2. RESPONSABILIDADES DEL PERSONAL

### CONTROL DE CALIDAD

El personal que labora en el área de control de calidad tiene la responsabilidad para aprobar o rechazar los componentes, productos contenidos en el fármaco, el material en proceso, material de empaque, etiquetado y producto final; y la autoridad para revisar el proceso de producción para asegurarse de que no hayan ocurrido errores, si los hubiese se tendría que investigar a fondo.

Los laboratorios adecuados facilitan las pruebas y aprobaciones o rechazos de los componentes, productos contenidos en el fármaco, el material en proceso, material de empaque, etiquetado y producto final, así como los procedimientos o especificaciones "impacto" en la identidad, estrategia y pureza del producto.

### PRODUCCIÓN

El personal encargado de la manufactura, proceso, empaque y distribución del medicamento debe ser responsable y tener educación sobre higiene, así como entrenamiento y experiencia, para relacionarse con personas diferentes asignadas a las diversas funciones dentro de la misma planta.

#### ENTRENAMIENTO/CAPACITACIÓN

El entrenamiento debe operarse en particular para la ejecución del empleado basándose en las GMP's. Este entrenamiento debe conducir a la calificación individual sobre bases continuas y debe realizarse con suficiente frecuencia para asegurarse de que los empleados se familiaricen con las GMP's y aplicarlas cuando se requieran.

Debe adquirirse el número necesario de personal calificado para la supervisión y ejecución en la manufactura, proceso, empaque y distribución del medicamento evitando así sobrepoblación que produce estorbo y confusión o acumulación que produce errores y faltas en los productos.

#### CONDICIONES DE TRABAJO PARA EL PERSONAL

El personal encargado de la manufactura, proceso, empaque y distribución del medicamento debe utilizar ropa limpia y apropiada para la ejecución de su trabajo. La protección del cabello, cara, manos y brazos es muy conveniente, además de reforzarse para proteger el fármaco de la contaminación. El personal debe practicar una buena sanitización y tener buenos hábitos de limpieza.

Solo el personal autorizado puede entrar a las áreas asignadas como "límite de acceso al área", ya que son las responsables y conocen el funcionamiento de las mismas.

Ninguna persona puede realizar en ningún momento alguna alteración en el fármaco para satisfacer el control de calidad excluyendo algún componente o

contenido del mismo. Todo el personal debe reportar al supervisor las condiciones adversas que pudieron observarse en el proceso del producto.

### 5.3. RESPONSABILIDADES DE LA EMPRESA

La empresa debe de permitir y exigir que todo su personal conozca sus ideales, para obtener resultados satisfactorios de acuerdo con ellos; así como el de preocuparse por que todo el personal tome el entrenamiento de las Buenas Prácticas de Manufactura, para asegurarse de cumplir con todas las normas y condiciones sanitarias, así como el de sus procedimientos.

El ambiente de trabajo que se establezca en la empresa es primordial para una relación empleado/empleado y empleado/empresa.

Es necesario que conozcan las necesidades y preocupaciones del personal y se permita la comunicación para una mejor relación en el trabajo y obtener los resultados de acuerdo a los objetivos propuestos.

El personal en toda empresa es el que pone el nombre de la misma en el conocimiento general del mercado y de todos aquellos sitios de interés de la misma, por lo que es importante tener siempre el personal calificado y entrenado para obtener los resultados, así como no olvidar que son personas con necesidades, intereses e ideas que ayudan a mantener a la empresa "viva".

---

CAPITULO VI

MANUFACTURA

---

## CAPITULO VI

### MANUFACTURA

El proceso de manufactura es el proceso en el cual se formula con un fármaco intermedio, una sustancia para obtener un producto terminado, tomando en cuenta el tipo de material utilizado y su preparación.

El proceso de manufactura y su control termina en la fórmula dosificada.

Para comenzar la manufactura se requiere del conocimiento de los cuidados del antibiótico, ya que como se menciona en los antecedentes son sustancias que se deben manejar con cuidado, ya que su composición y pureza pueden cambiar.

#### 6.1. PROPUESTAS DE PROCEDIMIENTOS

Para el mejor control en el proceso de manufactura se recomiendan realizar Procedimientos de Manufactura, que al igual que el equipo, es necesario también en el proceso.

- Requisición para material/materia prima

Este procedimiento indicará la forma de llenar la orden de requisición, así como la transportación y recibimiento del material y la materia prima y el lugar en donde se llevará a cabo esta acción. Es necesario señalar que fin

debe tener el cartón ya que es necesario su desecho, para evitar estorbos, suciedad y que sea foco de infección o nido de animales.

