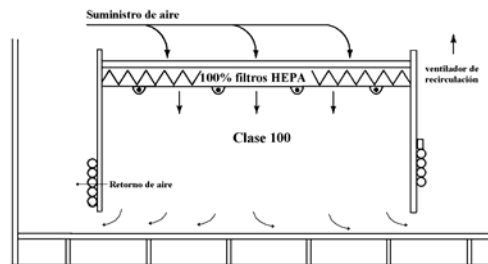


ÁREAS PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS Y ALIMENTOS



TEMA 14

ÁREAS PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS Y ALIMENTOS: Métodos para reducir el contenido microbiano y de partículas del aire. Características de construcción de un área limpia. Métodos empleados para el control de áreas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Al finalizar el tema el estudiante podrá:

1. Señalar la necesidad de acondicionar el área de acuerdo al tipo de producto que se desea elaborar.
2. Definir áreas controladas y áreas limpias, partículas viables y partículas inertes.
3. Discutir los métodos para reducir el contenido microbiano y de partículas en el aire.
4. Definir prefiltro, filtro HEPA.
5. Describir los tipos de flujo dentro de un área limpia (turbulento y unidireccional).
6. Definir campana de flujo laminar, gabinetes de seguridad biológica, aisladores.
7. Comparar los dispositivos de flujo unidireccional horizontal y vertical.
8. Discutir las características de construcción de un área limpia.
9. Citar algunos métodos físicos y microbiológicos empleados para realizar el control de las áreas.

Uno de los factores a considerar durante la elaboración de un producto (medicamento, cosmético o alimento) es la contaminación proveniente del ambiente donde se está preparando, ya sea producción en gran escala, como se hace en los laboratorios e industrias, o en pequeña escala como ocurre en la oficina de farmacia. Esta contaminación se debe a las partículas presentes en el aire, las cuales pueden provenir del suministro del mismo, del personal y las desprendidas por los equipos y demás superficies del área de trabajo.

El aire que respiramos es un aerosol que contiene partículas de diferente tamaño (aproximadamente entre 30 y 0,1 μm) cuya composición varía dependiendo del lugar, clima y época del año. Estas partículas pueden clasificarse en:

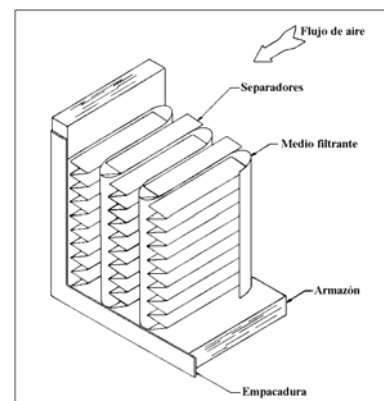
- Partículas inertes: objetos sólidos o líquidos cuyo tamaño oscila, generalmente entre 1 nm y 1 mm.
- Partículas viables: partículas inertes que llevan uno o más microorganismos capaces de reproducirse. Los microorganismos no se encuentran flotando libremente en el aire sino que son transportados de un sitio a otro unidos a las partículas de polvo, escamas de piel, gotas de saliva, etc.

La presencia de partículas inertes y/o viables en el aire donde se está elaborando un producto puede provocar la contaminación del mismo. Por ejemplo, si estamos elaborando un producto estéril se requiere que éste se encuentre libre de microorganismos viables, pirógenos y partículas; si elaboramos un producto oral se requiere la ausencia de patógenos y bajo número de microorganismos viables. En ambos casos se necesitan áreas limpias, pero los requerimientos son más estrictos para los productos estériles.

La filtración es el método más utilizado para obtener aire de la calidad adecuada. El aire contiene partículas de diferente tamaño, por lo cual se utilizan filtros de diferente eficiencia de filtración, colocados en serie, para hacer más eficiente y económico el proceso. Primero se colocan los prefiltros, con el fin de eliminar las partículas de mayor tamaño y luego los filtros de alta eficiencia, que eliminan las partículas más pequeñas.

