

Nueva planta de fabricación de sueros en el Parque Central de Farmacia de Córdoba

Juan José Sánchez Ramos*

RESUMEN

Se presentan las características principales de la nueva planta de producción de sueros en bolsas de polipropileno de los Servicios Farmacéuticos de las Fuerzas Armadas. Se destacan las ventajas para la Sanidad Militar, de los productos que en dicha planta se fabrican.

SUMMARY

A presentation is made on the main features of the new intravenous fluids production plant in polypropylene IV-containers in Army Pharmaceuticals Services. An emphasize is made on the advantages for Military Health from the products made in that plant.

El objeto del presente artículo es dar a conocer la nueva Planta de Fabricación de Sueros que los Servicios Farmacéuticos de las FAS han diseñado y construido en el Parque Central de Farmacia de Córdoba. Se describen sus características, así como las de los productos que en dicha Planta se fabrican. Fue inaugurada el pasado 11 de noviembre de 1994, coincidiendo con la celebración en Córdoba del primer Simposio de Farmacia Hospitalaria Militar.

ANTECEDENTES.

El Laboratorio de Farmacia Militar de Córdoba fué fundado en 1.941, y tiene su antecedente inmediato en el Parque Farmacéutico del Sur, con sede en Sevilla; actualmente es el Destacamento Nº 2 del Parque Central de Farmacia. Desde hace años, ha centrado sus esfuerzos en los elaborados para administración parenteral; las peculiaridades de estos elaborados y los altos niveles de calidad exigibles hoy día a estos medicamen-

tos ha demandado un gran esfuerzo en orden a incrementar la formación del personal, modernizar maquinaria e instalaciones, instaurar procedimientos adecuados de fabricación y control, así como adecuarlos a las Normas de Buena Fabricación. La gama de soluciones parenterales de pequeño volumen envasadas en ampollas, viales y jeringas prellenadas, se ha incrementado hasta unos 50 elaborados de aplicación eminentemente hospitalaria.

El proyecto que en estos días ha culminado en una línea de fabricación de sueros en bolsas de polipropileno de tecnología farmacéutica punta (F-1), tuvo su origen en el año 1.988, paralelamente a otro proyecto cuyo objetivo era la fabricación de Jeringas Prellenadas y Autoinyectables para Defensa N.B.Q. Ambos proyectos nacían para cubrir dos necesidades imperiosas de recursos de asistencia sanitaria, y su materialización se ha llevado a cabo en el Parque Central de Farmacia de Córdoba donde ya existía una infraestructura previa recientemente renovada, en cuanto a diferentes sistemas auxiliares y de producción de Inyectables, dando así continuidad a su especialización en la fabricación de formas farmacéuticas de administración parenteral.

DESCRIPCION.

El diseño y construcción de la nueva Planta se ha realizado cumpliendo rigurosamente las exigencias marcadas por la legislación vigente a las plantas farmacéuticas para productos estériles, y se puede dividir en "Planta de Proceso", que comprende aquellas zonas en las que se realiza la fabricación propiamente dicha: "Sistemas Auxiliares", que tienen como misión servir bienes de proceso a la primera, y "Sistemas de Control".

I.- PLANTA DE PROCESO.

En la planta de proceso se llevan a cabo las operaciones básicas que integran el proceso de fabricación. Se pueden agrupar en las siguientes etapas principales:



Fig. 1

* Capitán de Sanidad (Farmacia), Parque Central de Farmacia. Destacamento nº 2 Córdoba.



Fig. 2

- 1.- Preparación de la solución parenteral.
- 2.- Llenado de bolsas de polipropileno con solución parenteral.
- 3.- Esterilización.
- 4.- Acondicionamiento del producto terminado.

1.- Preparación de la solución parenteral.

En una sala limpia, denominada "zona de preparación" (F-2), se encuentra ubicada una instalación compacta, diseñada específicamente para la nueva Planta, e integrada por reactores, bombas, conducciones y otros equipos auxiliares y de control, en la que tras una serie de operaciones básicas se obtiene la solución parenteral estéril, apirógena y exenta de partículas, lista para la etapa de llenado.

Las operaciones básicas que se efectúan durante la preparación de la solución parenteral son las siguientes:

- Formulación.
- Despirogenización.
- Filtración esterilizante.

La "Formulación" se lleva a cabo en un reactor de la anterior instalación de 1.000 litros de capacidad, donde se receptiona el Agua para Inyectables a medida que esta se produce en la Estación de Tratamiento



Fig. 3

de Aguas; las pesadas de materias primas, su disolución, el ajuste del volumen final de la solución, y los controles a pie de reactor de pH, concentración y partículas, completan la operación de formulación.