- Manejo de sustancias activas

Este procedimiento indicará la forma en que la materia prima debe ser llevada al almacén de sustancias activas, así como la forma de llenar la requisición, debe especificarse que debe ser sacada y pesada, dentro de una bolsa de plástico, en una báscula que se encuentra dentro del mismo almacén y transportada al cubículo en que será utilizada dentro de los botes de plástico para materia prima de uso exclusivo en antibióticos.

- Manejo del material

De acuerdo a la orden de producción, el material requerido es llevado al cubículo en que será utilizado, este debe ser vaciado dentro de una bolsa de plástico y colocado en botes de plástico para material, de uso exclusivo en antibióticos, y transportado al área donde será utilizado.

## 6.2. FABRICACIÓN

En la fabricación del productos se recomienda realizar Procedimientos de Fabricación, ya que por ser una actividad repetitiva el personal puede cometer errores durante la fabricación al realizar la actividad "mecánicamente".

La materia prima debe ser llevada con los cuidados que se indiquen para mantener su estabilidad y pureza requeridas. Al momento de comenzar el proceso para su fabricación debe de ser realizado con limpieza y de acuerdo a las condiciones que especifique su uso, como es la utilización guantes y



cubrebocas, esto de acuerdo al Procedimiento "Normas de Trabajo..." y "Manejo del material..." mencionados anteriormente.

La materia prima será manejada según la orden de producción, por lo que si es necesario mezclarla se llevará al cubículo de mezclado, luego al cubículo que le corresponda para su producción en la forma farmacéutica propuesta y una vez finalizada su fabricación trasladarla a acondicionamiento.

Para realizar la fabricación de los productos es necesario que tanto los equipos como los cubículos se encuentren en excelentes condiciones de limpieza y funcionamiento, por eso la importancia de seguir las GMP's y llevar a cabo los Procedimientos de Manufactura, así como los Procedimientos de Limpieza mencionados anteriormente.

Los equipos deben mantenerse limpios y en caso de no haber sido utilizado durante 24 horas, cuando se vayan a utilizar deben volver a lavarse. Cuando no se utilicen se taparán con sus fundas correspondientes y en todo caso deben encontrarse identificadas, ya sea como "equipo limpio" o "equipo sucio", según los procedimientos de limpieza de equipo.

### 6.3 ACONDICIONAMIENTO

En acondicionamiento el producto terminado es llevado para su empaque y etiquetado final. Después es acomodado dentro de cajas de cartón y llevados al almacén para que cumplan con la cuarentena.

Es importante que cuando el producto terminado sea llevado a acondicionamiento debe encontrarse todo el producto identificado y etiquetado.

Al igual que el equipo de fabricación, el equipo para acondicionamiento debe encontrarse limpio e identificado como "equipo limpio" o "equipo sucio".

Antes de comenzar el acondicionamiento es necesario limpiar el equipo de acuerdo a los Procedimientos de Limpieza autorizados. Esta actividad deberá ser llevada a cabo cada vez que se de por finalizado el acondicionamiento del lote completo del producto.

Para llevar un mayor orden y control sobre el acondicionado de los productos, se puede realizar un programa de Acondicionado el cual puede ser mensual y en el cual se indicarán los productos a acondicionar, el lote, la cantidad y su proceso.

Se muestra una hoja modelo propuesta para este fin. (Fig. 6)

En toda industria el tronco común es la manufactura y la fabricación del producto, ya que estos son la fuente de trabajo de la misma industria. Es importante que sea llevado a cabo con las más estrictas normas de trabajo y calidad que el producto requiere, para fomentar así su competencia en el mercado.

El realizar procedimientos de fabricación ayuda a la realización de un mejor trabajo, el cual puede ser modificado en el momento que la industria considere necesario y no basarse en los rumores que genere la fabricación del producto. Por lo cual, al tener un escrito, ayuda a facilitar las modificaciones que se requieran , además de mantener a la industria en la modernidad del mercado.



---

CAPITULO VII

ALMACENAMIENTO

---

## CAPITULO VII

### ALMACENAMIENTO

El almacén es el área en donde se va a recibir, separar, almacenar, distribuir, y aprobar todo el material, materia prima y producto terminado que llegue y se fabrique en la industria. Y esta área debe estar separada del resto de la planta.

Es necesario llevar un orden y registro de todas las cantidades que lleguen y se utilicen del material y materia prima. El control del almacén se basará para reafirmar el control dentro de la planta.