En la industria farmacéutica se utilizan los filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) que son capaces de retener partículas $\geq 0,3 \mu\text{m}$ con una eficiencia mínima de 99,97%. Estos filtros están hechos de un medio filtrante, que se pliega en forma de acordeón para proporcionar una mayor área de filtración, ensamblado en una armazón rígida.

Los filtros se colocan en el sistema de aire acondicionado (HVAC) de la planta, el cual debe proporcionar las condiciones adecuadas de temperatura, humedad y cantidad de partículas.



Filtro HEPA

El sistema de aire acondicionado utilizado en las plantas de elaboración de medicamentos, cosméticos y en algunos casos alimentos, se diferencia del utilizado en las oficinas en:

- Mayor suministro de aire: se requiere la entrada de mayor cantidad de aire en las zonas de producción que en las oficinas, ya que se debe reducir la contaminación producida durante el proceso.
- Uso de filtros HEPA: para retener las partículas de menor tamaño.
- Uso de filtros terminales: para que las partículas desprendidas por los conductos del sistema de aire acondicionado sean retenidas por el filtro HEPA.
- Diferencia de presiones entre áreas: para evitar la entrada de aire desde las áreas más sucias hacia las más limpias.
- Retornos en el extremo opuesto a la entrada del aire filtrado: para que el aire filtrado recorra toda el área y permita la eliminación de las partículas.

Dentro de las plantas para la elaboración de este tipo de productos tenemos varios tipos de áreas:

- Área Controlada: en la que se mantienen, dentro de límites establecidos, parámetros físicos tales como la temperatura, la humedad y la presión.
- Área Limpia: en la que, además de los parámetros anteriores, se controla la concentración de partículas en el aire.

Las áreas limpias se construyen de manera de reducir al mínimo la entrada, generación y retención de contaminantes que pudieran ser dañinos para el producto que se elabora en la misma. En esta área debe haber un riguroso control de las actividades que se realizan.

Las áreas limpias no sólo se utilizan para la producción de medicamentos, cosméticos y alimentos, sino también en las industrias electrónica, micro mecánica, etc. Para definir el nivel de limpieza en estas áreas se desarrollaron normativas tales como el Federal Standard 209E (U.S.A.) donde se clasifican las áreas basándose en el número de partículas, de determinado tamaño, presentes en el aire de la misma, sin importar si son inertes o viables. En la industria farmacéutica el propósito principal es reducir la cantidad de microorganismos viables presentes en el aire. Si se reduce el número de partículas presentes en un área, también estamos disminuyendo la cantidad de partículas viables, por lo que se adoptó el Federal Standard 209E considerando la cantidad de partículas iguales o mayores de $0,5 \mu\text{m}$ presentes en un metro cúbico de aire. Posteriormente la International Organization for Standardization (ISO) desarrolló un nuevo documento con el fin de uniformar, a nivel mundial, esta clasificación. En la siguiente tabla se presentan ambas clasificaciones.

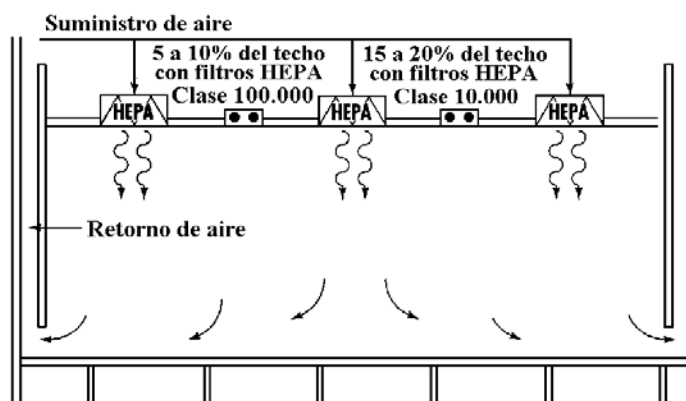
En la industria farmacéutica las áreas de elaboración de productos orales, tópicos son ISO clase 8 (100.000), las de llenado de productos inyectables son clase ISO 5 (100).