La "Despirogenización" es una operación innovadora en la preparación de soluciones parenterales de gran volumen que ha sido introducida en nuestro proceso. Se lleva a cabo mediante su ultrafiltración -filtración tangencial a alta presión por membranas de 10.000 daltons de tamaño de poro- que además de pirógenos elimina partículas, coloides y microorganismos que hayan alcanzado al reactor de preparación durante la formulación de la solución parenteral.

La solución despirogenizada se dirige hacia otro reactor estéril, que hace de pulmón para la operación de llenado. Desde este reactor es impulsada mediante aire comprimido estéril hacia la máquina llenadora, situada en la zona estéril de llenado, sufriendo en este tránsito una "Filtración esterilizante" por un cartucho de 0'22 micras de tamaño de poro, como última operación previa al llenado que garantiza la esterilidad de la solución a envasar.

2.- Llenado.

Procedentes del fabricante, las bolsas se receptionan cerradas, vacías, exentas de partículas, estériles, apirógenas, y convenientemente envasadas; una vez en la Planta, son preparadas y transportadas hasta la zona estéril de llenado, donde una máquina automática las abre, las llena y las cierra, bajo aire en flujo laminar vertical, con mínima intervención de personal (F-3). A través de un pasamuros, una cinta transportadora traslada las bolsas llenas hasta la zona de carga del autoclave,

donde son colgadas en carros para su posterior esterilización,

3.- Esterilización.

Tiene lugar en un autoclave (F-4) diseñado y construido conforme a las necesidades actuales y futuras, ya que puede realizar tres modalidades de ciclos de esterilización en función de las características del material a esterilizar:

- Ciclos con vapor de agua puro.
- Ciclos con vapor de agua e inyección de aire comprimido en la cámara de esterilización.
- Ciclos mediante ducha de agua sobrecalentada con sobrepresión de aire comprimido.

Estos últimos son óptimos para la esterilización de nuestro producto y los que mayor homogeneidad de temperatura proporcionan.

Con este diseño, si por avances en el sector de los materiales plásticos sanitarios, en un futuro próximo aparece un nuevo material para la bolsa con mejores prestaciones, se dispone de un autoclave versátil en cuanto a los tiempos, temperaturas, presiones y modalidades de esterilización. Su cámara de esterilización tiene un volumen de 6.000 litros, y admite 2.400 bolsas de 500 c.c. por ciclo de esterilización.



Fig. 4

Otras características del autoclave que merecen ser resaltadas son:

- Validaciones lote a lote: un equipo de validación, dotado de seis sondas móviles de registro de temperatura, permite validar cada ciclo de esterilización, correspondiente a un lote de producto terminado. Garantiza que el tratamiento térmico de toda la carga es correcto.

- Una séptima sonda, independiente de las anteriores, registra la presión y temperatura de la solución parenteral contenida en una bolsa control y en función de sus lecturas, el autómatas controlador del autoclave actúa sobre el proceso calentando, enfriando, presurizando o descomprimiendo, según las necesidades del proceso.

- Mínimo consumo de agua: cada ciclo de esterilización moviliza 15.000 litros de agua, sobre todo en la fase de enfriamiento. Mediante una instalación auxiliar compuesta de una torre de refrigeración, tanque de acumulación de 2.000 litros de capacidad, bombas y conducciones, el agua se recircula y su consumo es mínimo.

4.- Acondicionamiento del producto terminado.

Trás la esterilización, las bolsas son etiquetadas y acondicionadas para las funciones logísticas de abastecimiento y transporte, con las ventajas que se verán más adelante.

Con esta etapa, la fabricación queda concluida.

II.- SISTEMAS AUXILIARES.

1.- Estación de tratamiento de agua.

