



REESTRUCTURACIÓN Y REDISEÑO DE UN ÁREA DE FABRICACIÓN EN UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

TESIS PRESENTADA A LA UNIVERSIDAD DE CHILE PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER
EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

CRISTIAN GONZALO PARRA GARRETÓN

Director Tesis
Edda Costa Castro
Universidad de Chile.

Co-director Tesis
Patricio Contreras Labrin
Laboratorio Valma S.A.

SANTIAGO, CHILE
Noviembre 2016

ÍNDICE

GLOSARIO DE TÉRMINOS	4
RESUMEN	5
SUMMARY	7
INTRODUCCIÓN	9
HIPÓTESIS	13
OBJETIVOS	13
1.1. Objetivo General	13
1.2. Objetivos Específicos	13
2.- METODOLOGÍA	14
2.1.- Revisar normas e informes técnicos	14
2.2.- Analizar las no conformidades	14
2.3.- Realizar reestructuración de las instalaciones físicas	15
2.4.- Realizar rediseño de los procesos	15
2.5.- Evaluar la clasificación de las áreas modificadas	15
2.6.- Evaluar impacto productivo al mejorar área	15
3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	16
3.1. Análisis normas e informes técnicos	16
3.2. Análisis de las no conformidades del área	19
3.3. Reestructuración de áreas	27
3.4. Rediseño de procesos	37

3.5. Evaluación de áreas	48
3.6. Evaluación impacto productivo	78
4.- CONCLUSIONES	85
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ANAMED: Agencia Nacional de Medicamentos de Chile

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura - en inglés *Good Manufacturing Practice (GMP)*

Excipiente: cualquier materia prima utilizada en la manufactura de los productos y que no sea un principio activo.

Fabricación (producción o manufactura): conjunto de operaciones involucradas en la obtención de un producto farmacéutico, desde la adquisición y recepción de materiales, hasta la liberación, almacenamiento y sus correspondientes controles de calidad.

ISO: Organización Internacional de Normalización - en inglés *International Organization for Standardization*

ISP: Instituto de Salud Pública de Chile

OMS: Organización Mundial de la Salud

POS o POE: Procedimiento Operativo Estándar

Principio activo: sustancia o mezcla de sustancias con efectos farmacológicos específicos o que obtienen efecto farmacológico al ingresar al organismo.

Producto a granel: producto que se encuentra en su forma farmacéutica definitiva.

Producto terminado: producto que se encuentra en su envase definitivo, rotulado y listo para su distribución a cualquier título.

Validación (calificación): acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y Laboratorio, que demuestran que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos.

RESUMEN

El trabajo de tesis se enfoca en la reestructuración y rediseño de un área de fabricación de un laboratorio farmacéutico para cumplir los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura. Toma como punto de inicio un informe emitido por las inspectoras de la Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile, donde se señala la no conformidad del área de fabricación de líquidos y semisólidos de un laboratorio farmacéutico. Se aborda desde las perspectivas de las áreas de Aseguramiento de Calidad y Producción, las cuales según los informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud y la legislación chilena, debe velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Esta mirada dual de la calidad y la productividad deben ir en forma conjunta para lograr resultados mayores de manera de entregar un producto de calidad, seguro y efectivo.

La metodología de trabajo corresponde primero a revisión de las modificaciones requeridas para el cumplimiento normativo, con la respectiva consulta de los informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud, la legislación local y bibliografía que aplica en la fabricación a los productos farmacéuticos antes señalados.

Como segunda etapa se realiza una inspección de los trabajos de reestructuración y cambios para verificar los puntos del cumplimiento de las normas de buenas prácticas de manufactura, incluyendo los flujos y procesos asociados, con el objeto de dar cumplimiento a lo solicitado y que posteriormente serán sometidos a la aprobación de la entidad regulatoria nacional.

En una tercera etapa se hacen los cambios en los procesos y procedimientos para tener un diseño de flujo adecuado. Estos cambios conllevan a una actualización de los procedimientos operativos estandarizados, parte del sistema documental de calidad, con su correspondiente distribución y capacitación del personal involucrado para el normal funcionamiento del área.

En cuarta etapa se realizan las pruebas de clasificación de las áreas de fabricación, donde se miden las concentraciones de particulado presente en las salas de fabricación envasado y empaque de productos farmacéuticos líquidos y semisólidos, para evaluar si cumplen con los requerimientos de las normas de Buenas Práctica de Manufactura.

Posteriormente, se evalúa el impacto productivo en unidades fabricadas que tienen las mejoras de área y de procesos que se realizan, comparando los datos históricos semestrales previos al cambio y el semestre posterior al cambio.

Con el cumplimiento de las distintas etapas del trabajo se logra implementar un área que cumple con lo solicitado por la autoridad regulatoria en conformidad a los requerimientos normativos de las Buenas Prácticas de Manufactura, junto con una mejora en la productividad del área.

SUMMARY

The work developed for this thesis, has an approach in restructuring and redesign of a manufacturing area in a Pharmaceutical Manufacturing Laboratory, in order to fulfill the requirements of the Good Manufacturing Practices (GMP), taking as starting line a report issued by Regulatory Auditors from *Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile*, in which is stated that the manufacturing area of liquid and semisolid dosage forms is not in compliance with the GMP requirements.

It is approached from the perspectives of the Quality Assurance and Production departments, which, according to World Health Organization Technical reports, and local regulations, are the departments in charge of assure the compliance of Good Manufacturing Practices inside of a Manufacturing site.

This dual look of quality and productivity should go together to achieve greater results in order to deliver products with quality, safe and effective.

The methodology used for this thesis, corresponds in first place to reviews of the modifications required for Regulatory compliance, with the suitable consultant to World Health Organization Technical reports, to local regulations and applicable bibliography regarding the manufacturing of pharmaceuticals products.

As second stage, an inspection of the restructuring work and changes in order to verify the compliance of the items regarding good manufacturing practices, including flows and processes associated, with the objective of fulfill the requirements requested, that in a late stage will be submitted to the approval of the *Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública de Chile*.

In a third step, changes are made in the processes and procedures to have an adequate flow design. These changes lead to an update of the standards operating procedures, part of the Documental Quality Management System, with its corresponding distribution and training of personnel involved for normal operation of the area.

In a fourth stage, tests of manufacturing area classification area made, where are measured the particulate concentration in the filling rooms and in packaging rooms of liquid and semisolid dosage forms, to evaluate the fulfilling with the requirements of GMP.

Finally, the impact on productivity of manufactured units in the improved areas and improved processes is evaluated, comparing the pre-change and post-change half semester historical data.

With the compliance of all the stages, is achieved the implementation of an area that meets the request of the regulatory authority in conformance with the requirements of good manufacturing practices, along with an improvement of the productivity of the manufacturing area.

INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica existen normativas que buscan garantizar la obtención de un producto de calidad. Estas normativas son conocidas como BPM las cuales son universales y decisivas en la calidad de los medicamentos. Es labor del área de Aseguramiento de Calidad garantizar que los productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización ^[1].

Este trabajo se enfoca desde las perspectivas de las áreas de Aseguramiento de Calidad, que como está definido en los informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en la legislación de Chile debe velar por el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y del Área de Producción de un laboratorio farmacéutico que debe cumplir las normas de las BPM en el trabajo diario ^[1]. Esta mirada dual de la calidad y la productividad deben ir en forma conjunta para lograr resultados mayores y que a la par de entregar un buen producto, se entregue en cantidades y tiempo adecuados.

En las visitas inspectivas realizadas por Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED) del Instituto de Salud Pública (ISP) han quedado observaciones por las falencias que presenta esta área, solicitando una remodelación de acuerdo a la normativa vigente. La observación de no conformidad es general y no entrega los detalles y puntos normativos que deben ser desarrollados, por lo que se debe iniciar una revisión de los mismos para realizar las actividades requeridas para corregir las falencias ^[2].

La reestructuración o rediseño del área toma en cuenta las variables anteriormente nombradas para obtener un resultado que cumpla

normativamente con las directrices y que permita el trabajo de fabricación de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas en forma coherente y productiva.

En el ámbito normativo internacional las BPM son las encargadas de dar las normas para garantizar que los productos farmacéuticos se fabriquen de manera uniforme y controlada, además de estar orientadas a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica de acuerdo a las normas de calidad. Estas normas son revisadas, corregidas y publicadas por la OMS como sugeridas para las industrias farmacéuticas a nivel mundial para garantizar una calidad mínima en la fabricación de medicamentos ^[3-6].

En el ámbito nacional se dictaron algunos decretos para el control de la fabricación de medicamentos, entre los que se tiene en orden cronológico:

El Decreto Supremo N°435 (D.S. N°435) promulgado en 1981, fue el primer texto legal que exigió en Chile algunas exigencias para la correcta fabricación de medicamentos. En este documento se definieron las normas que regían para la elaboración y venta de productos farmacéuticos, además aparece señalada la función del ISP para autorizar, inspeccionar y controlar a los laboratorios. Indica los requisitos generales que deben cumplir las instalaciones y el personal responsable (Director Técnico y Jefe de Inspección de Calidad -Químico Farmacéutico-) y no hace mención a las BPM ^[7].

En el D.S.N°1876 del año 1995, se estipuló que se aplicarían en nuestro país las normas de BPM de la OMS, el cual actualiza y complementa las exigencias que debían cumplir los laboratorios para la elaboración de medicamentos y la función del ISP para autorizar, inspeccionar y controlar. En el artículo 124 se señala en forma explícita que se debe dar cumplimiento a las normas y especificaciones de fabricación de las BPM recomendadas por la OMS y

adoptadas por el Ministerio de Salud y en el artículo N°125 el no cumplimiento de las normas de BPM, está dentro de las causales de cancelación de autorización de un laboratorio ^[8].

El D.S. N°3 del año 2010, vuelve a incluir la obligatoriedad del cumplimiento de las BPM. El decreto actualiza las normas, incluyendo exigencias de profesionales químicos farmacéuticos para Aseguramiento de Calidad y Producción, además de las áreas que ya antes lo mencionaban -Control de Calidad y Dirección Técnica- ^[1].

En el año 2013 complementando lo normado en el D.S. N°3 vigente se publica la Norma Técnica N°127 que establece el detalle de los requisitos para el cumplimiento de las BPM ^[5].

Este trabajo se realizó en el Laboratorio Valma S.A. donde dentro de las secciones de fabricación cuenta con un área de líquidos y semisólidos donde se realizó el trabajo.

En la actualidad en el laboratorio existen las siguientes áreas de producción:

- Comprimidos
- Líquidos (soluciones, jarabes y suspensiones)
- Semisólidos (cremas, emulsiones, pomadas, pastas, geles)
- Supositorios
- Polvos para reconstitución (sobres)

El área de líquidos y semisólidos del laboratorio fue construida en el año 1982 y modificada en su disposición actual en el año 1997 sin grandes cambios. En su origen y diseño no se consideraron las normas y los estándares de calidad.

El objetivo del presente trabajo de tesis fue realizar los cambios al área antes mencionada, superando o mejorando las falencias para que cumpla con las directrices normativas de las BPM, evaluando los flujos y el estado final de las mejoras y los cambios en la productividad.

HIPÓTESIS

La realización de las modificaciones de reestructuración de infraestructura y rediseño del flujo de los procesos permitiría que el área de fabricación cumpla el marco normativo de las BPM y un aumento en la productividad del área intervenida por un mejor uso de los espacios y flujos más lineales.

OBJETIVOS

1.1. Objetivo General

- ✓ Reestructurar y rediseñar el área de fabricación en un laboratorio farmacéutico

1.2. Objetivos Específicos

- ✓ Analizar no conformidades del área de líquidos y semisólidos.
- ✓ Realizar reestructuración de las instalaciones físicas.
- ✓ Rediseñar el proceso de fabricación y envasado de los productos.
- ✓ Evaluar que la clasificación de las salas limpias cumpla con su modificación.
- ✓ Evaluar impacto productivo con la mejora del área en variación de unidades fabricadas.

2.- METODOLOGÍA

2.1.- Revisar normas e informes técnicos

Se revisaron las modificaciones requeridas para el cumplimiento normativo mediante un análisis bibliográfico de las normas legales y los informes técnicos de la OMS.

Se evaluó el área física para determinar los cambios necesarios para el cumplimiento de las BPM.

El detalle específico revisado corresponde a lo que se señala en los requisitos de las instalaciones físicas y las medidas de control de la contaminación y mezclas.

2.2.- Analizar las no conformidades

Lo requisitos identificados en la revisión normativa se contrasta con lo presente en las áreas, que son parte del alcance del proyecto de tesis para tener identificadas las no conformidades.

La metodología de análisis de las no conformidades correspondió a la revisión de las modificaciones requeridas para el cumplimiento normativo, esto deriva del análisis bibliográfico de las normas y guías y evaluando en el área física las alternativas de modificación para cumplir las BPM.

2.3.- Realizar reestructuración de las instalaciones físicas

Se realizaron los cambios requeridos para solucionar las no conformidades, según las modificaciones sugeridas. Para ello se revisaron los trabajos de reestructuración y cambios para verificar los puntos del cumplimiento de la norma de las BPM. La revisión de los trabajos fue presencial.

2.4.- Realizar rediseño de los procesos

Con los cambios de infraestructura se rediseñaron los procesos de fabricación y envasado de los productos. Se actualizaron los POE acordes a la nueva situación de las áreas definiendo la forma de trabajo y los flujos de los materiales, personas y productos. Se hicieron los cambios en los documentos, se capacita al personal y se revisa en terreno el funcionamiento.

2.5.- Evaluar la clasificación de las áreas modificadas

Se evalúa la clasificación de salas limpias, si están adecuadas para cumplir los requerimientos y dar por conforme el cambio realizado. La evaluación se realizará según la norma ISO 14.644:1999, que determina las pruebas para medir el particulado, de las salas para clasificación de salas limpias, según lo estipulado en los informes de las BPM de la OMS. Además se miden los niveles de contaminación mediante control microbiológico de las instalaciones, según los requerimientos de BPM.

2.6.- Evaluar impacto productivo al mejorar área

Se evalúa la cantidad de unidades producidas anterior al cambio y lo que se logra con las modificaciones de área y de procesos.

