

PROYECTO TÉCNICO PRELIMINAR PARA UN LABORATORIO DE MATERIALES DE REFERENCIA QUÍMICO

Ramón Arango Caraballo

Centro de Ingeniería e
Investigaciones Químicas
arango@inor.ciiq.minbas.cu

Mirtha Reinoso Valladares

Centro de Ingeniería e
Investigaciones Químicas
mirtha@inor.ciiq.minbas.cu

Karina M Alfonso Alfonso

Centro de Ingeniería e
Investigaciones Químicas
karina@inor.ciiq.minbas.cu

(Tipo de Artículo: **Investigación**. Recibido el 30/07/2013. Aprobado el 11/12/2013)

RESUMEN

En la industria farmacéutica, los materiales de referencia químico son imprescindibles en las actividades de control de la calidad y en los procesos de aseguramiento de las diferentes producciones que se realizan. Estos permiten evaluar las características de las materias primas que intervienen en los procesos productivos y de los medicamentos que resultan de la producción, por lo que establecen la trazabilidad y confiabilidad de los resultados obtenidos.

Este estudio presenta los pasos o aspectos técnico económicos necesarios, para el diseño conceptual de un laboratorio de producción de materiales de referencia químicos de trabajo en Cuba.

Se describen las principales características de la edificación, las facilidades y equipamiento que debe existir en cada uno de ellos, así como el flujo de personal, materiales, productos y desechos de la producción, según establecen las regulaciones de buenas prácticas de fabricación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1], adaptadas a las condiciones de un local existente.

Palabras clave

Laboratorio, materiales de referencia, proyecto técnico.

PRELIMINARY TECHNICAL PROJECT FOR A LABORATORY OF CHEMICAL REFERENCE MATERIALS

ABSTRACT

Chemical reference materials are very important for pharmaceutical industry in quality control and quality assurance activities in production process. These materials allow evaluating the main characteristics of ingredients used for production and drugs manufactured, establishing its traceability and the reliability of the obtained results.

A preliminary technical project is presented in this study for a conceptual design of a laboratory dedicated to chemical reference material production in Cuba.

The description of areas, equipments, facilities, people, materials and waste flow are exposed according to good manufacturing procedures and adapted to existing installation.

Keywords

Laboratory, Reference materials, Technical project

PROJET TECHNIQUE PRÉLIMINAIRE POUR UN LABORATOIRE DE MATÉRIELS DE RÉFÉRENCE CHIMIQUE

RÉSUMÉ

Dans l'industrie pharmaceutique, les matériels de référence chimique sont très importants dans les activités de control de qualité et dans les processus d'affermissement de différentes productions qui se réalisent. Ces matériels d'évaluer les caractéristiques des matières premières qui s'utilisent dans les processus productifs et des médicaments qui sont le résultat de la production, en établissant la traçabilité et fiabilité des résultats obtenus.

Cette étude présente un projet technique préliminaire pour une conception conceptuelle d'un laboratoire dirige à la production de matériel de référence chimique dans Cuba.

On présente les principales caractéristiques de l'édification, les installations, l'équipement, personnel et écoulement de déchets d'après les bons procédés de manufacture et adaptés aux installations existants.

Mots-clés

Laboratoire, matériels de référence, projet technique

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico, tecnológico, económico y comercial de la sociedad actual exige mediciones cada vez más exactas y precisas como atributo fundamental de calidad de los productos y servicios que se ofrecen en el mercado. La confiabilidad en las mediciones químicas, físicas y biológicas sólo puede ser asegurada con el empleo de materiales de referencia (MR) que respalden los resultados de las mismas.

En los procesos industriales, específicamente en la industria química y farmacéutica, los MR son imprescindibles en las actividades de control de la calidad y el aseguramiento de las diferentes producciones que se realizan, así como para la acreditación de los laboratorios de ensayos. Todo esto ha contribuido a un incremento considerable en la demanda de los mismos.

En resumen, los materiales de referencia se utilizan con tres propósitos principales: ayudar al desarrollo de métodos analíticos apropiados (métodos de referencia), calibrar sistemas de medición, y verificar y adecuar programas de calidad en mediciones.

Los MR tienen un elevado costo en el mercado internacional y su uso, cada vez más extendido, determina problemas de disponibilidad para el caso de Cuba, lo cual implica evaluar la factibilidad de desarrollar estos materiales aprovechando la experiencia existente, con vista a obtener sustancias que por su alta pureza y características críticas se manejen como materiales de referencia. Esto contribuiría en gran medida a sustituir importaciones por este concepto.

El Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas (CIQ) por sus características propias, posee los requisitos necesarios para convertirse en un Laboratorio de referencia en la producción de los MR.

Toda inversión, se sustenta en un proyecto técnico o propuesta técnico económica que contiene elementos fundamentales, tales como el concepto de diseño de las áreas, flujos de personal, materiales y productos, equipos necesarios y su ubicación; que son entregados al departamento de ingeniería para la posterior elaboración del proyecto conceptual y los proyectos de detalles por especialidad, de dicha inversión.

En este trabajo se presenta un Proyecto Técnico Preliminar para ejecutar una inversión (Laboratorio de Materiales de Referencia Químico) destinada a la obtención y preparación de materiales de referencia químicos de trabajo (MRQT) para la industria farmacéutica, cumpliendo con las regulaciones establecidas por el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) de Cuba [2], con el propósito de

sustituir importaciones; lo que permitirá un ahorro importante en los costos operativos de los laboratorios de ensayo y/o calibración y en la industria farmacéutica cubana en general.

2. DESARROLLO

2.1 Definiciones

Material de Referencia (MR) [1]-[3]

Material o sustancia con una o más propiedades suficientemente bien establecidas para ser usado para la calibración de un equipo, de un método de medición o para la asignación de valores de un material.

Material de Referencia Certificado (MRC) [1]-[3]

Material de referencia, acompañado de un certificado, donde uno o más de sus valores propios están certificados por un procedimiento que establece su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la que están expresados los valores propios y para los cuales cada valor certificado está acompañado por una incertidumbre para un nivel de confianza establecido.

Material de Referencia Primario (MRP) [1]-[3]

- Posee las más altas cualidades metrológicas.
- Valor aceptado sin referencia a otros patrones de la misma magnitud.
- Generalmente son los patrones internacionales.

Material de Referencia Secundario (MRS) [1]-[3]

- Patrón cuyo valor propio es asignado por comparación con un patrón primario de la misma magnitud.

Material de Referencia de Trabajo (MRT) [1]-[3]

Sus características se asignan o calibran por comparación con un MRS.

Se utilizan en los ensayos de rutina en el laboratorio por un tiempo determinado, acompañado de la documentación adecuada

La preparación y uso de un MRT debe ofrecer garantías y evidencias documentadas de la trazabilidad metrológica a un MRP o un MRS y se prepara mediante un procedimiento que garantice [4]:

- La suficiente disponibilidad a lo largo del tiempo.
- Demostrada homogeneidad y estabilidad.
- Un análisis de certificación interno asegurando la trazabilidad y garantizando la ausencia de sesgos que pudieran tener un efecto adverso en la incertidumbre requerida de la calibración.
- Una incertidumbre cuantificada que satisfaga los requerimientos de la calibración para la caracterización de un MR interno, este requisito usualmente conlleva la aplicación de varios métodos preferiblemente validados, mediante el uso de los MRC.

Clasificación según su campo de aplicación [5]

- Material de Referencia Químico (MRQ)
- Material de referencia Físico (MRF)
- Material de Referencia Biológico (MRB)

Clasificación según el territorio que certifica [3]

- Material de Referencia Internacional (MRI)
- Material de referencia Regional (MRR)
- Material de Referencia Nacional (MRN)

Propiedades de los materiales de referencia [6]

Existen dos características en los materiales de referencia que pueden considerarse fundamentales, estas son:

- Homogeneidad: debe asegurarse que los valores que se determinan en una muestra de un lote se puedan aplicar a cualquier otra muestra, dentro de los límites de incertidumbre indicados.
- Estabilidad: debe asegurarse la estabilidad en todo el periodo de validez del MRQT. Las condiciones de conservación y de utilización, deben estar bien definidas con esta finalidad.

Otras propiedades no menos importantes son:

- Incertidumbre
- Trazabilidad
- Similitud con muestras reales
 - Similitud con muestras reales

2.2 Información general de la Inversión

Esta información muestra una guía de aspectos donde se contemplan todos los elementos necesarios para que el departamento de ingeniería elabore los proyectos conceptuales y de detalle para ejecutar la inversión. Los mismos se describen a continuación.

2.2.1 Nombre de la Obra

Laboratorio de Materiales de Referencia Químico de Trabajo MRQT

2.2.2 Descripción general

Los Materiales de Referencia Químico Nacionales (MRQN) o Materiales de Referencia Químico de Trabajo (MRQT) son sustancias que se preparan a partir de sustancias similares de alta pureza, las cuales se comparan contra los Materiales de Referencia Químico Certificados para su uso en pruebas y ensayos físicos y químicos.