Su objetivo es la producción de agua de la máxima calidad química y microbiológica, conocida en terminología farmacéutica como "Agua para Inyectables"; es la materia prima mayoritaria en un suero. Como objetivo secundario, en la secuencia de operaciones básicas que integran el proceso de tratamiento, se obtienen diferentes calidades de agua para diferentes aplicaciones específicas de la Planta de Proceso (limpieza de conducciones y reactores, generación de vapor, esterilización, refrigeración, etc.). Las operaciones de tratamiento son:

- "Filtración" por cartuchos de una micra de tamaño de poro, que retira arcillas, óxidos metálicos y otras par-

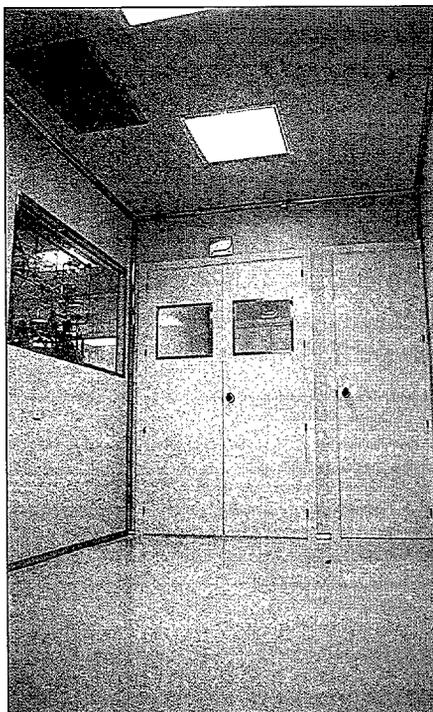


Fig. 5

tículas insolubles que se encuentran en suspensión en el agua.

- "Descalcificación", que retira iones calcio y magnesio fundamentalmente, y rinde un agua útil para ciertas aplicaciones de la Planta.

- "Adsorción" por sílice-carbón activo, que retiene materia orgánica, amoníaco, compuestos clorados y cloro libre entre otros.

- "Osmosis inversa", tratamiento de choque muy eficaz frente a variaciones en la calidad del agua de partida, ya que elimina el 99 por ciento de materia orgánica, coloides, partículas y microorganismos, y el 97 por cien to de sales disueltas.

- "Intercambio iónico" mediante resinas aniónicas y catiónicas en lecho mixto; rinde la calidad química final del Agua para Inyectables.

- "Filtración" por cartuchos de una micra, para retener posibles partículas arrastradas del anterior tratamiento.

- "Ultrafiltración", que proporciona la calidad microbiológica final de nuestra Agua para Inyectables, retirando también pirógenos.

El funcionamiento de la instalación es automático, controlado por un autómatas que chequea continuamente la calidad del agua producida, y programado para interrumpir la producción cuando el agua generada esté fuera de límites. El agua obtenida reúne las especificaciones del Agua para Inyectables descritas en las farmacopeas, siendo estéril, apirógena, libre de partículas y con una

conductividad inferior a 0'1 microsiemens.

2.- Instalaciones de tratamiento de aire de las salas de proceso.

La nueva planta de fabricación de sueros está equipada con tres instalaciones independientes que realizan la climatización y filtración esterilizante del aire de las distintas salas de proceso. La instalación en su conjunto mantiene automáticamente una caída de sobrepresiones en cascada desde las zonas más importantes hacia el exterior. El aire de cada sala se recircula un mínimo de 20 veces para garantizar la total ausencia de partículas y microorganismos (F-5).

3.- Instalación de generación y distribución de vapor limpio.

Se emplea en la esterilización de reactores y conducciones que posteriormente contendrán la solución parenteral o el Agua para Inyectables.

4.- Instalación de generación y distribución de vapor convencional.

Formada por un generador de 600 Kg de vapor de agua a la hora para la esterilización final en autoclave de las bolsas llenas con solución parenteral.

5.- Instalación de generación y distribución de fluidos térmicos.

Son dos las instalaciones independientes que emplean agua como fluido térmico; una forma parte de la instalación del autoclave e interviene en los procesos de calentamiento y enfriamiento durante cada ciclo de esterilización, y la otra interviene en los procesos de limpieza previos a la esterilización del equipo donde se efectúa la preparación de la solución parenteral.

6.- Instalación de suministro de energía eléctrica.

Dotada de los elementos de seguridad y ahorro para su correcto funcionamiento, su control se ha centralizado en un cuarto principal desde el que se puede controlar la instalación eléctrica y funcionamiento de toda la planta.

7.- Instalación de recepción, almacenamiento y distribución de combustible líquido.

Consta de un depósito subterráneo de gasoil de 5.000 litros de capacidad y conducciones que alimentan al generador de 600 kg de vapor/hora para el proceso de esterilización.