3.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Análisis normas e informes técnicos

Se revisan las normas señaladas anteriormente para corroborar cuales son las exigencias legales a cumplir comenzando por lo señalado en el D.S. N°435 promulgado en 1981 hasta el D.S. N°3 del año 2010 que está vigente.

La revisión de los informes técnicos parte con el análisis del Informe 32 de la OMS del año 1992 principalmente en los requerimientos enfocados a las instalaciones que debe cumplir un laboratorio farmacéutico para estar conforme a las BPM, revisando las actualizaciones que emite la OMS del informe hasta el Informe 45 de la OMS para considerar las modificaciones que pudieran tener las recomendaciones. El detalle de estos informes permite levantar las no conformidades que tiene el área para definir los cambios requeridos para cumplir las BPM, ya que la entidad regulatoria deja una no conformidad general y no el detalle de los requisitos.

Se revisa la Norma Técnica N°127 del ISP del año 2013, que establece el detalle de los requisitos para el cumplimiento de las BPM. Esta norma técnica está basada en las recomendaciones de los informes de la OMS.

Los informes técnicos de la OMS señalan los siguientes requisitos normativos respecto de las instalaciones ^[3-6]:

- Las instalaciones físicas deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de forma que sean apropiadas a las operaciones a realizar.

- Las instalaciones físicas deben estar localizadas para reducir al mínimo los riesgos de contaminación cruzada.
- Las instalaciones físicas deben construirse para facilitar la sanitización, ser mantenidas y limpiadas fácilmente, disponibilidad de servicios (agua, electricidad, etc.), protección contra la entrada de insectos y otros animales.
- Cuando se genera polvo (por ejemplo, durante el muestreo, pesaje, mezcla y procesamiento de operaciones, el embalaje de polvo), se deben tomar medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.
- Para productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o funcionamiento de los equipos las salas deben estar provistas de electricidad, iluminación, temperatura, humedad, ventilación, control de plagas.
- Se debe cumplir con un flujo lógico para materiales y el personal.
- Para reducir el riesgo de contaminación cruzada, deben existir instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos como: materiales sensibilizantes, preparaciones biológicas (microorganismos vivos), antibióticos (β -Lactámicos), hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos, productos no farmacéuticos

- Productos como antibióticos no β -Lactámicos, hormonas sintéticas, corticoides podrían tener una producción “en campaña” con una limpieza adecuada y validada.
- No deben efectuarse en instalaciones de productos farmacéuticos: pesticidas y herbicidas
- Los materiales primarios de envasado y los productos a granel intermedios que están expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos, y cielorrasos) deben tener un terminado suave y estar libres de grietas y aberturas y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente, y si es necesario, de desinfectar.
- Tuberías y otras conexiones ubicadas para evitar puntos muertos.
- Diseño de los drenajes, deben ser equipados para prevenir contraflujo, evitar los canales abiertos, manejo efectivo del aire de acuerdo con el producto, temperatura controlada, humedad controlada.
- Las instalaciones deben ser diseñadas específicamente y distribuidas para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- Las áreas de cambio de ropa proporcionan accesos separados.
- Las instalaciones deben tener niveles de iluminación adecuados.

El análisis normativo señala que los cambios e implementación inicial del área no consideraron las recomendaciones que existían, puesto que no eran obligatorias en los años 80.

3.2. Análisis de las no conformidades del área

3.2.1. Área Líquidos y Semisólidos previo a la reestructuración

Se obtiene una imagen del plano aprobado y se presentan las distintas salas y procesos asociados en la Figura 1.



Figura 1: Diagrama de área de líquidos y semisólidos antes del trabajo.

Fabricación de cremas: área destinada a la fabricación de productos semisólidos de distinta naturaleza. Los productos fabricados en dicha área, son de uso tópico y corresponden a: pasta Lassar (óxido de zinc), pomada salicilada (salicilato de metilo al 10%), Deltisan[®] emulsión dérmica (óxido de zinc y aceite de hígado de bacalao), pomada alcanforada (alcanfor al 10%) y Gelcaín[®] gel bucal (lidocaína).

Fabricación de líquidos: área destinada a la fabricación de productos líquidos. Los productos fabricados en dicha área de uso oral y tópico, corresponden a: paracetamol gotas, aceite de ricino, alcohol alcanforado, tintura de valeriana, polividona yodada, azul de metileno, vaselina líquida.

Bodega de graneles líquidos/semisólidos: área destinada al acopio de los graneles generados en las áreas de fabricación.

Envase semisólidos: área destinada al envasado de productos semisólidos.

Envase líquidos/semisólidos: área destinada al envasado de productos líquidos y semisólidos.

En la Tabla 1 se presentan las salas de líquidos y semisólidos, área, volumen y su clasificación.

LUGAR	SALAS	Volumen sala (m ³)	Área sala (m ²)	Clasificación sala
<u>Líquidos y Semisólidos</u>	Fabricación líquidos	9,71	3,89	D (ISO 8)
	Fabricación semisólidos	13,25	5,30	D (ISO 8)
	Graneles	14,45	5,78	D (ISO 8)
	Envasado 1	20	8	D (ISO 8)
	Envasado 2	26	10,53	D (ISO 8)

Tabla 1: Salas de líquidos y semisólidos y su clasificación.

3.2.2. No conformidades detectadas

1. El estado general de las instalaciones en relación a su diseño, ubicación y actividad no es adecuado a la norma BPM. Falta delimitar o contar con áreas para algunos procesos, como un área de acondicionamiento de envases. En la Figura 2 se visualiza el área de fabricación de líquidos y semisólidos.



Figura 2: área de fabricación de líquidos y semisólidos.

2. El flujo de procesos y de personas no es correcto existiendo riesgo de contaminación cruzada. El ingreso de las materias primas se cruza con el flujo de personas y del producto elaborado. En la Figura 3 se presenta el diagrama de flujos, donde se aprecian en los accesos señalados con el cuadro con la letra “c” los lugares de mayor riesgo de cruce de productos y materiales en distintas etapas. Además se puede apreciar el libre tránsito de personas desde pasillos hacia las áreas de producto en envasado.

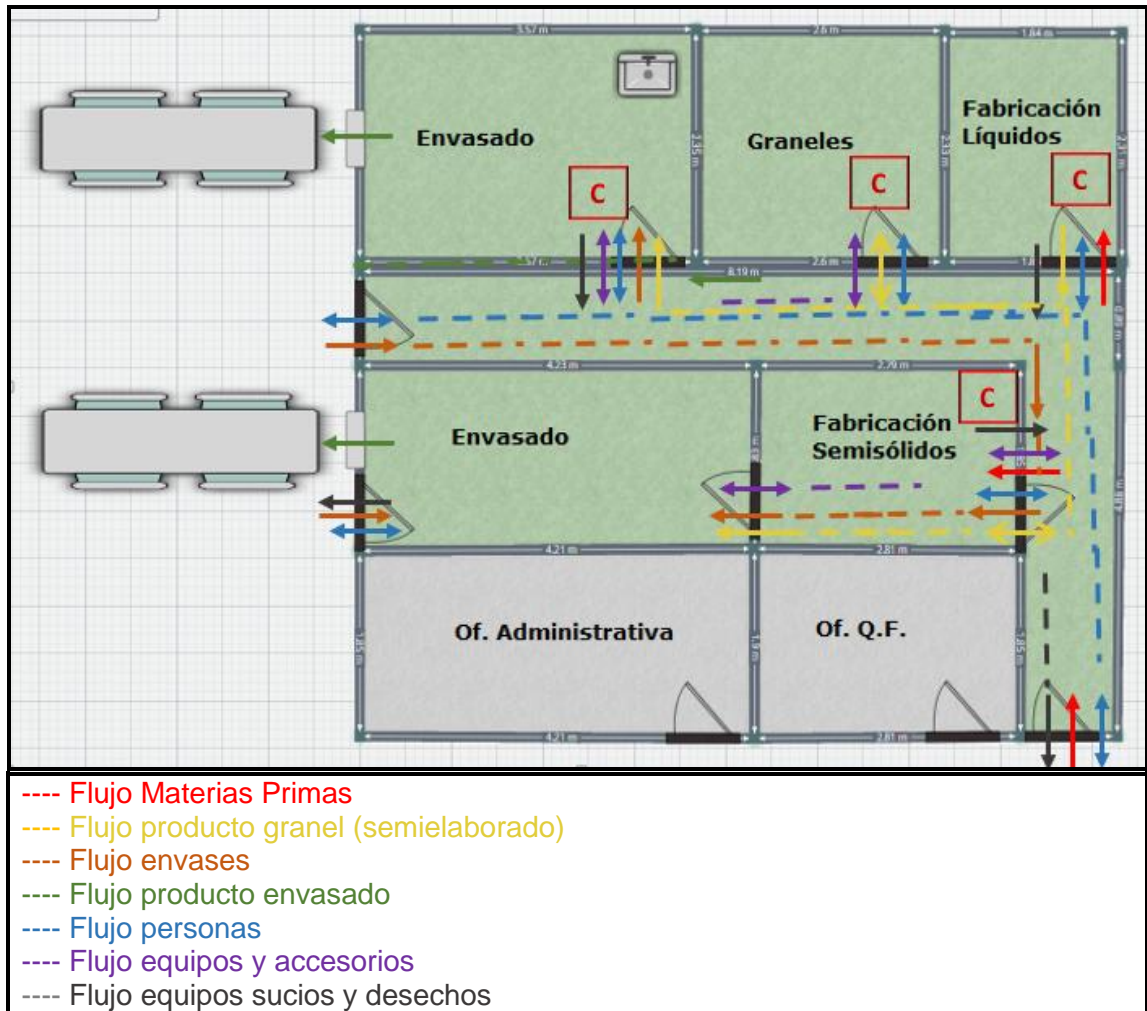


Figura 3: Diagrama de flujos.

3. El área de bodega de graneles comparte equipos limpios y productos elaborados sin envasar lo que impide un proceso de limpieza normal.
4. En el área de fabricación y envasado el sistema de aire funciona y controla el polvo en las áreas críticas (producto expuesto), sin embargo, en otras áreas -pasillo, esclusa, bodega- no funciona.

5. Las condiciones de temperatura, humedad, iluminación, ventilación, control de plagas se encuentra conforme, sin embargo, se sugirió mejorar la intensidad lumínica.
6. El flujo de personas, materiales y productos no está conforme a lo requerido, existen riesgos de contaminación y error.
7. Los productos fabricados en el área no requieren áreas exclusivas, no corresponden a productos de riesgo que necesiten condiciones especiales.
8. Los materiales de las áreas son adecuados, requiriendo solamente un proceso de mantención. Las puertas están fuera de normativa ya que son de madera y deben ser reemplazadas, como se observa en Figura 4.



Figura 4: Imagen de puertas del área de líquidos

9. En el área de fabricación de líquidos hay cañerías de agua purificada para la fabricación, se miden y revisan y están conformes con las normas (no tienen filtraciones ni puntos muertos).
10. En el área de envasado hay un lavadero para los insumos que tiene problemas (presenta fugas y material del mueble está en mal estado) y debe ser modificado para cumplir los requerimientos normativos. Esto se muestra en Figura 5.



Figura 5: Lavadero de envasado

11. El área no presenta esclusa para ingreso de personal, por lo que no hay cambio o protección en la ropa. Las puertas del área abren directamente al pasillo general de planta y es necesario tener esclusas e implementar cambio de ropa para evitar contaminaciones cruzadas y errores. Los niveles de iluminación son adecuados.

Las no conformidades existentes presentan riesgos potenciales, los cuales no han ocasionado problemas graves en los procesos de fabricación.

La gran dificultad para implementar los cambios requeridos por norma y recomendados por el desarrollo de este trabajo es el espacio físico limitado. Las mejoras deben apuntar a alternativas que pueden ser realizadas en un espacio limitado.

3.2.3. Modificaciones sugeridas para el cumplimiento normativo

1.- Mantenimiento completa de las instalaciones.

En la unión de pared con piso se deben cambiar las escocias, ya que presentan mal estado. Se recomiendan escocias plásticas o de acero.

Se deben cubrir daños e imperfecciones de muro, para su posterior pintado, la pintura debe ser lisa y lavable. Se debe habilitar un área de acondicionamiento (o limpieza) de los envases.

2.- El flujo presenta cruce continuo de las materiales y el personal, por lo que se deben reestructurar las áreas y rediseñar los procesos para obtener un flujo adecuado que evite el cruce de los productos en distintas etapas que puedan generar un error o confusión. Las materias primas cruzan con producto semielaborado que pudieran contaminarse o confundirse. Se debe diseñar un flujo que vaya en forma lineal y no retroceda.

3.- En el área donde se juntan equipos y graneles de productos la solución es habilitar otra área o realizar una separación para separar las actividades.

4.- En el sistema de aire se debe realizar un ajuste del sistema para lograr lo requerido por norma en todas las salas. Se debe controlar el caudal y las

renovaciones de las salas, ajustar los diferenciales de presión para garantizar no tener contaminación cruzada. Se debe realizar nuevo conteo de partículas para confirmar la clasificación de la sala (Clase D).

5.- En las zonas de envasado se debe aumentar la intensidad lumínica, con focos adicionales o de mayor potencia en los existentes.

6.- Se debe reformular el flujo del proceso, realizando cambios en la operación, cambios de sala o normando las actividades para controlar los problemas que pueda generar el cruce potencial que se aprecia en el estado actual.

7.- A pesar de no tener productos con condiciones especiales de fabricación se debe tratar de agrupar los productos por tipo en el uso de los equipos. Equipo de fabricación de crema, distinto a los líquidos. Dentro de los equipos de líquidos se puede tener una para líquidos tópicos y otro de líquidos orales.

8.- Las áreas deben ser mantenidas adecuadamente. Se deben cambiar las puertas por unas de materiales más adecuados a las áreas limpias y la limpieza requerida para las operaciones farmacéuticas.

9.- Se debe cambiar el lavadero, delimitarlo o cerrarlo, de material inoxidable con profundidad para lavar los implementos y llave adecuada a un lavadero.

10.- Se deben construir las esclusas requeridas, el proceso no puede abrir en forma directa al pasillo general de la planta. Las esclusas permitirán disminuir los riesgos de contaminación y contaminación cruzada del área.