Comparación entre la clasificación de las áreas limpias de acuerdo al Federal Standard 209E y las Normas ISO.

FED STD 209E S.I. (U.S.)	ISO	Número máximo de partículas ≥ 0,5 μm/m ³ de aire	
		FED STD 209E	ISO
	ISO Clase 1	-	-
	ISO Clase 2	-	4
M 1.5 (1)	ISO Clase 3	35,3	35
M 2.5 (10)	ISO Clase 4	353	352
M 3.5 (100)	ISO Clase 5	3.530	3.520
M 4.5 (1.000)	ISO Clase 6	35.300	35.200
M 5.5 (10.000)	ISO Clase 7	353.000	352.000
M 6.5 (100.000)	ISO Clase 8	3.530.000	3.520.000
	ISO Clase 9	-	35.200.000

Dependiendo de la cantidad de filtros HEPA colocados en el área podemos lograr la eliminación de las partículas por dos mecanismos:

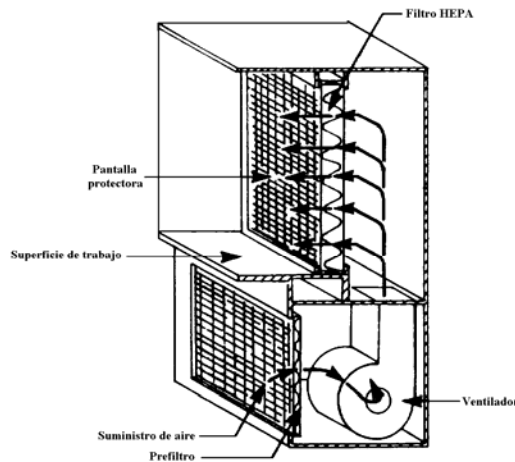
- Dilución de los contaminantes presentes por la entrada de aire filtrado, el cual se mezcla con el aire que se encuentra en el área; diluyéndose las partículas, ya que parte de ellas son eliminadas al salir por el retorno del aire. Este flujo de aire se denomina NO UNIDIRECCIONAL (turbulento) y se logra cuando sólo una porción de la superficie de entrada del aire tiene filtros HEPA.



Área con flujo no unidireccional

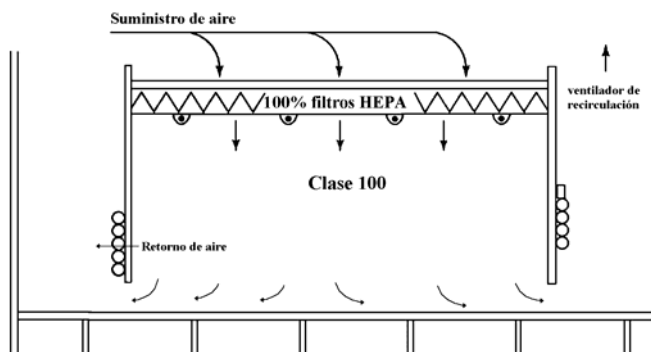
- Barrido de los contaminantes por entrada de una masa de aire filtrado que se mueve dentro del área de manera uniforme, en una dirección y en líneas paralelas, sin turbulencias, este flujo de aire se denomina UNIDIRECCIONAL (laminar) y se logra cuando la mayor parte de la superficie de entrada del aire tiene filtros HEPA.

Dependiendo de la ubicación de los filtros HEPA podemos tener áreas con **flujo unidireccional horizontal**, donde el aire se desplaza a lo largo de líneas horizontales.



Campana de flujo laminar horizontal

Áreas con **flujo unidireccional vertical**, donde el aire entra por el techo y sale por los retornos presentes en la parte inferior del área.