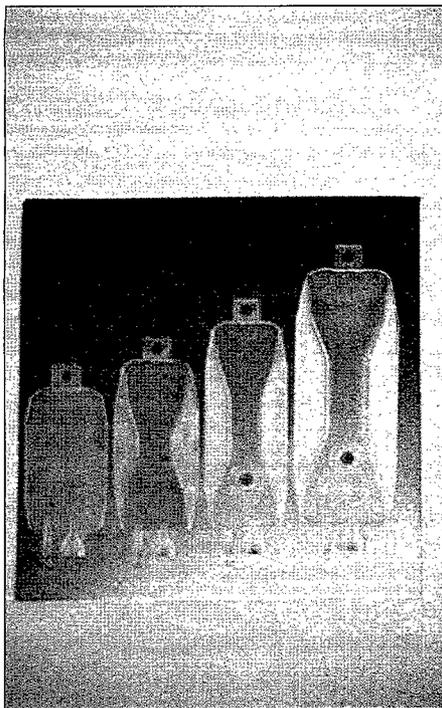


Fig. 6

8.- Instalación de producción, almacenamiento y distribución de aire comprimido.

Estéril, exento de agua, aceite y partículas para su aplicación en distintos puntos de la Planta de Proceso.

III.- CONTROL DE CALIDAD.

Se realiza sobre la base de un Control de Calidad integral y análisis de riesgos, para reducir al mínimo el porcentaje de unidades defectuosas y la pérdida de calidad. Ello implica no sólo controles sobre materias primas, productos intermedios de fabricación, y producto terminado, sino también controles ambientales, sobre personal, maquinaria e instalaciones. Se describen a continuación los controles que se consideran de mayor interés en la nueva Planta de fabricación de soluciones parenterales.

Control de partículas en la solución parenteral.

Tradicionalmente este control se ha realizado mediante inspección visual, directamente sobre el producto terminado, o por observación microscópica de membranas filtrantes tras la filtración de la solución parenteral. Estos métodos ofrecen limitaciones tales como límite de detección, sensibilidad, fatiga, pero sobre

todo la imposibilidad de corregir el proceso a tiempo, evitando así un alto índice de rechazos. En nuestro proceso, un contador automático de partículas que funciona mediante tecnología láser permite efectuar el control de partículas no sólo sobre el producto terminado, sino sobre cualquier producto resultante de cada una de las operaciones básicas que integran el proceso de fabricación, con gran exactitud, precisión, sensibilidad y límite de detección. Puede medir hasta ocho tamaños de partícula al mismo tiempo, en los volúmenes de muestra que se desee.

Control de esterilización de la solución parenteral.

Se verifica la ausencia de contaminación microbiana en diferentes etapas de proceso, mediante ensayos de filtración por membranas y su posterior incubación en medios de cultivo para aerobios y anaerobios, siguiendo las especificaciones descritas en las monografías de distintas farmacopeas. Un equipo automatiza el ensayo, aumenta la representatividad de la muestra y facilita el trabajo en condiciones asépticas.

Control de pirógenos.

Nuestros controles incluyen de forma rutinaria sobre cada lote la determinación de endotoxinas bacterianas mediante el ensayo enzimático LAL ("Limulus Amoebocyte Lysate") que puede ser cualitativo o cuantitativo. Este ensayo es más fiable y sensible que la tradicional determinación de pirógenos mediante ensayos biológicos en conejos. No obstante, se remiten muestras de distintos lotes al Parque Central de Farmacia de Madrid para contrastar los resultados con el ensayo en conejos.

Otros controles físicos y químicos, igualmente importantes se ejecutan siguiendo las especificaciones marcadas por las Farmacopeas Europea y Americana. Se dispone para ello de un laboratorio de Análisis y Control de Calidad dotado de los medios necesarios.

ELABORADOS.

Las soluciones parenterales de gran volumen en bolsas de polipropileno que se fabrican actualmente en la nueva Planta de Córdoba son aquellas incluidas en el Petitorio de Farmacia Militar publicado en el B.O.D. nº: 132, de fecha 7/7/94 :

- SUERO FISIOLÓGICO, B/500 c.c.
- Cloruro sódico 0'9%
- SUERO GLUCOSADO ISOTÓNICO, B/500 c.c.
- Glucosa anhidra 5%
- SUERO GLUCOSALINO, B/500 c.c.

Cloruro sódico 0'3%
Glucosa anhidra 3'3%
- SUERO RINGER-LACTATO, B/500 c.c.

Cloruro cálcico dihidratado 0'027%
Cloruro potásico 0'04%
Cloruro sódico 0'6%
Lactato sódico 0'305%

Además, es factible la fabricación de otras soluciones parenterales en bolsas de polipropileno de 100 c.c. a 3 litros de capacidad (F-6), incluyen do también soluciones para irrigación y diálisis, según las necesidades que se estimen en el futuro.