Estas modificaciones fueron conciliadas con el Director Técnico y jefe de planta para definir los cambios necesarios.

3.3. Reestructuración de áreas

Respecto a las modificaciones sugeridas, se realizan cambios en las instalaciones, para lo cual tomando las salas actuales y un área de pasillo no utilizado se amplían algunas salas, se modifican otras y se crean las necesarias.

3.3.1. Sala de acondicionamiento de envases

Para el cumplimiento de la calidad se debe asegurar que los envases utilizados estén en condiciones adecuadas para su utilización en productos farmacéuticos se deben garantizar previamente varios factores entre ellos el proveedor calificado y auditado, las características y el tipo de material acorde a cada producto, la conformidad de las especificaciones por parte de Control de Calidad. Una vez dentro del proceso productivo se debe acondicionar de manera adecuada, existen diversas formas dentro de las más utilizadas requeridas para los productos orales o tópicos están el lavado de envases y el soplado de envases.

Lavado de envases: se someten los distintos envases a un lavado con agua y/o solución detergente que posteriormente será enjuagada con agua (purificada en su enjuague final). En el caso de productos que no tienen agua o pudieran verse afectados por su presencia se debe contar con alguna forma de secado para eliminar el agua.

Soplado de envases: se someten los distintos envases a soplado con aire para eliminar residuos extraños, residuos de los procesos de fabricación de envases, polvo u otros.

De los dos métodos analizados, se selecciona el soplado de frascos debido a la naturaleza de los productos (orales y tópicos) y que requieren una menor infraestructura para su implementación.

Esta sala no existe en la disposición actual, por lo que se habilita. Se dispuso que la sala de fabricación de líquidos se transforme en la sala de acondicionamiento de envases primarios. Se deben realizar la mantención de piso, paredes y cambio de puerta para cumplir lo requerido. La sala queda como se aprecia en la Figura 6.



Figura 6: Sala de acondicionamiento de envases y sistema de soplado.

3.3.2. Esclusas de ingresos

Se define en el área de pasillo realizar una separación para crear 2 esclusas, en una estará el ingreso de las materias primas que ingresan al área y en la otra esclusa estará el ingreso y salida de personal. Estas áreas deben contar con salidas del sistema de aire para poder generar diferenciales de presión. Se colocan al inicio y al término del pasillo del área (que tiene forma de L) y por la disposición de los ductos de inyección de aire en ambos queda un ducto para permitir el cumplimiento normativo. Estas esclusas permiten evitar la comunicación directa de las áreas a un pasillo general, por lo que se reduce el riesgo de contaminación. Esto queda como se observa en Figura 7.



Figura 7: Esclusa materiales y esclusa de personas

3.3.3. Bodega de graneles y equipos

El diseño actual tiene un área donde se almacenan los productos graneles que son fabricados a la espera de su envasado y también se almacenan los equipos e implementos que no están en uso.

Las alternativas evaluadas son la separación del área actual o la implementación de una nueva área para dejar en ella alguno de los dos tipos de componentes de la actual.

Al revisar el tamaño y la disposición de la sala actual es necesario habilitar una nueva sala. Se define utilizar la sala anteriormente utilizada como envase de semisólidos para almacenamiento de graneles fabricados.

Se debe mejorar piso, cerrar su acceso a áreas de empaque y habilitar puerta de salida de granel. Se debe cambiar el material de la puerta que conecta con fabricación.

Para los equipos e instrumentos, se anexa una sala de otra área de la planta que está adyacente al pasillo y permite realizar la conexión al área. Esta sala se le realiza mantención de piso, paredes y se le instala puerta de material adecuado, junto con aislarla del área donde se utilizaba anteriormente. Este cambio se requirió para no tener una sala que estuviera en medio del flujo, ya que la sala anterior se había definido para el acondicionamiento de envases.

Estos cambios se pueden ver en la Figura 8.



Figura 8: Bodega producto granel y bodega de equipos e implementos

3.3.4. Sala de envasado

El diseño actual entregaba directamente los productos del envasado al empaque, por lo que generaba problemas de flujo cuando correspondía etiquetar o digitar datos en los productos, por lo que se define reubicarla en la sala mixta de graneles y equipos en desuso. La sala se amplía usando un pasillo no utilizado. Se refacciona piso, paredes y puertas. Se habilita lavadero aislado en su interior. Se define dejarla como sala única de envasado para líquidos y semisólidos, ya que se contará con una sala mejor equipada que separar el envasado por salas. Como se aprecia en la figura 9.



Figura 9: Sala de envasado

3.3.5. Lavadero de Sala de envasado

El lavadero existente no cumplía los requerimientos normativos y de uso. Se realiza separación del lavadero del resto de la sala de envasado mediante paneles y lamas de separación. Se reemplaza el lavadero por un lavafondos de acero inoxidable, se cambian los ductos y se instala una llave con ducha para la limpieza. Se observan los cambios en la Figura 10.



Figura 10: Lavadero área envasado líquidos y semisólidos

3.3.6. Sala de Etiquetado / Digitado de serie

El proceso de etiquetado y/o digitado de serie no estaba considerado dentro del área, por lo cual los materiales y/o envases se debían etiquetar y/o digitarse en líneas de empaque. Este flujo y contraflujo generaba cruces y era un potencial riesgo de error o de contaminación cruzada. Se reestructura la sala de envasado de líquidos y semisólidos y se define dejarla para los procesos de

etiquetado y digitado, la cual entregará finalmente a empaque los productos para su embalaje en los envases secundarios y terciarios. Se realiza mantención a piso, paredes y se cambian las puertas. Se observa el área modificada en Figura 11.



Figura 11: Etiquetado y digitado

3.3.7. Sala de Fabricación

Se deja sólo una sala para la fabricación mixta de líquidos y semisólidos, en la anterior sala de fabricación de cremas, ya que ésta tiene punto de agua purificada requerido para la fabricación. Tomando el espacio necesario se debe ampliar la sala reduciendo la nueva sala de graneles. Se mejora piso, paredes. Se habilitan conexiones eléctricas y de agua requeridos para poder utilizar adecuadamente el área.



Figura 12: Sala de fabricación de líquidos y semisólidos

Todos los cambios estructurales fueron consultados con la arquitecta que presta servicios al laboratorio que dio su factibilidad técnica de los cambios y luego presentados para su aprobación previa al ISP, indicando las observaciones y limitaciones señaladas por la arquitecta. El plano con las nuevas salas se presenta para su aprobación, posterior a lo cual se pueden realizar los cambios.

Los cambios de la reestructuración se aprecian en la Figura 13 que muestra el nuevo plano del área y en la Tabla 2 están las nuevas dimensiones de las salas.

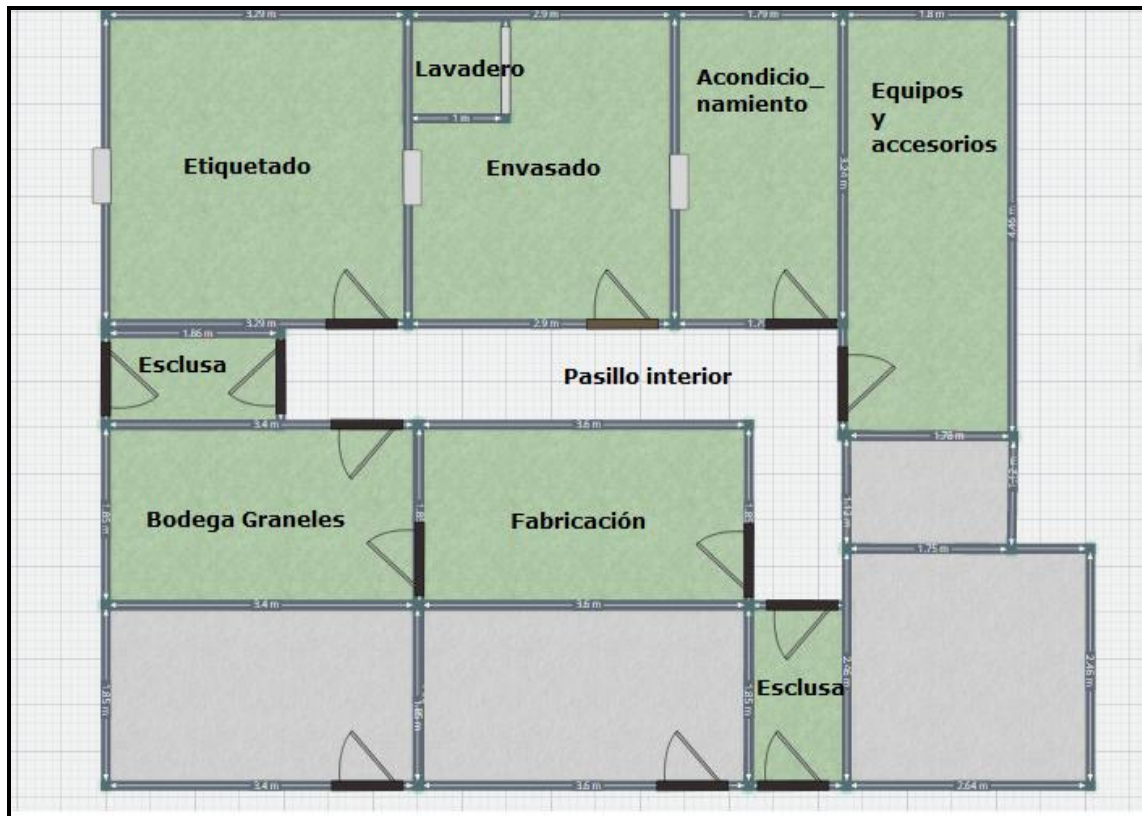


Figura 13: Diagrama de reestructuración de área

LUGAR	SALAS	Ancho (m)	Largo (m)	Altura (m)
Líquidos y Semisólidos	Fabricación	1,85	3,6	2,49
	Graneles	1,85	3,4	2,49
	Etiquetado	3,24	3,29	2,49
	Envasado	3,24	2,9	2,49
	Esclusas	1,0	1,86	2,49
	Lavadero	1,0	1,0	2,49
	Acondicionamiento envases	3,24	1,76	2,49

Tabla 2: Tabla de dimensiones de salas modificadas.

3.4. Rediseño de procesos

Respecto a las modificaciones definidas en la reestructuración de áreas se deben rediseñar los procesos para dejarlos operativos y controlados, se debe evitar errores o contaminaciones cruzadas. Estos puntos son parte fundamental de los requerimientos de las BPM. El tipo de productos fabricados en estas áreas no está dentro de los cuales se debe tener áreas separadas u otros requisitos adicionales.

3.4.1. Flujo de materias primas

El fraccionamiento de materias primas es un área común de la planta, donde se fraccionan las cantidades definidas en las distintas fórmulas maestras por tamaño de lote. Las distintas materias primas de cada producto (principio activo, excipientes) que conforman el lote de un producto en particular son trasladadas hacia el área de líquidos crema.

El ingreso se realizará por una de las esclusas (la más cercana a la sala de fabricación), luego ingresará a la sala de fabricación donde se utilizará para obtener el producto granel. El flujo se observa en la Figura 14.

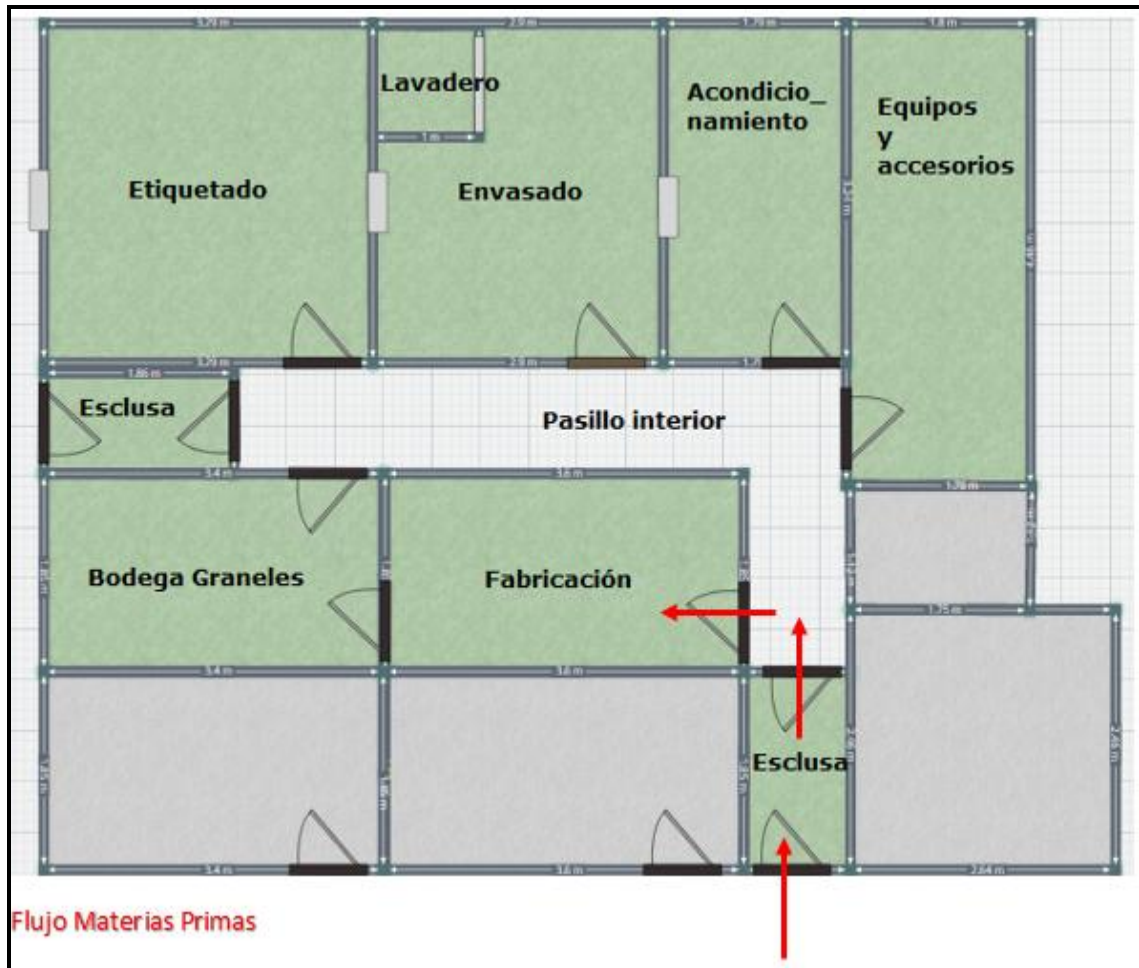


Figura 14: Flujo de materias primas

3.4.2. Flujo de producto granel (semielaborado)

El producto es fabricado siguiendo las indicaciones del maestro de fabricación, en la sala de fabricación, esto aplica para los productos líquidos y para los semisólidos.