#### 7.1. PROCEDIMIENTOS PROPUESTOS

Para ayudar en el orden y control del almacén se recomiendan realizar Procedimientos de Almacenamiento como:

- Condiciones para almacenamiento

Este procedimiento especificará las condiciones que se deben tener para organizar y mantener un almacén. Aquí se especificará la ubicación de espacios y estructura para el acomodo de tarimas con producto, material o materia prima. Se debe tener en cuenta que el producto, materia prima y material así como el producto de cuarentena deben encontrarse en zonas separadas, así como la existencia de cubículos para la materia prima aprobada. Se indicará la temperatura que debe mantenerse la cual debe ser

no menor de 18°C, la cual debe ser fresca, además de contar con ventilación de aire y sistema de recolección de polvos. Así también como el uso de las esclusas para entrada y salida de material y materia prima y las de personal.

- **Acomodo de cajas colectivas en tarimas**

Las tarimas a utilizar se recomiendan de acero inoxidable, y en este procedimiento se explicará el acomodo de las cajas para ocupar todo el espacio de la tarima y la forma en que irán las siguientes cajas. Es importante mencionar la limpieza de las tarimas y el cuidado para manejarlas.

- **Forma de estribación de cajas**

Este procedimiento se basará en el anterior y especificará la forma en que deben ir estribadas las cajas. Se recomienda sea de tipo eslabonada con la caja de abajo, es decir como una pared de ladrillo.

- **Normas de recepción de material y materias primas**

Es importante establecer las normas para recibir el material, ya que deben revisarse las especificaciones requeridas, la cantidad necesaria y todo debe registrarse y firmarse por ambas partes. El personal responsable del recibo del material y del producto debe estar en conocimiento de las normas regulatorias de sanidad así como de los requerimientos de la FDA acerca de los productos farmacéuticos.

- **Transferencias de producto terminado**

Es necesario establecer las condiciones para el traslado del producto terminado, ya que esta es la imagen que es presentada al consumidor, y de

la que depende la aceptación de la mercancía en todos los mercados tanto nacionales como extranjeros. Así mismo es necesario establecer el cuidado y seguridad durante el manejo de los montacargas y dar a conocer los pasillos por donde deben transitar, y el cuidado durante el manejo con el que se debe transportar el producto terminado.

## 7.2. DISTRIBUCIÓN

La distribución se lleva a cabo dentro del almacén , pero se debe encontrar en un área separada del mismo. Aquí se encuentra el producto terminado y aprobado para su distribución, por lo que es importante checar que todo el producto se encuentre identificado y ordenado según corresponda a la orden de distribución.

Así mismo el personal responsable debe verificar que se encuentre etiquetado con el número de lote, la cantidad y el destino, esto por si existiera algún problema y fuese necesario su recolección o reclamación.

### 7.2.1. PROCEDIMIENTOS PROPUESTOS

Aquí también es necesario el establecimiento de Procedimientos de Distribución, por lo que se proponen los siguientes:

- **Condiciones de almacenamiento**

En este procedimiento se especificarán los puntos a cumplir para aceptar los productos para su distribución, que como se mencionó anteriormente es importante la identificación de los mismos de acuerdo a la orden de surtido.

- Separación de áreas

Se deben establecer espacios para llevar a cabo un registro de acuerdo a las ordenes de surtido, lo que permitirá una entrega a tiempo.

El almacenamiento del producto, en una industria farmacéutica de antibióticos, es un paso vital, ya que antes de salir al mercado se verifica que el producto esta en buenas condiciones para ser manejado y utilizado por cierto tiempo asegurandose el funcionamiento del mismo. El almacenamiento es el paso final del producto dentro de la industria, después del cual pasa a ser un medicamento del conocimiento público, por lo que es importante la satisfacción e imagen que deja el mismo.

La distribución del producto es la forma en que la industria se conecta con el público, ya que al dejarla en lugares accesibles como son las farmacias, permite una mayor opción de curación para el tratamiento de alguna enfermedad.

La distribución debe ser llevada a cabo con el mismo orden y responsabilidad que se maneja dentro de la industria, para que en caso de ser requerido se pueda recoger aquel producto que se le considere un peligro para la salud pública, así como el de mantener los registros del mismo para cualquier modificación que se vaya a realizar como el del cambio de su forma farmacéutica.



---

## CONCLUSIONES

---

## CONCLUSIONES

El manejo de los antibióticos requiere de cuidados especiales, por lo que es importante el conocimiento de estos para utilizarlos adecuadamente.

Así mismo por el manejo que requieren, se considera necesario que se encuentren en áreas apartadas de otras sustancias o productos, considerando necesario que toda Industria Farmacéutica de Antibióticos se encuentre separada, en distancia, de las Industrias de Transformación.