La producción actual de la nueva planta está en función de la demanda siendo de 200.000 bolsas de 500 c.c. al año. La capacidad de producción máxima, con los medios actualmente disponibles, es de 1.000.000 de bolsas de 500 c.c. al año.

CARACTERÍSTICAS.

Se destacan a continuación las características más interesantes de los sueros en bolsas de polipropileno que se fabrican en el Parque Central de Farmacia de Córdoba :

Características de interés logístico.

PESO. A igualdad de volumen, el peso de una bolsa de polipropileno vacía es de 23 g frente a los 300 g de un frasco de vidrio, es decir, 13 veces más pesado que la bolsa. En cuanto al producto terminado, el peso de 500 ml de solución parenteral envasada en bolsa de polipropileno

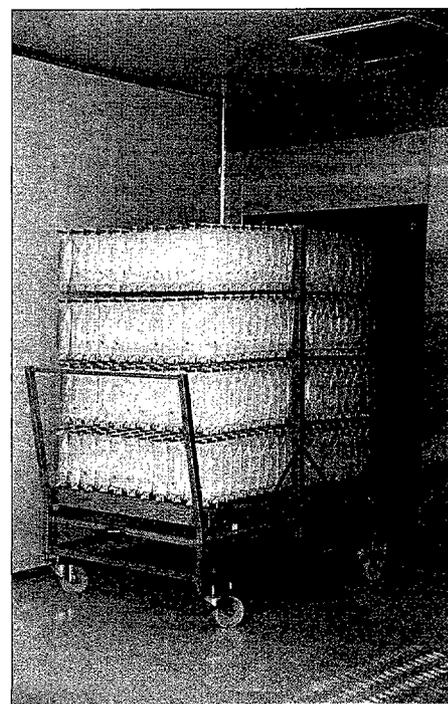


Fig. 7

es el 65 por ciento del peso de esa misma solución envasada en vidrio.

VOLUMEN DE ALMACENAMIENTO. Los frascos de vidrio, debido a su forma y diseño, inutilizan el 30 por ciento del volumen total de almacenamiento, debido a los huecos entre frascos. Las bolsas de polipropileno llenas, gracias a su diseño, permiten un acoplamiento óptimo entre ellas, de forma que dicho volumen se reduce por debajo del 10 por ciento.

FRAGILIDAD. No existe duda de los inconvenientes del vidrio respecto al plástico.

Son evidentes las ventajas que ofrecen estas tres características en cuanto a las funciones logísticas de Abastecimiento y Transporte.

Características de interés sanitario y farmacéutico industrial.

CARACTERÍSTICAS HIGIENICAS DE LAS BOLSAS. El fabricante de las bolsas de polipropileno chequea cuidadosamente todos sus productos, entre otras cosas, para esterilidad, ausencia de partículas y apirogenicidad. Su producción y envasado tiene lugar bajo condiciones altamente higiénicas y de garantía de calidad que hacen innecesarias las operaciones farmacéuticas de lavado, secado y esterilización de los envases, con el consiguiente ahorro en mano de obra, costes y energía.

Las bolsas están fabricadas en polipropileno, que es uno de los materiales más higiénicos y sanitarios.

MINIMA INTERVENCION DE PERSONAL. Como consecuencia de la anterior característica, las bolsas se reciben listas para su procesado en la nueva Planta; la máquina llenadora abre el cuello de llenado, las llena y las cierra bajo aire estéril en flujo laminar, con mínima intervención de personal.

OPTIMA UTILIZACION DEL ESPACIO. Esta característica es aplicable tanto a la bolsa vacía como llena. Una vez llenas, las bolsas se cuelgan sobre los carros del autoclave (F-7), muy próximas entre sí, aprovechándose al máximo la capacidad del autoclave, ventaja que sólo ofrece el polipropileno, pues otros materiales plásticos se deformarían bajo estas condiciones.

AUSENCIA DE ENVASES EXTERIORES ADICIONALES. El polipropileno es un material impermeable en los dos sentidos en que puede ocurrir la difusión, lo que evita el empleo de envases adicionales de material plástico.