Se almacena en la sala de graneles (identificado y cerrado) hasta la autorización de envasar por Control de Calidad.

Al momento de envasar se traslada a la sala de envasado.

El flujo es unidireccional, no se cruza con materias primas. De la sala de envasado salen los contenedores sucios para el lavadero de la planta. Se observa el flujo en Figura 15.

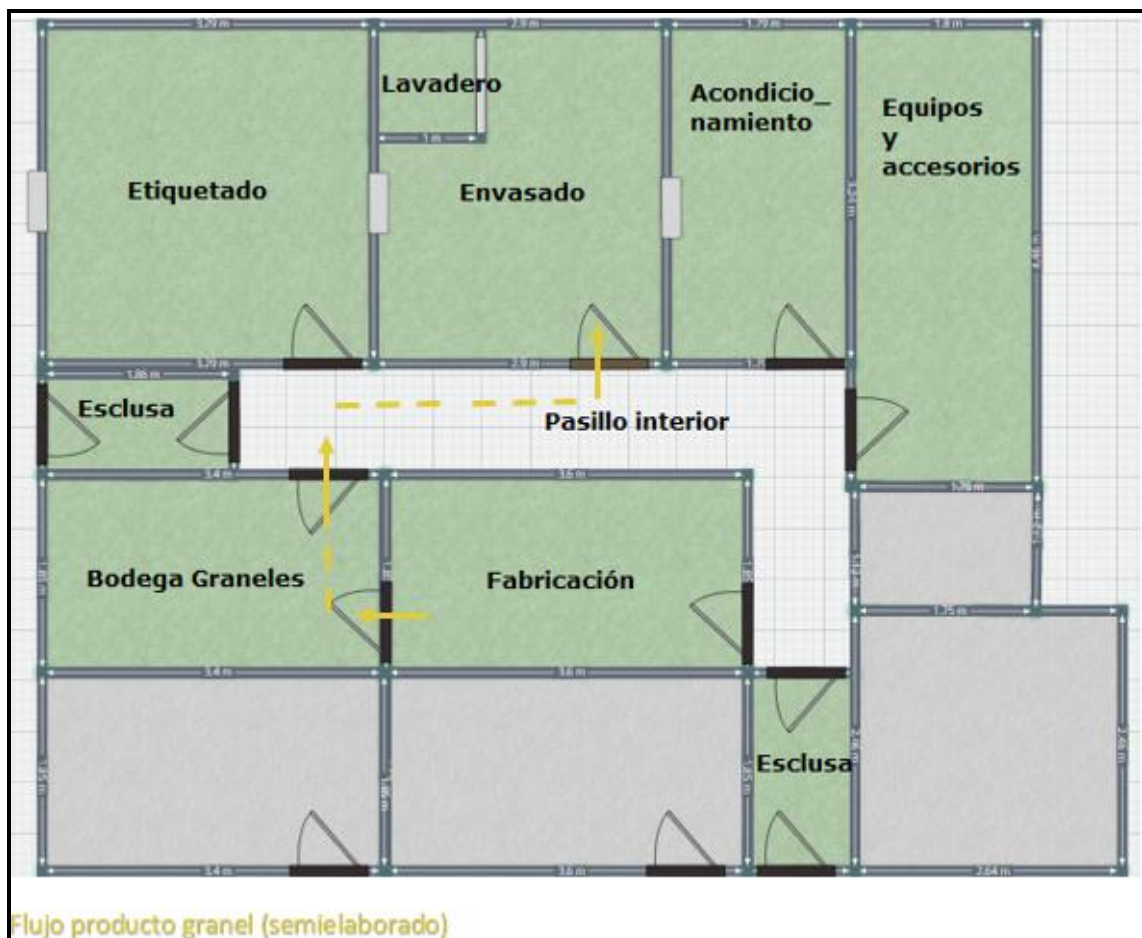


Figura 15: Flujo producto granel (semielaborado)

3.4.3. Flujo de envases

El inicio del flujo de los envases empieza en la sala de acondicionamientos de envases, para evitar cruces o inconvenientes se define habilitar una bajada del

material directo desde la bodega de materiales del segundo piso. La bajada debe tener cierre para evitar la conexión de aire con una sala con aire no filtrado como se aprecia en Figura 16.



Figura 16: Ducto bajada de envases

Los envases son soplados en esta área y quedan listos para el proceso de envasado, para mejorar el flujo se habilita transfer en muro que comparte con sala de envasado para tener un flujo lineal. El flujo queda rediseñado como se aprecia en Figura 17.



Figura 17: Flujo envases

3.4.4. Flujo de producto envasado

En sala de envasado se envasa el producto granel y se traspan al área de etiquetado y/o digitado, a través de un transfer en muro para mantener el flujo lineal.

Después del proceso de etiquetado y/o digitado se traspasa el producto terminado para el proceso de empaque por un *transfer*, como queda señalado en Figura 18.



Figura 18: Flujo producto envasado

3.4.5. Flujo de personas

El ingreso de las personas es por la otra esclusa que se habilita con la reestructuración de área. Esta esclusa será de ingreso y salida, puesto que no hay otras alternativas al flujo de las personas. Asimismo, el ingreso y salida a las salas de etiquetado/digitado, envasado, acondicionamiento de envases,

fabricación se realiza por una sola puerta. Esto produce que el flujo comparte acceso con algunos de los otros flujos definidos, pero de forma controlada y no provoca riesgos potenciales de errores. El ingreso a la sala de graneles y de equipos y accesorios, será solamente puntual para el retiro e ingreso de elementos no genera un flujo regular de personas, como se aprecia en la Figura 19.

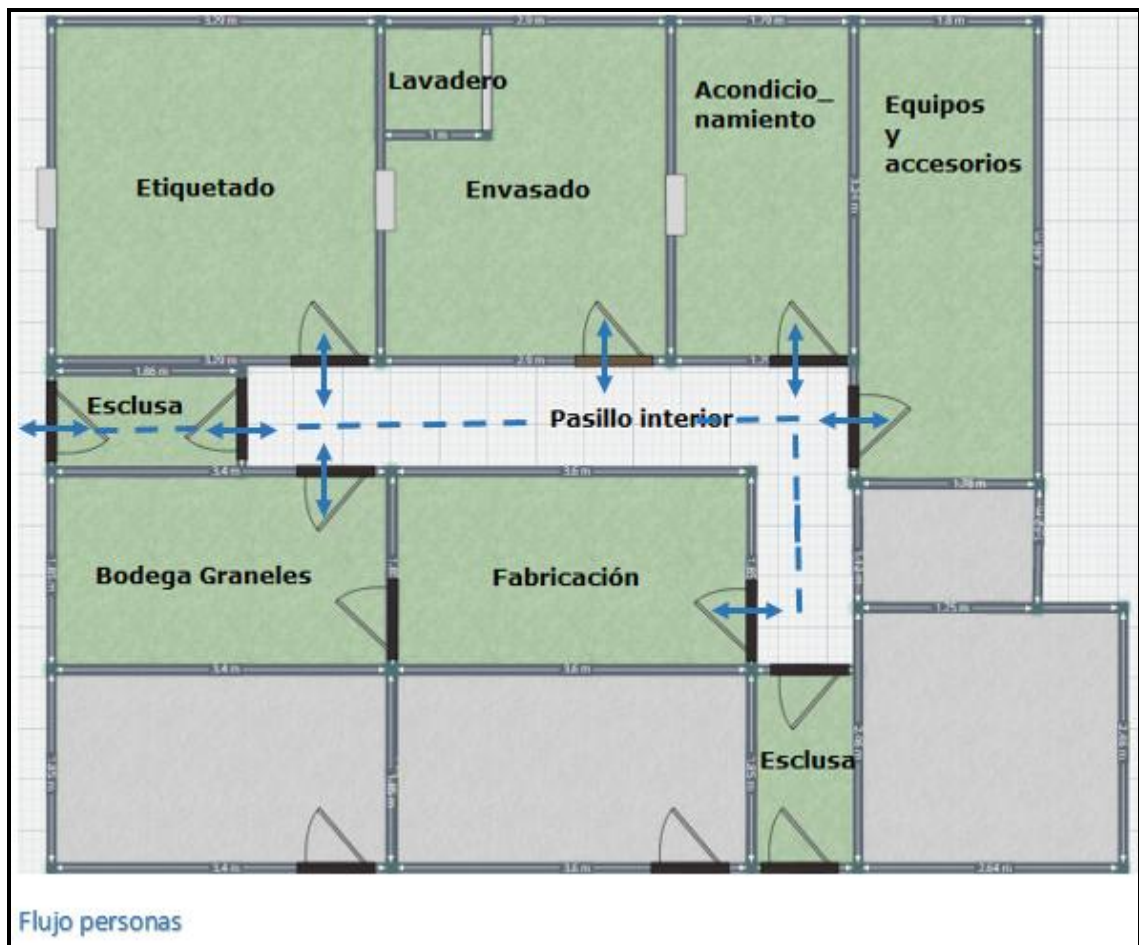


Figura 19: Flujo personas

3.4.6. Flujo de equipos e implementos

El flujo de los equipos e implementos que se almacenan limpios van desde la sala habilitada para ello hasta las salas donde se utilizan que son la sala de envasado y la de fabricación, en ambos casos este flujo se realiza previo al inicio de los respectivos procesos y el retorno es al término del proceso, posterior a la respectivamente limpieza de los mismos. Lo anterior se aprecia en la figura 20.

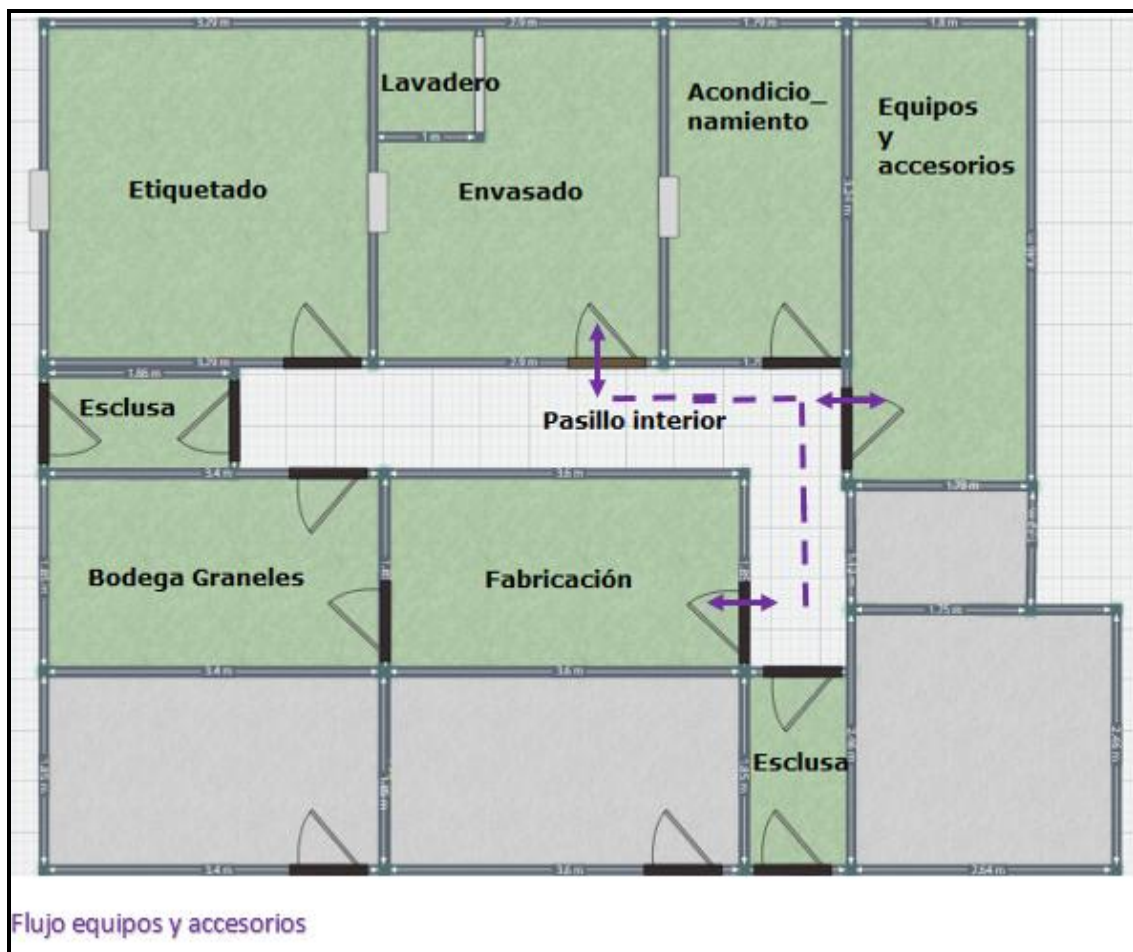


Figura 20: Flujo equipos e implementos

3.4.7. Flujo de desechos y contenedores sucios.

El flujo de los desechos (Figura 21) se realiza al término del turno o del lote de producto, comparten los accesos con los otros flujos y salen luego por las esclusas para el lavadero de la planta en el caso de equipos y accesorios sucios o para el contenedor de desechos en el caso de que correspondan a desechos. En el caso del área de envasado sólo salen los desechos, ya que, equipos y accesorios son lavados en el lavadero de envasado. No es un proceso constante y por ende es bastante controlado y no genera riesgos potenciales de contaminación o error.