Es por eso que esta tesis recomienda la separación, así como las instalaciones y servicios que mejor se adecuen a la misma. Sin embargo se recomienda los seguimientos que debe considerar para que la Industria se encuentre en la mejor disposición de competencia y modernidad. Así los documentos necesarios para el establecimiento de una industria de antibióticos, de acuerdo a las normas vigentes y regulatorias, se mencionan para ser tomadas como base del establecimiento.

Cabe hacer mención que las propuestas aquí descritas se consideran de importancia para fabricar un producto de calidad con el cual se pueda competir en el mercado nacional e internacional; estas han sido generalizadas en esta tesis, ya que de acuerdo a las necesidades que se plantea la organización de la Industria, podrán ser modificadas, alteradas, pero siempre en conocimiento de ser necesarias, para mantener el orden y la organización de toda actividad realizada dentro de la misma.

De acuerdo a lo realizado en trabajo de campo en los Laboratorios PROMECO S.A., se observó la necesidad de cerrar el área de Antibióticos; ya que este laboratorio trabaja con medicamentos penicilínicos y no penicilínicos, para ser reubicada, posteriormente, fuera del mismo laboratorio, pero con la experiencia del trabajo y con la mejor organización de la misma para ser una Empresa Líder en su ramo. Esta tesis puede ayudarlos a reubicar su área, si se le considera una guía en su búsqueda.

Considerandose satisfactorio el cumplimiento del objetivo de la tesis, mencionando las propuestas generales pero básicas de la misma, se puede concluir que la llegada a la meta del primordial deseo de superación y competitividad se encuentra en el nacimiento de la idea de establecer una Industria que pueda ser considerada un rival en la competencia del mercado, bajo cualquier norma y circunstancia que se presente en el camino.

Nosotros somos los que formamos las ideas y necesidades, por lo que nosotros somos los que debemos plantearlas, desarrollarlas y llevarlas a cabo para el mejor fin propuesto.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

## BIBLIOGRAFIA

Buenas Prácticas de Manufactura, "GMP", *Regulación para productos Farmacéuticos y de Consumo*, Enero 1992., parte 210. sección 210.1 - 211.208.

Carleton, Frederick J., "*Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes*", Marcel Dekker Inc., New York 1986., p. 411

Comisión de las Comunidades Europeas, *Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea.*, Vol. IV., CCE 1989.

CFR, Título 21, Parte 210 y 211.

*Código Sanitario Mexicano*, Ed. Porrúa. 1994.

Drill., "*Farmacología Médica*", Ed. La Prensa Médica Mexicana, México 1978., p. 1668-1669

Gilbert, Banker S., "*Modern Pharmaceutics*", Ed. Marcel Dekker. 1990.

Giral, José., "*La Industria Química en México*", Ed. Redacta. 1978.

Goodman - Gilman., "*Bases Farmacológicas de la Terapéutica*", Ed. Panamericana. 1977.

Goth., *"Farmacología Clínica"*, Ed. Médica Panamericana. México 1990., p. 1610-1632

*Guía para efectuar prácticas correctas de Manufactura en la Industria Farmacéutica*, Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas. A.F.M. 1983., p. 1 - 3.

Helman, José., *"Farmacotecnia Teórica y Práctica"*, Ed. CECSA. 1981.

INTERNET, *"Departament of Pharmaceutical Sciences"*

Lachman., *"The Theory and Practice of Industrial Pharmacy"*, Ed. Leal and Febiger. 1986.

Litter, Manuel., *"Farmacología Experimental y Clínica"*, El Ateneo, Argentina, Febrero 1988., p. 1460-1512

*Ley Federal de Drogas, Alimentos y Cosméticos*, "FDA".

Meyer, Philippe., *"La Revolución de los Medicamentos"*, Ed. Espasa-Calpe. 1986.

*Reglamento de Construcción del D.F.*, Ed. Porrúa. 1994.

Remington, Joseph P., *"Remington Farmacia"*, Ed. Panamericana. 1987.

*Revista Informacéutico*

Vol. 1, No. 1, Marzo - Abril 1994

Vol. 1, No. 5, Enero - Febrero 1995

*Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*

Vol. 24, No. 1, Abril - Mayo 1993

Vol. 24, No. 6, Febrero - Marzo 1994

Vol. 25, No. 1, Abril Mayo 1994

*Secretaría de Desarrollo Urbano y Ecología, SEDUE.*

*Secretaría de Salubridad y Asistencia, SSA.*

Starkenstein, E., "*Farmacología, Toxicología y el Arte de Recetar*", Ed. Labor.  
1956.