Área con flujo unidireccional vertical

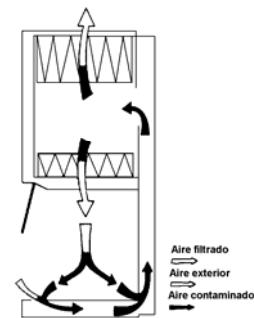
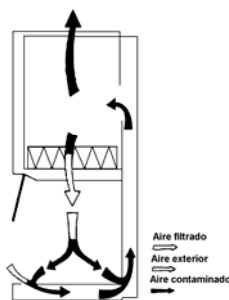
Las áreas con flujo unidireccional pueden ser cuartos completos, lo cual es común en los laboratorios, pero también pueden obtenerse con dispositivos de menor tamaño y móviles que mantienen las mismas características. Los primeros dispositivos desarrollados fueron las CAMPANAS DE FLUJO LAMINAR (nombre que se deriva del que anteriormente se le daba al flujo unidireccional). Podemos describirlas como una caja con una abertura frontal para introducir las manos del personal y los materiales y cuyo aire es filtrado a través de filtros HEPA.

Dependiendo de la localización del filtro HEPA podemos tener dos tipos:

- Campanas de flujo laminar horizontal, en las cuales el filtro HEPA está colocado en la parte posterior de la misma y el flujo de aire sale hacia el personal.
- Campanas de flujo laminar vertical en las cuales el filtro está colocado en la parte superior de la campana. El flujo de aire se desplaza hacia la parte inferior de la misma donde hay rejillas que permiten su salida.

Con estos dispositivos se protege el producto, pero no hay protección para el personal ni el medio ambiente.

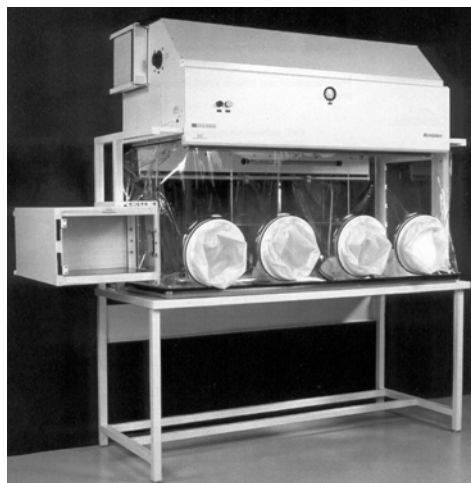
Cuando se trabaja con materiales peligrosos, por ejemplo microorganismos patógenos, sustancias con propiedades alergénicas o irritantes, no se pueden utilizar estos dispositivos porque no protegen el personal y contaminan el medio ambiente, en estos casos se utilizan **GABINETES DE SEGURIDAD BIOLÓGICA** donde se logra protección para el producto, el personal y el medio ambiente. Básicamente estos gabinetes son similares a las campanas de flujo laminar vertical, pero se diferencian en que tienen colocado en la salida de aire de las mismas filtros HEPA para filtrar el aire que sale al medio ambiente. En algunos casos, cuando se manipulan sustancias químicas, se colocan además otros dispositivos para retenerlas.



Campana de flujo laminar vertical

Gabinete de seguridad biológica

Existen otros dispositivos denominados **AISLADORES**, que son gabinetes de seguridad biológica que están totalmente aislados del ambiente. Son microambientes donde se pueden realizar manipulaciones asépticas sin que el personal entre en contacto con el producto, ya que proporcionan una separación total entre un ambiente y otro. Los aisladores no intercambian directamente aire con el ambiente que los rodea y el aire que entra, lo hace a través de filtros HEPA.



Las campanas de flujo laminar y los gabinetes de seguridad biológica deben ser colocados en ambientes controlados, sin corrientes de aire (Por ejemplo, las producidas al abrir puertas, caminar rápidamente frente a la campana) que puedan perturbar el flujo unidireccional. Deben ser áreas de acceso restringido.

Las áreas limpias deben ser diseñadas y construidas de manera de disminuir al mínimo la cantidad de partículas desprendidas, para ello se deben utilizar materiales adecuados. Debe haber la menor cantidad de muebles, repisas, etc. y no deben haber sitios de difícil acceso, que permitan la acumulación de sucio.