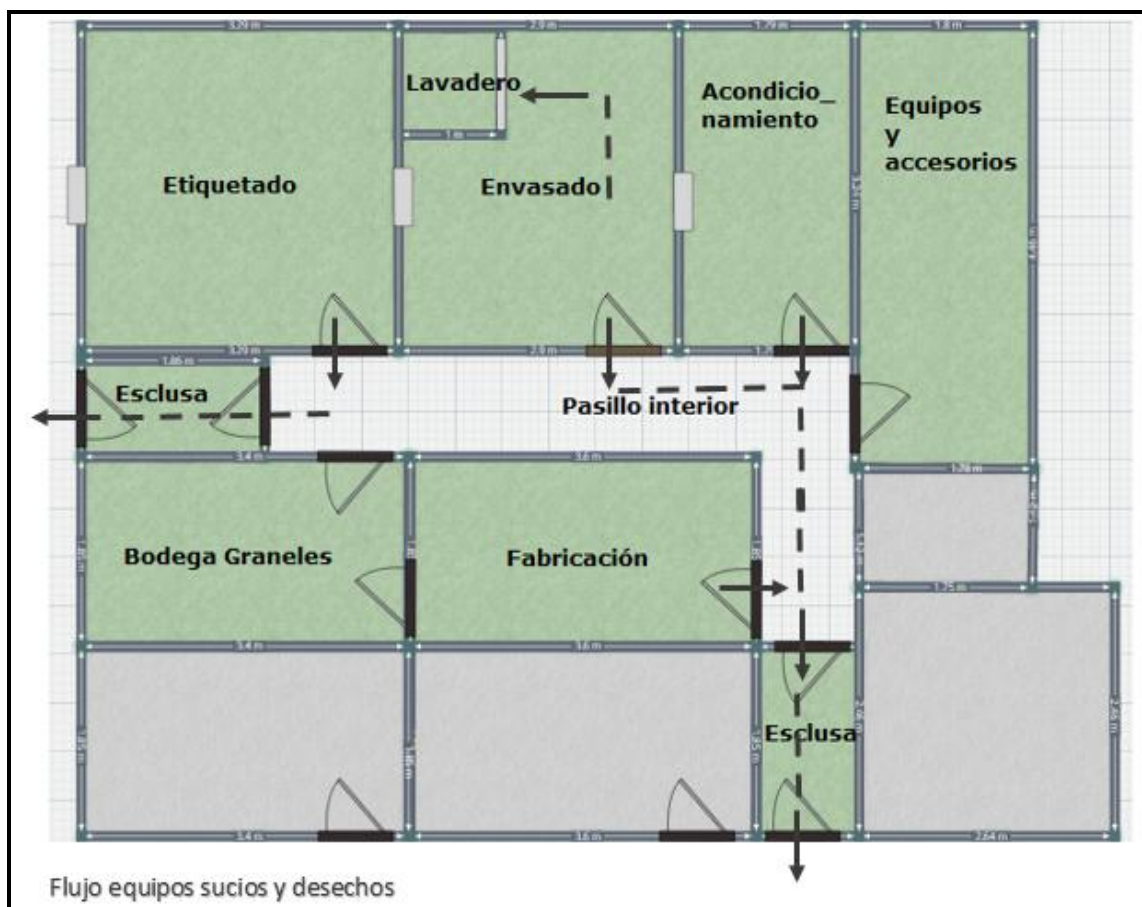
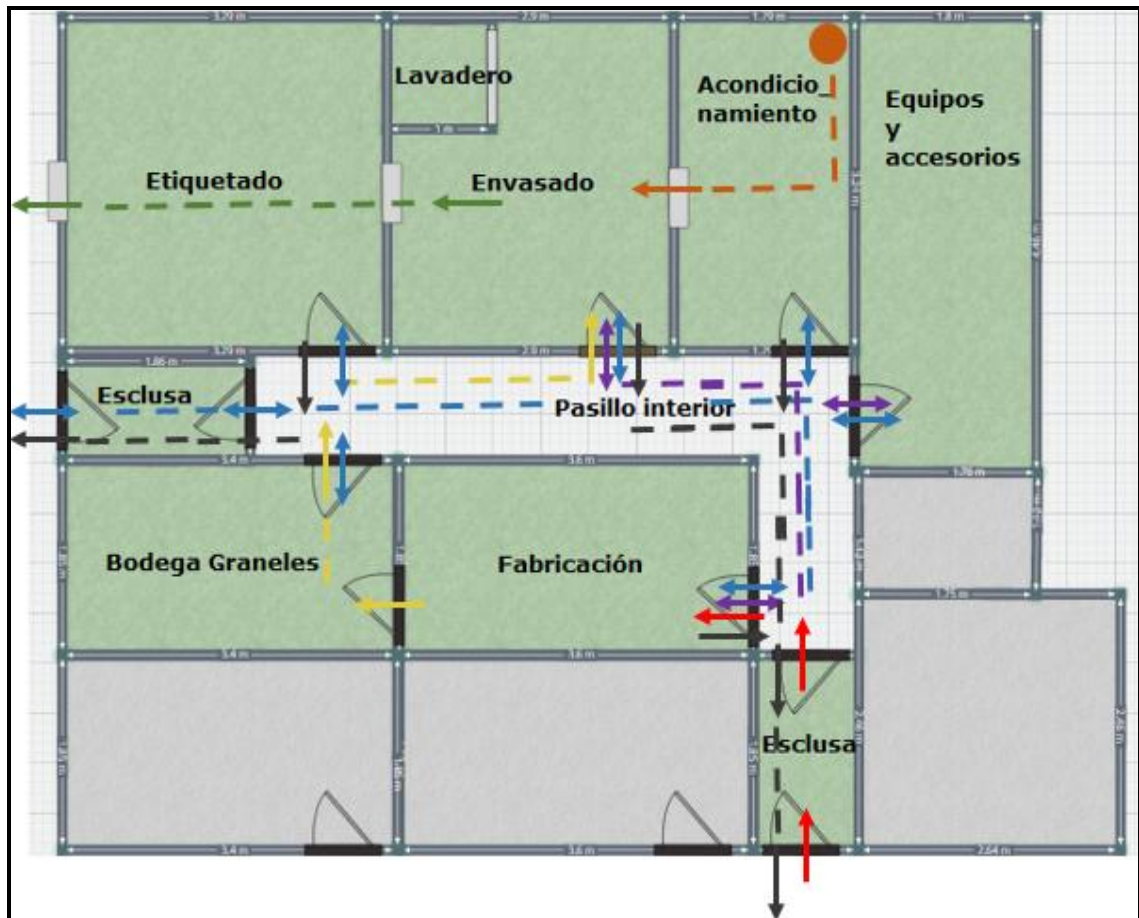


Figura 21: Flujo de desechos y contenedores sucios

El rediseño se considera apropiado y en conformidad con las BPM, el flujo en las nuevas áreas es más ordenado y siguiendo procedimientos que evitan o controlan los riesgos de errores y de contaminación, son acuerdos para asegurar la fabricación de productos con la calidad requerida.

Los procedimientos deben normar el control del flujo del personal sólo a las salas asignadas y utilizando protecciones a las vestimentas. El flujo de los desechos y elementos sucios también debe estar documentado para realizarse sólo al término de un lote o del turno para evitar riesgos de contaminación.

El flujo de la fabricación del producto definido por la reestructuración y el rediseño se puede realizar en forma lineal y continua, siendo más eficiente y con menores riesgos potenciales derivados de un mal manejo o de un error humano. Como se estipula en la Figura 22.



- Flujo Materias Primas
- Flujo producto granel (semielaborado)
- Flujo envases
- Flujo producto envasado
- Flujo personas
- Flujo equipos y accesorios
- Flujo equipos sucios y desechos

Figura 22: Flujo completo del área de líquidos y semisólidos

El rediseño de procesos fue realizado en conjunto con los responsables de la fabricación de los productos enfocado en la calidad y productividad, para dar cumplimiento de los requerimientos normativos.

3.5. Evaluación de áreas

3.5.1. Área reestructurada

Las áreas reestructuradas quedaron con nuevas dimensiones, según se aprecia en la Tabla 3.

LUGAR	SALAS	Volumen Sala (m ³)	Área Sala (m ²)
LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS	Fabricación	16,65	6,66
	Graneles	15,82	6,33
	Etiquetado	26,33	10,53
	Envasado	23,49	9,4
	Lavadero	2,5	1,00
	Acondicionamiento envases	14,58	5,83

Tabla 3: Salas y sus dimensiones

Estas salas se evaluarán con el cumplimiento de la clasificación de área señaladas por las BPM, que dependen del correcto funcionamiento del sistema HVAC y que sea adecuado para cumplir lo requerido en las salas.

Las salas limpias están definidas como un cuarto en el cual la concentración de partículas suspendidas en aire está controlada, y que es construida y usada de modo que minimiza la introducción, generación y retención de partículas dentro

del cuarto, y en el cual, otros parámetros relevantes, p. ej., la temperatura, humedad y presión, son controlados según sea necesario ^[9].

En relación a las partículas, generalmente, hay tres tipos de partículas: orgánicas inertes, orgánicas viables e inorgánicas inertes.

- Las partículas orgánicas inertes provienen de materiales orgánicos no reactivos.
- Las partículas orgánicas viables son capaces de vivir, desarrollarse o germinar conforme a condiciones favorables; las bacterias y los hongos son ejemplos de compuestos orgánicos viables.
- Las partículas inorgánicas inertes son materiales no reactivos como arena, sal, hierro, sales de calcio y otros materiales basados en minerales.

Los laboratorios farmacéuticos determinan la limpieza y desinfección del proceso controlando la presencia de partículas de 0,5 μm y 5 μm .

Hay tres formas de controlar partículas:

- Eliminar las partículas existentes en el entorno de fabricación.
- Prevenir o limitar la importación de nuevas partículas al entorno de fabricación.
- Prevenir la generación de nuevas partículas dentro del proceso de fabricación.

Según el control logrado de la cantidad de partículas se realiza la clasificación de las salas limpias, para ello se midió el sistema HVAC del área de líquidos y

semisólidos, según los lineamientos de la ISO 14644, acorde a lo indicado en el informe técnico 45 de la OMS ^[5].

Lo señalado en la ISO14644

- Cubre la clasificación de limpieza del aire en áreas limpias y ambientes controlados asociados, exclusivamente en términos de concentración de partículas suspendidas en aire.
- Clasifica, esto es determina clases definidas mediante un sistema numérico de 1 a 9.
- Numero de partículas por unidad de volumen: (n / m³).
- Sólo se consideran los rangos de tamaño de partícula comprendidos entre 0,1µm y 5µm. En el caso de la clasificación de salas limpias de un laboratorio será para el tamaño de 0,5 µm y 5 µm.
- La condición de medición fue *At-rest* (en reposo), que corresponde a la condición donde la instalación está completa con el equipamiento instalado, pero sin personal presente.
- La clasificación se realiza según la fórmula:^[9]

$$C_n = 10^N \times \left(\frac{0,1}{D} \right)^{2,08}$$

C_n es la concentración máxima permitida de partículas en aire que son iguales o mayores que el tamaño de partícula tomado en cuenta. C_n se redondea al número entero más próximo.

N es el número de clasificación ISO, hasta 9. Pueden especificarse números intermedios de clasificación ISO, siendo 0,1 el incremento permitido más pequeño de N.

D es el tamaño de partícula tomado en cuenta, en μm .

0,1 es una constante, con una dimensión de micrometros.

- Cantidad mínima de muestreos por sala, se calculó con la siguiente fórmula:^[9]

$$\text{Número de puntos muestra} = \sqrt{\text{Area}(m^2)}$$

Con el fin de obtener resultados en números enteros, se redondea al entero siguiente.

Para las salas modificadas se obtiene:

LUGAR	SALAS	Número puntos medición Norma ISO
LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS	Fabricación	3
	Graneles	3
	Etiquetado	4
	Envasado	4
	Lavadero	1
	Acondicionamiento envases	3

Tabla 4: Salas y número de puntos para muestreo.

Los puntos de muestreos se deben ubicar en forma uniforme en cada sala.

Las pruebas realizadas fueron:

Renovaciones de Aire: se debe tener una fluctuación de 6 a 20 renovaciones de aire por hora, para mantener el correcto cambio del aire de una sala. Este ítem aplicará para las salas (principalmente con exposición del producto), las esclusas sólo presentarán conteo de partículas y diferenciales de presión ^[5].

Corresponde al aire que se recambia en una unidad de tiempo, se calcula considerando el volumen de la sala en m³ (largo, ancho y alto) y caudal que se inyecta o extrae de la sala.

El caudal se obtiene de tomando la velocidad de aire y el área del ducto de inyección o extracción de aire.

$$Q = V \times A$$

Q = Caudal

V = Velocidad del aire (m/s)

A = Área ducto (m²) (largo x ancho) Ductos rectangulares o cuadrados.

Para obtener un caudal en m³/ h, se lleva a las unidades requeridas.

Finalmente para calcular las renovaciones

$$\text{Renovaciones} = Q / \text{Volumen Sala}$$

La velocidad de aire se obtiene con un termoanemómetro de hilo caliente, que consiste en medir el enfriamiento de un componente metálico caliente por efecto de la corriente de aire que circula a través del conducto (Figura 23). Ante la circulación de un flujo de aire, el hilo tenderá a enfriarse. El sistema elevará el nivel de corriente a los efectos de mantener a temperatura el hilo. Ese exceso de corriente es una medida de la velocidad de aire. Si se tienen varias rejillas de inyección o extracción el caudal total será la suma de los caudales individuales y para calcular la renovación de la sala se consideró el caudal total.

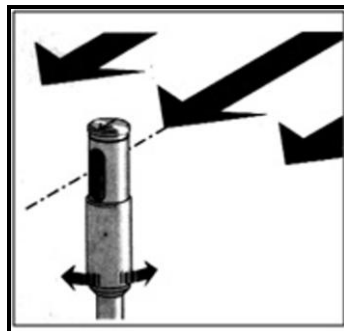


Figura 23: Medición termo-anemómetro de hilo caliente

Diferencial de Presión: Se deben tener diferencia de 5 Pa y presentar diferencias entre áreas para controlar el ingreso o salida del aire de salas adyacentes ^[5].

Para la medición de los diferenciales de presión entre las salas, se mide la presión absoluta de cada sala y se realiza la diferencia. La comparación se realiza entre salas adyacentes.

$$\text{Diferencial de presión} = \text{Presión absoluta sala referencia} - \text{Presión absoluta sala adyacente}$$

El signo del valor resultado indicará si la sala tiene presión positiva o negativa, en general las salas medidas corresponderán a salas de presión negativa, puesto que se busca contener el producto que se está procesando y evitar que contamine o migre hacia las otras salas y pasillos, como parte del control de la contaminación cruzada.