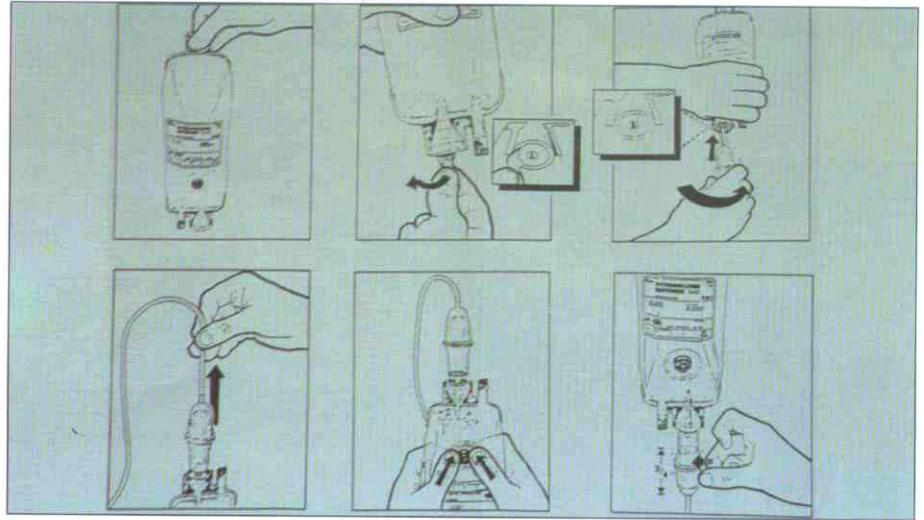


Fig. 8

Características de interés para el personal sanitario.

MODO DE EMPLEO. En la figura F-8 se muestra esquemáticamente las etapas para su empleo. Es fácil de usar: basta retirar la lámina de aluminio que protege a la membrana del cuello de administración, acoplar el equipo de infusión, comprobar su correcta fijación, cargarlo y administrar.

DESINFECCION Y VENTEO: OPERACIONES INNECESARIAS. Cuando la bolsa va a ser utilizada, la lámina de aluminio que protege a la membrana del cuello de administración se retira (F-9), y el equipo de administración puede ser montado sin necesidad de desinfección previa. El venteo del envase durante la admi-

nistración es otra operación innecesaria, ya que la bolsa es totalmente colapsable.

NO SE PRODUCEN PERDIDAS EN LOS FLUIDOS DE INFUSION. Gracias a una membrana (con una pequeña fisura central) existente en el cuello de administración, la infusión puede interrumpirse y reiniciarse con el mismo equipo de administración, sin pérdidas de solución parenteral. La membrana del cuello de administración se cierra inmediatamente cuando el equipo de administración se retira de la bolsa. Durante la conexión y desconexión del equipo de administración no se producen entradas de aire en el interior de la bolsa.



Fig. 9



Fig. 10

VELOCIDAD DE GOTEO CONSTANTE. Una vez ajustado el regulador de velocidad de goteo, la infusión comienza. El diseño de la bolsa garantiza una velocidad de goteo constante hasta muy poco antes de que la solución se agote.

INSPECCION DEL VOLUMEN REMANENTE. La bolsa tiene marcas graduadas, de forma que el fluido remanente puede ser chequeado durante la infusión.

OPTIMA ADMINISTRACION DE ADITIVOS. Una vía o puerta de adición en la bolsa (F-10) permite adición de los fármacos que se consideran necesarios. Su posición en la bolsa asegura una buena distribución del aditivo en la solución parenteral.

NO EXISTE RIESGO DE EMBOLISMO POR AIRE. Al final, la bolsa queda completamente vacía, mientras el equipo de administración queda lleno de solución parenteral, lo que elimina los riesgos de embolismo por aire.

Todas estas características hacen posible que el personal sanitario pueda llevar a cabo la infusión de una forma rápida, eficiente y con gran seguridad.

Características de interés ecológico.

POLIPROPILENO: MATERIAL ECOLOGICO. Después de usar, las bolsas vacías pueden ser incineradas: su incineración no altera el ambiente, ya que el polipropileno genera sólo anhídrido carbónico y agua, a diferencia de otros materiales plásticos que sí son contaminantes.

CONCLUSION.

Con esta nueva Planta, los Servicios Farmacéuticos de las Fuerzas Armadas disponen de una variedad de soluciones parenterales de gran calidad, en un envase con características innovadoras, que permite realizar la infusión de forma eficiente, rápida y con gran seguridad.



NOTIFICACION DE CAMBIO DE DOMICILIO

Deseo que, en lo sucesivo, todos los envíos me sean remitidos a las señas que indico a continuación.
Escribir en letras mayúsculas

Nombre

Dirección nueva

Población Dt° Postal Provincia

Dirección anterior

Población Dt° Postal Provincia

Fecha

Firma