Las superficies de los techos, paredes, pisos, luces, estantes, mesones, gabinetes, etc. deben ser lisas, libres de grietas o hendiduras, no deben liberar partículas y ser resistentes a los procesos de limpieza y desinfección. Las uniones de las paredes con el techo y el piso deben ser redondeadas para facilitar su limpieza e impedir la acumulación de sucio. Las lámparas no deben sobresalir de los paneles y estar selladas al soporte. Los pisos deben ser de materiales resistentes y sin hendiduras.

Para garantizar el funcionamiento adecuado de estas áreas se deben realizar controles físicos y microbiológicos.

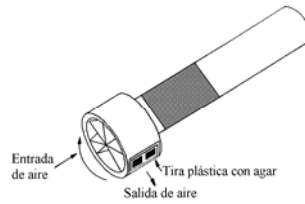
Controles físicos: se realizan con el fin de garantizar que estos parámetros están dentro de las especificaciones, incluyen:

- Temperatura
- Humedad
- Recuento de partículas
- Velocidad del aire
- Integridad de los filtros HEPA
- Presión del Área

Controles microbiológicos: se realizan con el fin de determinar la cantidad de microorganismos en el aire y en las superficies del área, lo cual influye sobre la calidad microbiológica de los productos elaborados en la misma.

La evaluación de la calidad microbiológica del aire puede realizarse mediante:

- **Métodos activos:** Utilizan dispositivos para tomar un volumen definido de aire y luego determinar las unidades formadoras de colonias (ufc) presentes en él. Un ejemplo de estos dispositivos es el Dispositivo Centrífugo de Reuter, el cual tiene una turbina que aspira el aire y hace que las partículas impacten sobre una tira de agar colocada en la pared interna de la turbina. Es portátil y funciona con baterías.



Dispositivo Centrífugo de Reuter (RCS)

- Sedimentación en placas de Petri: es uno de los métodos más utilizados para determinar la calidad microbiológica del aire. Las placas contienen un medio nutritivo sólido. Se exponen un tiempo determinado en sitios establecidos y luego se incuban. En este método los microorganismos viables presentes en el aire, son llevados a la superficie del medio sólido por las corrientes de aire presentes en el área. Es un método fácil de realizar y económico que nos permite obtener información sobre los microorganismos capaces de sedimentar del aire.

La evaluación de la calidad microbiológica de las superficies puede realizarse mediante:

- Placas de contacto (RODAC): Son placas llenas con un medio nutritivo sólido con una superficie convexa que se presionan sobre la superficie plana a evaluar. Se utiliza para superficie planas.



Placa RODAC

- Hisopos: El hisopo humedecido se frota, en tres direcciones, sobre un área predeterminada, luego se coloca en un diluyente para liberar los microorganismos presentes y de allí se toma una alícuota y se siembra en un medio sólido. Se utiliza para superficies irregulares o de difícil acceso.

BIBLIOGRAFÍA

Rossi, L. 1998. Áreas Limpias. Trabajo para optar al ascenso a Profesor Titular. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.

The Pharmacopeia of the United States of America. Cap 1116 Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments. 31 Edition. Rockville: USP; 2008.

Hay que incluir la bibliografía de las normas ISO

Luisa Rossi Devivo
Sofía Gutiérrez de Gamboa
Febrero 2002
Revisión 2008

ACTIVIDADES ADICIONALES

Elabora una lista con 10 productos farmacéuticos que deban ser elaborados en áreas ISO clase 8 y 10 productos farmacéuticos que deban ser elaborados en áreas ISO clase 5.

Investiga qué medidas se pueden tomar para controlar la contaminación del área en una farmacia comunitaria.

Busca en un diccionario de inglés técnico la traducción al español de las palabras siguientes:

Air currents	
Airborne	
Aseptic	
Clean rooms	
Corners	
Cracks	
Crevices	
Flat surface	
Gloves	
Hood	
Laminar flow	
Mask	
Moistened	
Particle size	
Positive air pressure	
Rinsed	
Safety	
Smooth	
Swab	
Technique	