Conteo de partículas: medición de partículas para clasificación de áreas y zonas limpias, en condiciones de reposo. Esta prueba nos permitirá obtener la clasificación de las salas. Se realiza con contadores ópticos discretos de partículas ^[9].

Los contadores ópticos de partículas son instrumentos de lectura directa, para medición de partículas en aerosol y cuentan los pulsos de luz dispersada por los aerosoles que pasan por el punto de medición dentro del instrumento. Poseen un *display* o algún medio de registro para contar las partículas así como también para dar su concentración por unidad de volumen y clasificarlas por tamaño en rangos discretos. Se presenta el funcionamiento en la Figura 24.

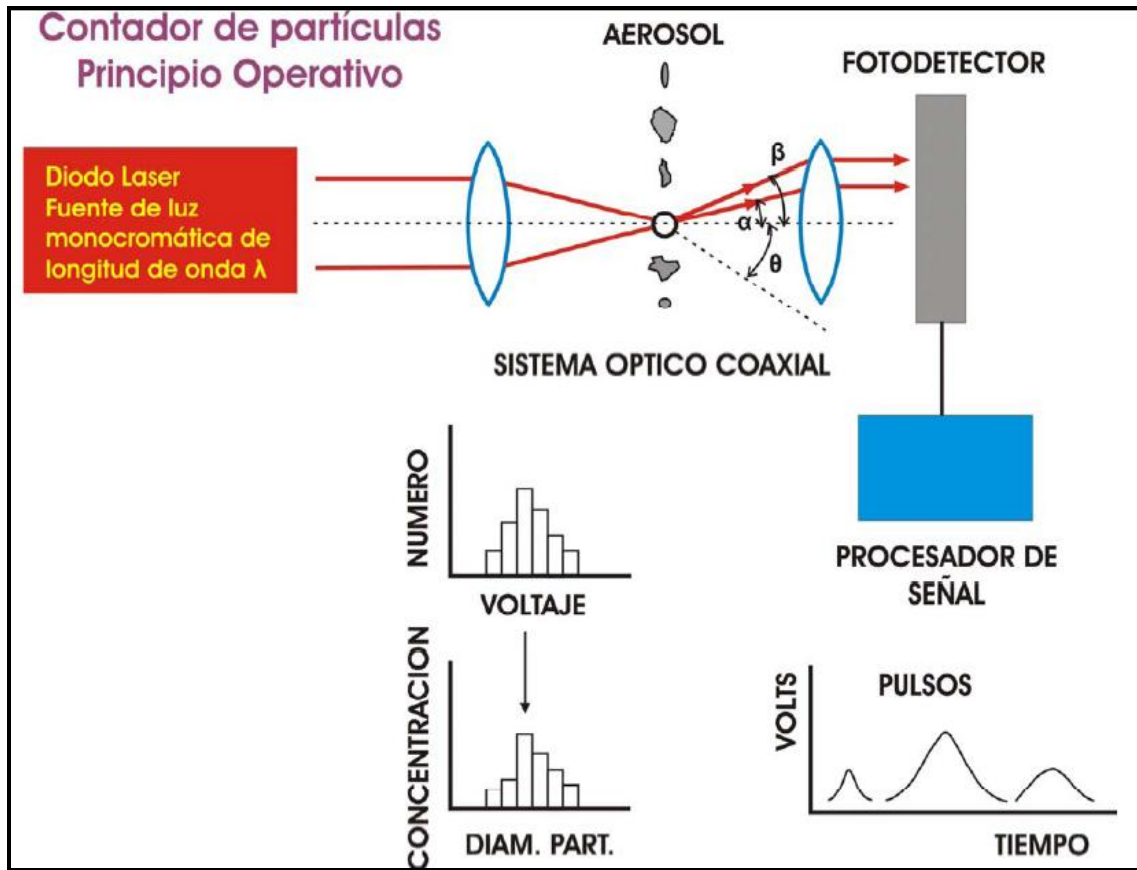


Figura 24: Principio operativo de un contador de partículas.

Los componentes de un equipo contador de partículas son:

Fotodetector: es un dispositivo eléctrico que es sensible a la luz. Cuando las partículas dispersan luz, el fotodetector identifica el destello de luz y lo convierte a una señal eléctrica o pulso. Las partículas pequeñas dispersan pulsos de luz pequeños y las partículas grandes dispersan pulsos de luz grandes. Un amplificador convierte los pulsos a un voltaje de control proporcional.

Rayos láser y ópticas: Un láser es la fuente de luz preferida puesto que la luz es una única longitud de onda, lo cual significa sólo un “color” de luz de alta intensidad.

Sondas de muestreo: las sondas de muestreo se conectan al extremo del tubo de muestra y proporcionan datos más precisos. Las sondas de muestreo se conocen como isocinéticas, de ese modo, la sonda de muestreo captura partículas a la misma velocidad que el aire de muestra. La sonda de muestreo deberá posicionarse apuntando hacia el flujo de aire.

La clasificación de salas requerida para los productos líquidos y semisólidos orales y tópicos corresponde a clase D, según informes técnicos de la OMS [2-5].

La equivalencia de esta clasificación de la OMS en la guías de la ISO corresponde a ISO 8 [9]. La tabla del límite de partículas se ve en la Tabla 5 y la equivalencia de las normas en la Tabla 6.

Tamaño Partículas	Clasificación Sala		Límite Aceptación Partículas/m ³	
	BPM	ISO	BPM	ISO
≥ 0,5µm	D	8	3.520.000	3.520.000
≥ 5µm	D	8	29.000	29.300

Tabla 5: Tabla de límites de partículas [5,14]

BPM (WHO GMP)	ISO
Grado A	ISO 5
Grado B	ISO 5
Grado C	ISO 7
Grado D	ISO 8

Tabla 6: Comparativo de norma ISO y BPM (WHO GMP, Organización mundial de la Salud)

3.5.2. Mediciones de área (certificación salas limpias partículas no viables)

Se realizan mediciones a las áreas reestructurada, dichas mediciones las realiza personal externo de empresa de servicios, Cercal Ingeniería, bajo las directrices definidas en este trabajo. Se controla el cumplimiento de las normas ISO 14.6444 y la BPM. Los equipos utilizados estaban calibrados adecuadamente y corresponden a los señalados en el punto anterior.

Las esclusas también fueron evaluadas en forma conforme, pero para efectos del trabajo de tesis se informan las salas principales señaladas. Los equipos utilizados son individualizados en la tabla 7.

Equipo	Marca	Modelo	N° Serie	Certif. Calib.	Fecha Calib.	Trazabilidad
Contador de partículas	PMS	LASAIR III 310C	95356	11923	20-08-2015	NIST
Caudal aire	TSI	8380	T83801324010	11394	11-02-2015	INN
Presión Diferencial	TSI	8380	T83801324010	11394	11-02-2015	INN
T° y HR%	TSI	8380	T83801324010	11394	11-02-2015	INN

Tabla 7: Equipos utilizados

Sala Fabricación

- Conteo de Partículas

Se toman 3 puntos, según lo indicado en la norma. Se aprecian los puntos distribuidos de manera uniforme en figura 25 y los resultados en la tabla 8.



Figura 25: Puntos Sala Fabricación

Tamaño Partículas	Resultados			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
$\geq 0,5\mu\text{m}$	894.879	533.830	466.918	631.876	CUMPLE
$\geq 5\mu\text{m}$	4.633	1.476	770	2.293	CUMPLE

Tabla 8: Resultados de particulado.

- Renovaciones de Aire

Se realizan mediciones en triplicado, se toma el valor mayor entre inyección y extracción para calcular. En la figura 26 y sus resultados en tabla 9.



Figura 26: Inyector y extractor de sala.

Caudal	Mediciones			Promedio	Renovaciones	Conclusión
	M1	M2	M3			
Inyección m ³ /h	108	109	110	109	16	CUMPLE
Extracción m ³ /h	270	269	268	269		

Tabla 9: Resultados de renovaciones

- Diferenciales de Presión

Se mide según las salas adyacentes y del proceso dependerá si es positiva o negativo respecto a la sala con la que se compara, como se observa en la Figura 27 y la Tabla 10.



Figura 27: Diferenciales de presión sala.

Salas Adyacentes	Mediciones			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
Pasillo interior	-20	-18	-22	-20,0	CUMPLE
Sala Granel	-16	-14	-15	-15,0	CUMPLE

Tabla 10: Resultados diferencia de presión.

- Temperatura y Humedad Relativa

Se toman 5 mediciones, son referenciales. No hay productos o procesos que necesiten una temperatura especial. Se recomienda no sobrepasar los 25 °C y los 65% HR. Como se aprecia en figura 28 y tabla 11.



Figura 28: Puntos Sala Fabricación

Parámetro	Mediciones					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Temperatura (°C)	20,5	20,5	20,7	20,8	20,9	20,7
Humedad Relativa %	32,9	32,4	31,3	31,1	31,9	31,9

Tabla 11: Resultados temperatura y humedad

Sala Graneles Líquidos crema

- Conteo de Partículas

Se toman 3 puntos, según lo indicado en la norma. Según se observa en Figura 29 y los resultados en la Tabla 12.



Figura 29: Puntos Sala graneles

Tamaño Partículas	Resultados			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
$\geq 0,5\mu\text{m}$	419.347	402.961	424.246	415.518	CUMPLE
$\geq 5\mu\text{m}$	2.308	235	24	856	CUMPLE

Tabla 12: Resultados particulado

- Renovaciones de Aire

Se realizan mediciones en triplicado, se toma el valor mayor entre inyección y extracción para calcular. Como se puede observar en Figura 30 y tabla 13.



Figura 30: Inyector y extractor sala.

Caudal	Mediciones			Promedio	Renovaciones	Conclusión
	M1	M2	M3			
Inyección m ³ /h	255	254	255	255	16	CUMPLE
Extracción m ³ /h	70	69	68	69		

Tabla 13: Resultados renovaciones

- Diferenciales de Presión

Se mide según las salas adyacentes y del proceso dependerá si es positiva o negativo respecto a la sala con la que se compara. En Figura 31 y Tabla 14.

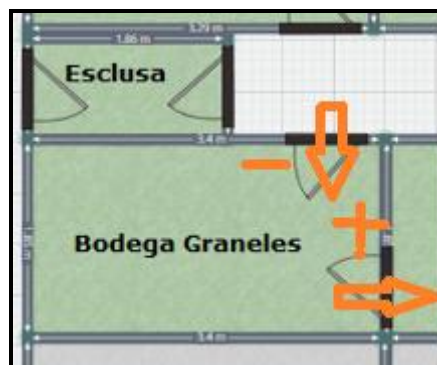


Figura 31: Diferenciales sala.

Salas Adyacentes	Mediciones			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
Pasillo interior	-22	-23	-22	-22,6	CUMPLE
Fabricación	+12	+14	+14	+13,3	CUMPLE

Tabla 14: Resultados diferencia de presión

- Temperatura y Humedad Relativa

Se toman 5 mediciones, son referenciales. No hay productos o procesos que necesiten una temperatura especial. Se recomienda no sobrepasar los 25 °C y los 65% HR. Como está en Figura 32 y los resultados en la Tabla 15.



Figura 32: Puntos medición sala

Parámetro	Mediciones					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Temperatura (°C)	22,0	22,1	21,5	21,5	21,5	21,7
Humedad Relativa %	30,5	29,6	29,5	29,8	30,0	29,9

Tabla 15: Resultados medición de temperatura y humedad

Sala Etiquetado

- Conteo de Partículas

Se toman 4 puntos, según lo indicado en la norma. Como está en Figura 33 y los resultados en tabla 16.



Figura 33: Puntos medición sala

Tamaño Partículas	Resultados				Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3	M4		
$\geq 0,5\mu\text{m}$	524.357	496.408	494.045	456.663	492.868	CUMPLE
$\geq 5\mu\text{m}$	177	1.836	1.674	678	1.091	CUMPLE

Tabla 16: Puntos sala etiquetado y resultados particulado

- Renovaciones de Aire

Se realizan mediciones en triplicado, se toma el valor mayor entre inyección y extracción para calcular. Lo que se aprecia en Figura 34 y Tabla 17.



Figura 34: Inyector y extractor sala.

Caudal	Mediciones			Promedio	Renovaciones	Conclusión
	M1	M2	M3			
Inyección m ³ /h	208	210	209	209	8	CUMPLE
Extracción m ³ /h	94	96	98	96		

Tabla 17: Resultados renovaciones

- Diferenciales de Presión

Se mide según las salas adyacentes y del proceso dependerá si es positiva o negativo respecto a la sala con la que se compara. En Figura 35 y tabla 18.



Figura 35: Diferenciales sala.

Salas Adyacentes	Mediciones			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
Pasillo interior	-22	-21	-22	-21,6	CUMPLE

Tabla 18: Resultados diferencia de presión

- Temperatura y Humedad Relativa

Se toman 5 mediciones, son referenciales. No hay productos o procesos que necesiten una temperatura especial. Se recomienda no sobrepasar los 25 °C y los 65% HR. En Figura 36 y Tabla 19.



Figura 36: Puntos medición sala

Parámetro	Mediciones					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Temperatura (°C)	20,1	20,1	20,1	20,1	20,2	20,1
Humedad Relativa %	34,2	34,0	34,1	34,1	34,6	34,2

Tabla 19: Resultados medición de temperatura y humedad

Sala Envasado

- Conteo de Partículas

Se toman 4 puntos, según lo indicado en la norma, lo que se aprecia en Figura 37 y Tabla 20.



Figura 37: puntos medición sala envasado

Tamaño Partículas	Resultados				Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3	M4		
$\geq 0,5\mu\text{m}$	456.663	420.030	400.689	403.274	420.164	CUMPLE
$\geq 5\mu\text{m}$	678	763	431	410	570	CUMPLE

Tabla 20: Resultados particulado

- Renovaciones de Aire

Se realizan mediciones en triplicado, se toma el valor mayor entre inyección y extracción para calcular. Las salas en Figura 38 y los resultados en tabla 21.



Figura 38: Inyector y extractor sala envasado

Caudal	Mediciones			Promedio	Renovaciones	Conclusión
	M1	M2	M3			
Inyección m ³ /h	200	201	202	201	11	CUMPLE
Extracción m ³ /h	269	268	267	268		

Tabla 21: Resultados renovaciones

- Diferenciales de Presión

Se mide según las salas adyacentes y del proceso dependerá si es positiva o negativa respecto a la sala con la que se compara. En Figura 39 y Tabla 22.



Figura 39: Diferencial sala.

Salas Adyacentes	Mediciones			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
Pasillo interior	-22	-20	-21	-21,0	CUMPLE

Tabla 22: Resultado diferencia de presión

- Temperatura y Humedad Relativa

Se toman 5 mediciones, son referenciales. No hay productos o procesos que necesiten una temperatura especial. Se recomienda no sobrepasar los 25 °C y los 65% HR. En Figura 40 y Tabla 23.



Figura 40: Puntos de medición sala de envasado

Parámetro	Mediciones					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Temperatura (°C)	19,9	19,9	19,8	19,8	19,7	19,8
Humedad Relativa %	35,6	35,7	35,0	35,2	35,2	35,3

Tabla 23: Resultados medición de temperatura y humedad

Sala Lavadero de envasado

- Conteo de Partículas

Se toma 1 punto, según lo indicado en la norma. El punto se aprecia en Figura 41 y su resultado en Tabla 24.



Figura 41: Punto de medición

Tamaño Partículas	Resultados	Promedio	Conclusión
	M1		
$\geq 0,5\mu\text{m}$	586.584	586.584	CUMPLE
$\geq 5\mu\text{m}$	5.875	5.875	CUMPLE

Tabla 24: Resultado particulado

- Renovaciones de Aire

No se toman renovaciones, puesto que está dentro de la sala de envasado sin separación física total, se considera conforme por el resultado de la sala de envasado (11 renovaciones).

- Diferenciales de Presión

No se miden diferenciales, puesto que está dentro de la sala de envasado sin separación física total, sólo es un área delimitada por separaciones plásticas.

- Temperatura y Humedad Relativa

Se toman 5 mediciones, las cuales son referenciales. No hay productos o procesos que necesiten una temperatura especial. Se recomienda no sobrepasar los 25 °C y los 65% HR. Los puntos en la Figura 42 y sus resultados en Tabla 25.



Figura 42: Puntos de medición

Parámetro	Mediciones					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Temperatura (°C)	20,7	20,7	20,6	20,6	20,7	20,7
Humedad Relativa %	31,3	32,2	32,3	32,0	31,9	31,9

Tabla 25: Resultados de medición de temperatura y humedad

Sala Acondicionamiento de Envases

- Conteo de Partículas

Se toman 3 puntos (Figura 43), según lo indicado en la norma. Y sus resultados en Tabla 26.



Figura 43: Puntos medición sala de acondicionamiento

Tamaño Partículas	Resultados			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
$\geq 0,5\mu\text{m}$	1.978.350	1.670.586	1.401.916	1.683.617	CUMPLE
$\geq 5\mu\text{m}$	4.955	2.931	4.932	4.273	CUMPLE

Tabla 26: Resultados particulado

- Renovaciones de Aire

Se realizan mediciones en triplicado, se toma el valor mayor entre inyección y extracción para calcular. En Figura 44 y Tabla 27.



Figura 44: Inyector y extractor sala acondicionamiento

Caudal	Mediciones			Promedio	Renovaciones	Conclusión
	M1	M2	M3			
Inyección m ³ /h	145	144	143	144	10	CUMPLE
Extracción m ³ /h	133	133	132	133		

Tabla 27: Resultados renovaciones

- Diferenciales de Presión

Se mide según las salas adyacentes y del proceso dependerá si es positiva o negativo respecto a la sala con la que se compara. Se aprecia en la Figura 45 y los resultados obtenidos en la tabla 28.



Figura 45: Diferencia presión sala acondicionamiento

Salas Adyacentes	Mediciones			Promedio	Conclusión
	M1	M2	M3		
Pasillo interior	-22	-18	-19	-19,6	CUMPLE

Tabla 28: Resultados diferencia de presión

- Temperatura y Humedad Relativa

Se toman 5 mediciones, son referenciales. No hay productos o procesos que necesiten una temperatura especial. Se recomienda no sobrepasar los 25 °C y los 65% HR. Lo que se aprecia en Figura 46 y los resultados en tabla 29.



Figura 46: Puntos de medición sala acondicionamiento

Parámetro	Mediciones					Promedio
	M1	M2	M3	M4	M5	
Temperatura (°C)	20,0	20,3	20,3	20,3	20,2	20,2
Humedad Relativa %	34,5	34,0	33,3	33,0	33,2	33,6

Tabla 29: Medición temperatura lavadero y resultados

La clasificación de las áreas como salas limpias requirió realizar previamente mediciones de los diferenciales de presión para ajustar los flujos de aire modificando los caudales de inyección y extracción. Luego de esto se verificó que el caudal modificado cumpliera las renovaciones de aire requeridos.

Las salas cumplieron conforme las pruebas requeridas para considerarse salas limpias, con respecto al particulado no viable.

3.5.3. Mediciones de área (certificación salas limpias partículas viables)

Para complementar la clasificación de las salas, se puede evaluar el particulado viable en forma particular, en las salas donde está la posibilidad de exposición del producto (Sala fabricación, sala de graneles, sala de envasado) ^[11-13].

Para ello las BPM indican el control de las partículas viables por varios métodos:

- Muestreo del aire
- Placas de sedimentación
- Placas de contacto

Entregando sus límites. Además para clasificaciones de tipo A y B que no están dentro de las evaluadas en el trabajo de tesis se controla la contaminación de guantes del personal. Se ven los límites en la tabla 30.

Recommended limits for microbial contamination ^a				
Grade	Air sample (CFU/m ³)	Settle plates (diameter 90 mm) (CFU/4 hours) ^b	Contact plates (diameter 55 mm) (CFU/plate)	Glove print (5 fingers) (CFU/glove)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

CFU, colony-forming units.
^a These are average values.
^b Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

Tabla 30: Tabla de límites de partículas viables ^[5,6]

El método elegido es por muestreo de aire para lo cual se utilizó un sistema de captura de muestra de aire, que hace impactar al aire sobre una placa de agar nutritivo para el control de bacterias y otro para el control de hongos y levaduras que pudieran estar presentes en el aire de las salas ^[14].

Estas placas se tendrá el tiempo necesario en que se tome 1 m³, luego se taparon y enviaron a incubación a estufas a 25 °C para hongos y levaduras y 35 °C para bacterias para realizar recuento de hongos y levaduras y recuento de mesófilos aeróbicos. Además se descarta presencia de microorganismos patógenos (Salmonella, Escherichia coli, Stafilococcus aureus, Pseudomona aeruginosa).

Para el número de puntos a muestrear por sala se utilizará lo mismo definido según la ISO 14644 que se utilizó para partículas no viables. Los resultados satisfactorios se encuentran en la tabla 31.

LUGAR	SALAS	Punto	Recuento Mesófilos aerobios	Recuento Hongos y Levaduras	Ausencia Patógenos
<u>Líquidos y Semisólidos</u>	Fabricación	1	1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		2	< 1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		3	2 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
	Graneles	1	3 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		2	2 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		3	1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
	Envasado	1	< 1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		2	< 1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		3	< 1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente
		4	< 1 ufc / m ³	< 1 ufc / m ³	Ausente

Tabla 31: Tabla Resultados control microbiológico.

3.6. Evaluación impacto productivo

Para evaluar el impacto que tiene la reestructuración del área y el rediseño de los procesos que se realizan, se revisan los datos productivos de unidades fabricadas, tomando las cantidades por semestre por tipo de producto líquido o semisólido.

3.6.1. Unidades fabricadas antes del cambio

Se analizaron los 4 semestres anteriores para tener el total de unidades fabricadas en el área. Hay varios tamaños de lotes de fabricación y distintas presentaciones de venta por producto, por lo que se toman las unidades fabricadas para poder comparar adecuadamente el impacto de las mejoras de infraestructura y de orden de los procesos en la productividad.

En la figura 47 se tienen las unidades fabricadas en el segundo Semestre 2013, las cuales son 947.234 unidades totales, correspondiendo a 378.894 de líquidos y 568.340 de semisólidos.

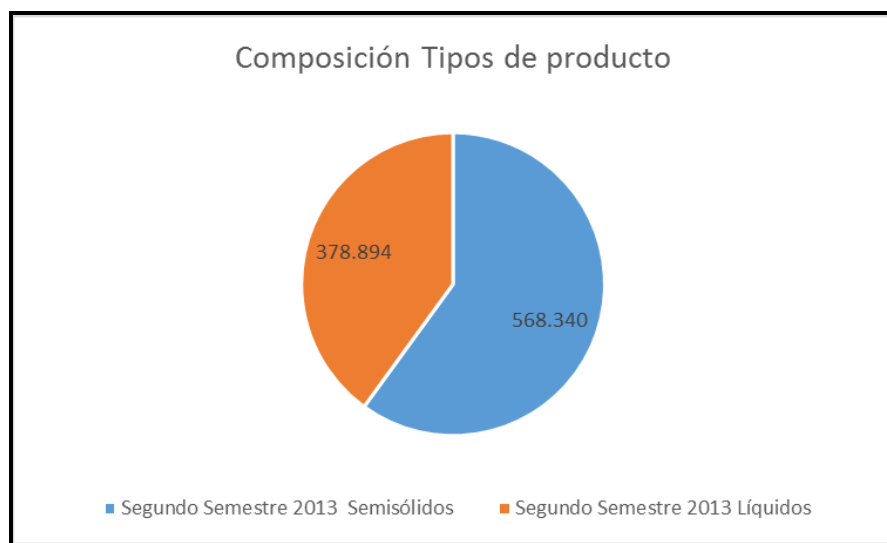


Figura 47: Composición de unidades por tipo de producto 2° semestre 2013

En la figura 48 se tienen las unidades fabricadas en el primer Semestre 2014, las cuales son 1.194.380 unidades totales, correspondiendo a 415.864 de líquidos y 678.516 de semisólidos.

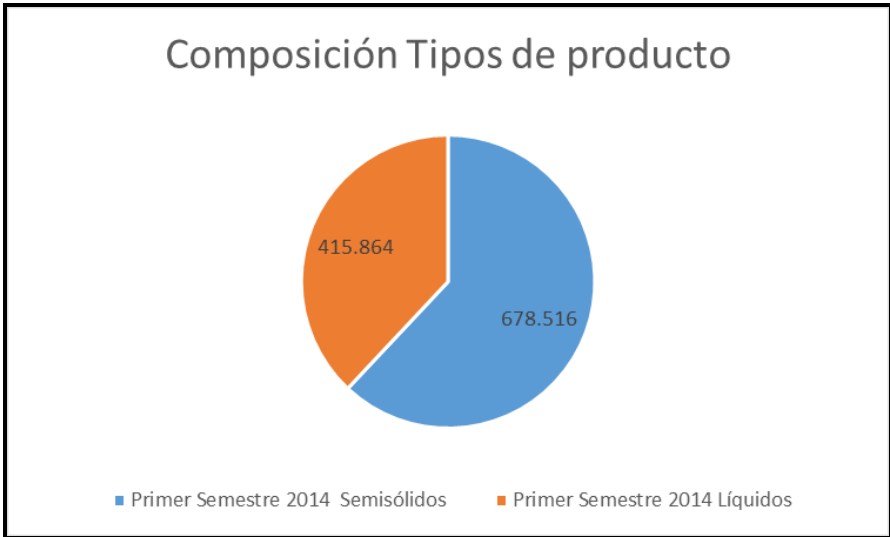


Figura 48: Composición de unidades por tipo de producto 1° semestre 2014

En la figura 49 se tienen las unidades fabricadas en el segundo Semestre 2014, las cuales son 977.220 unidades totales, correspondiendo a 410.432 de líquidos y 566.788 de semisólidos.

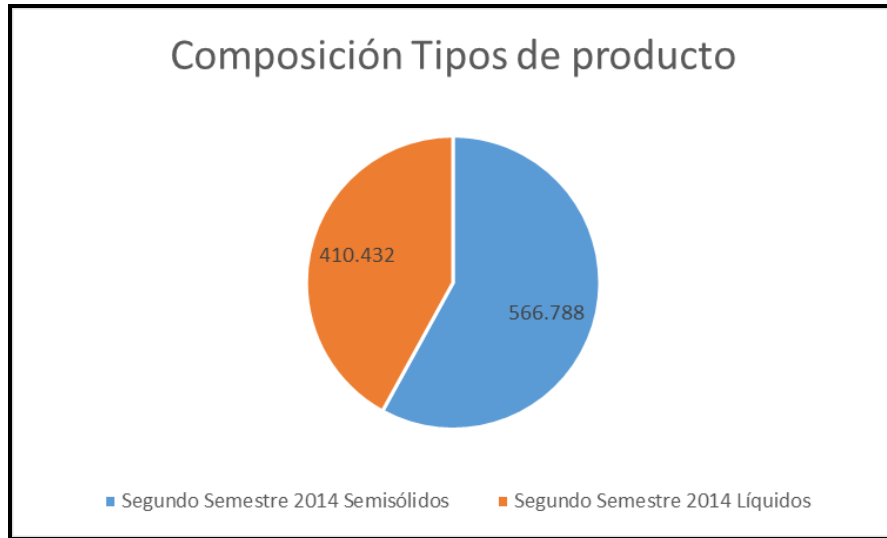


Figura 49: Composición de unidades por tipo de producto 2° semestre 2014

En la figura 50 se tienen las unidades fabricadas en el primer Semestre 2015, las cuales son 1.050.667 unidades totales, correspondiendo a 430.773 de líquidos y 619.894 de semisólidos.

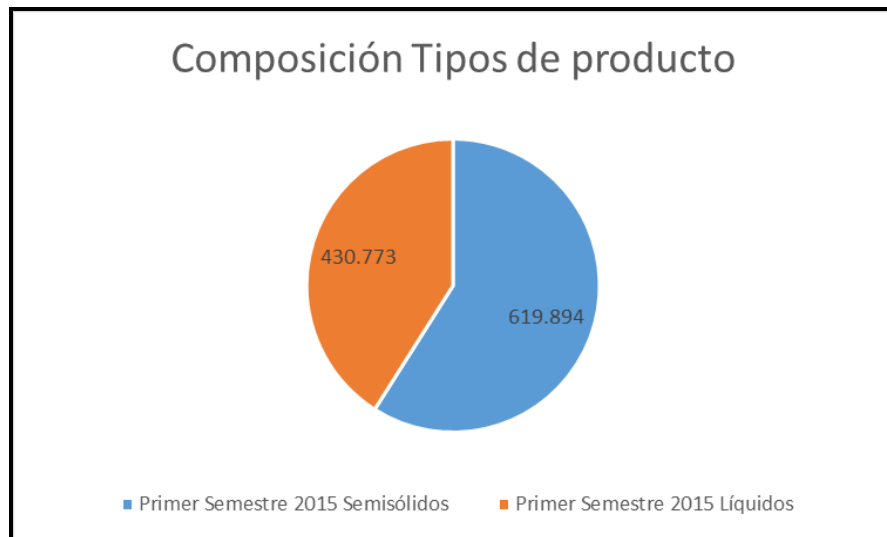


Figura 50: Composición de unidades por tipo de producto 1° semestre 2015

3.6.2. Unidades fabricadas después del cambio

Se evaluó la cantidad de productos fabricados luego de los cambios realizados que se ha presentado en el presente trabajo de tesis para poder apreciar el aporte en lo relacionado con la productividad de esta área. La cantidad de personal se mantuvo sin modificaciones lo que descarta cambios en la cantidad de producción por una mayor o menor cantidad de trabajadores.

En la figura 51 se tienen las unidades fabricadas en el segundo Semestre 2015, las cuales son 1.491.948 unidades totales, correspondiendo a 522.182 de líquidos y 969.766 de semisólidos.

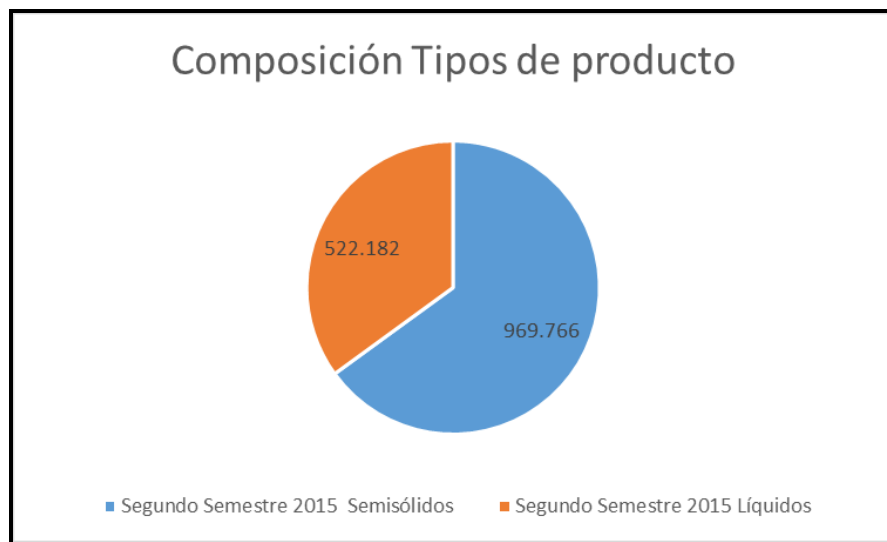


Figura 51: Composición de unidades por tipo de producto 2° semestre 2015

3.6.3. Análisis de datos

Se comparan los datos de las unidades semestrales históricas, con lo que se obtiene con el cambio en infraestructura y procesos, apreciándose un aumento en la productividad del área, lo que se presenta en la Figura 52.

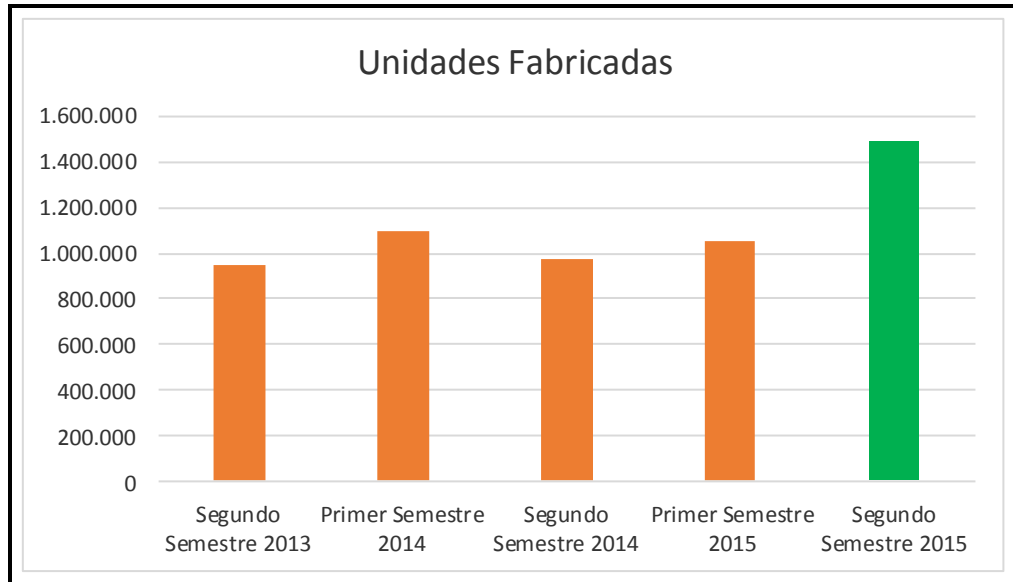


Figura 52: Comparación de unidades fabricadas por semestre

Al modificar la infraestructura se consideró el reemplazo de los implementos de fabricación por un reactor de 500 L, que duplica o triplica el tamaño de los lotes lo cual permite un aumento productivo.

La modificación de los procesos entrega un flujo lineal y lógico adecuado permitiendo que los procesos sean más eficientes y aumenten las unidades fabricadas por unidad de tiempo, teniendo el mismo número de personal.

Separados por tipo de producto, es mayor el aumento en la fabricación de semisólidos, como se observa en la Figura 53.

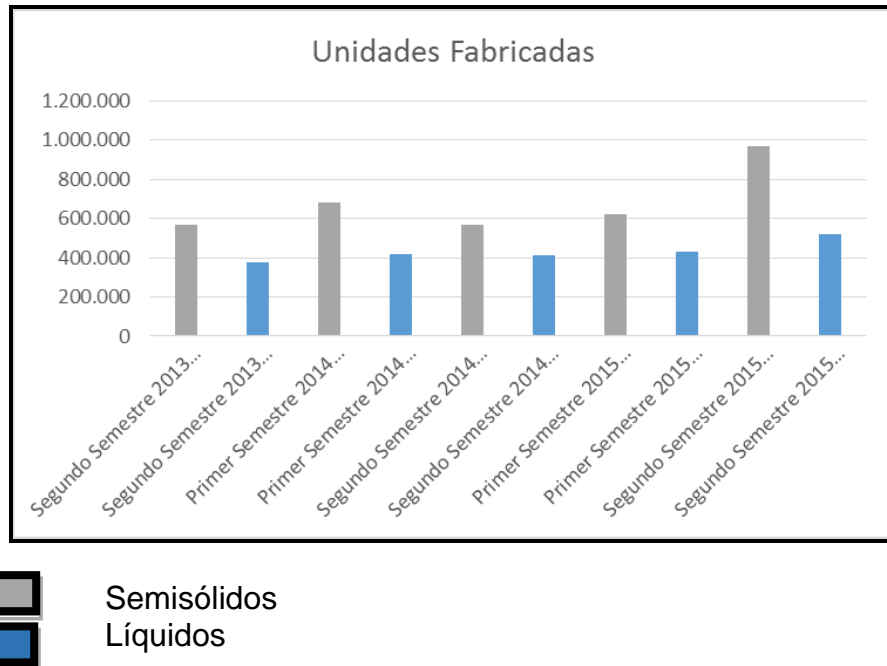


Figura 53: Comparación de unidades por tipo de producto por semestre

En la figura 54 se tiene el cambio promedio de unidades fabricadas antes del cambio y lo que se obtuvo con los cambios realizados. Se observa que se va de un promedio de 1.017.375 unidades semestrales fabricadas normalmente a 1.491.948 unidades fabricadas en el semestre posterior al cambio; lo que es un aumento del 46,6%.

El aumento productivo obtenido es significativo para el laboratorio lo que aumenta la valoración y contribución que tuvieron los cambios realizados al área y que están desarrollados en este trabajo de tesis.

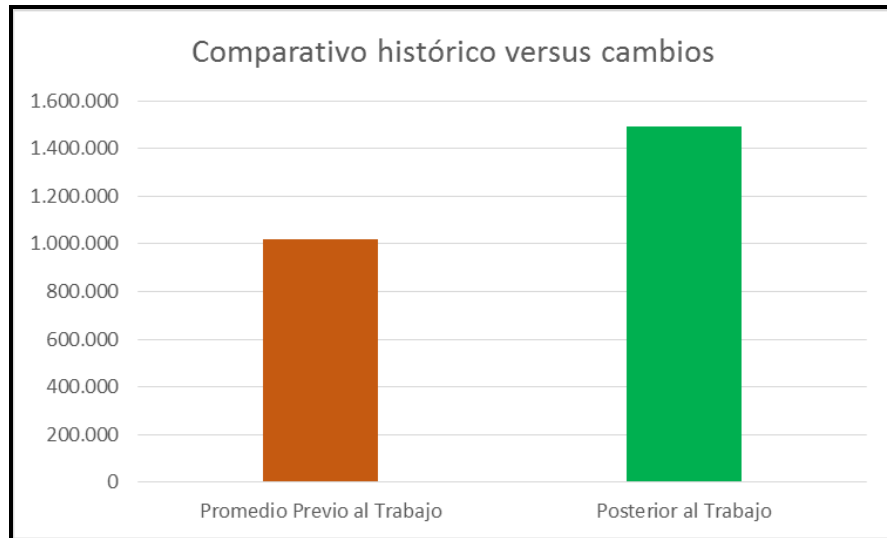


Figura 54: Comparación de unidades semestrales históricas versus las unidades del semestre posterior al trabajo.

4.- CONCLUSIONES

El análisis normativo permitió definir los requerimientos de reestructuración para realizar cambios que eliminan o controlan los riesgos del proceso de fabricación y para generar las recomendaciones de modificaciones en los procesos existentes.

La reestructuración de las áreas se completó de manera satisfactoria acorde a lo requerido, permitiendo dejar el espacio físico destinado a las labores de fabricación de productos líquidos y semisólidos en concordancia a las normas.

El rediseño logró minimizar riesgos y permitir una mejor productividad de las áreas, obteniéndose un proceso más continuo y lineal, que es más seguro y que cumple un estándar de calidad acorde a las exigencias de las BPM.

La clasificación de las áreas como salas limpias se obtuvo conforme a los requisitos normativos señalados para los productos de uso oral y tópico que son salas clasificadas como D por las BPM de la OMS.

El impacto de los cambios en la productividad fue positivo, se logró un incremento del 46,6% sobre las unidades promedio fabricadas en dicha área.

Se confirma la hipótesis de que la realización de las modificaciones de reestructuración de infraestructura y rediseño del flujo de los procesos permitiría que el área de fabricación cumpla el marco normativo de las BPM y un aumento en la productividad del área intervenida por un mejor uso de los espacios y flujos más lineales.

Se logra el objetivo general de esta tesis de reestructurar un área de fabricación y rediseñar los procesos para aumentar los estándares de calidad acorde a las BPM, aumentando la eficiencia de los procesos productivos del área.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chile. Decreto N°3 Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Ministerio de Salud. (2010).
2. Chile, Informe de Inspección Buenas Prácticas de Manufactura, ANAMED, ISP. Ref. IVA 14/03/2014. (2014).
3. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Report 32, (1992).
4. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Report 44, Technical Report Series (TRS) N°957. (2010).
5. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Report 45, Technical Report series (TRS) N°961. (2011).
6. Chile. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos. Norma Técnica 127. (2013).
7. Chile. Decreto 435, Ministerio de Salud. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos (1982).
8. Chile. Decreto 1876, Ministerio de Salud. Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos. (1996).
9. ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments. ISO Suiza. (1999).
10. REMINGTON, (2000). The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition. EE.UU.
11. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION COUNCIL OF EXPERTS. Información general. <61> Examen Microbiológico de productos no estériles: Prueba Recuento microbiano. En: Farmacopea de

los Estados Unidos de América, USP 38: Formulario nacional, NF 33. United States Pharmacopeial Convention, 2015. p.p 115.

12. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION COUNCIL OF EXPERTS. Información general. <62> Examen Microbiológico de productos no estériles: Prueba de microorganismos específicos. En Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 38: Formulario nacional, NF 33. United States Pharmacopeial Convention, 2015. p.p 122.
13. UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION COUNCIL OF EXPERTS. Información general. <1115> Control de Biocarga de fármacos y medicamentos no estériles. En: Farmacopea de los Estados Unidos de América, USP 38: Formulario Nacional, NF 33. United States Pharmacopeial Convention, 2015. p.p 1293.
14. NALLY, JOSEPH D. (2007). Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, Sixth Edition. EEUU.
15. TWITCHELL, ANDREW. (2004) Farmacia, La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Segunda Edición. Reino Unido. Elsevier.
16. SALAZAR, R. (2007). Cualificación de equipos. Apuntes sobre tecnología farmacéutica, Cualificación y Validación, Elementos básicos de la calidad y productividad industrial. Barcelona. Romagraf,
17. CORDOVA DIAZ, OTROS. (2012). Manual de Tecnología Farmacéutica. España. Elsevier.
18. VILA, JOSE LUIS. (1997) Tecnología Farmacéutica Volumen II. España.
19. FLORES, CARLOS. (2010). Buenas Prácticas de Manufactura. Guatemala. Revista Ingeniería, Universidad Rafael Landívar.
20. WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS. Annex 4. Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation. En: WHO Technical Report Series 40 N° 937. 2006. p.p 107-178.