Este laboratorio permitirá obtener los MRQT certificados, que en la actualidad se importan, mediante la elección de un material de partida de calidad

satisfactoria y aplicar, si fuera necesario, técnicas de purificación para que el material cumpla con los estándares establecidos por las farmacopeas internacionales tales como; la norteamericana (USP) y la europea (EP) y sea aceptado como Material de Referencia.

2.2.3 Localización

Este nuevo Laboratorio se ubicará en una de las edificaciones existentes en el Centro de Ingeniería e Investigaciones Químicas, con el objetivo de aprovechar la infraestructura instalada (electricidad, agua y otras) así como otros servicios que ofrece dicho Centro (Laboratorios de control de calidad, cocina – comedor y transporte) para disminuir los costos de inversión.

Se garantizará el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción acorde a las exigencias nacionales e internacionales de la OMS y el CECMED respectivamente, con vistas a introducir las tecnologías de producción de los MRQT con la calidad establecida dándole prioridad a la protección del medio ambiente, la seguridad industrial y salud del trabajador.

2.2.4 Antecedentes

A nivel internacional, se conocen unos 25.000 MRC producidos por alrededor de 150 proveedores, pese a que parece un gran número, se aclara que [7]: "...sólo se cubre, como máximo, un 15% de las necesidades para los análisis actuales que se realizan en todo el mundo, considerando la gran cantidad de matrices, analitos y concentraciones existentes".

Por otra parte, organizaciones como la Eurachem o la ISO alertan sobre el auge de organismos que comercializan MRC de dudosa calidad. Por ello, los laboratorios de ensayo deben evaluar a los proveedores, mantener un registro de dichas evaluaciones y elaborar una lista de los posibles fabricantes y/o suministradores [8].

Los MR para la industria farmacéutica son costosos, oscilando su precio entre los 60 y 1000 euros en dependencia del productor [7]. En general, la diferencia de precio entre agencias y entre materiales está directamente vinculada a su tipo y peso; al número de parámetros certificados; al número de técnicas utilizadas; a las condiciones de almacenamiento, la estabilidad del producto y el transporte, entre otros factores.

La producción de MR para la industria farmacéutica y biotecnológica cubana se inició hace más de 10 años. Varios trabajos publicados avalan los resultados alcanzados en esta dirección [7]-[11]. En Cuba, existen varios centros de investigación que avanzan en este campo, como el Centro de Investigación y Desarrollo

de Medicamentos, el Centro de Química Farmacéutica (hoy Centro de Química Biomolecular), el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, el Instituto Finlay y el Centro de Inmunología Molecular; a los que se han adicionado otros como el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria.

El Centro de Ingeniería e Investigaciones Química (CIQ), pudiera convertirse en una de las instituciones punteras del país, en este empeño de desarrollar Materiales de Referencia Químicos en cualquiera de sus jerarquías; toda vez que cuenta con los recursos humanos y la mayor parte de la infraestructura necesaria desde el punto de vista analítico, de servicios y energética, solamente faltaría un laboratorio que de manera confiable asumiera estas funciones.

2.2.5 Base regulatoria

Debido a la alta importancia de los temas relacionados con los MR y su incidencia desde el punto de vista técnico, productivo, económico y comercial; se ha hecho necesario contar con un amplio marco regulatorio que fije las pautas y procedimientos a seguir en cada paso del proceso de producción de MR.

Entre las principales normas y regulaciones se pueden mencionar las siguientes:

NC- ISO Guía 30. 1998. Términos y definiciones usados en relación con los Materiales de Referencia [12].

NC- ISO Guía 31. 1998. Contenido de los certificados de los Materiales de Referencia [13].

NC- ISO Guía 32. 2000. Calibración en química analítica y uso de los Materiales de Referencia Certificados [14].

NC- ISO Guía 33. 2000. Uso de los Materiales de Referencia Certificados [15].

NC- ISO Guía 34. 2000. Lineamientos del sistema de calidad para la producción de materiales de referencia. Ed. 2 [16].

NC- ISO Guía 35. 2006. Certificación de materiales de referencia principios generales y estadísticos. Ed. 3 [17].

Norma ISO/IEC 17025. Requisitos que deben cumplir los laboratorios de calibración y ensayos [18].

Norma ISO/IEC 17043: 2010. Requisitos generales para los ensayos de aptitud [19].

En el caso de Cuba, además de las normas anteriormente citadas, cuando se trata de la industria farmacéutica, se faculta al Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), para la aprobación, supervisión y control de todos los aspectos relacionados con los materiales de referencia mediante la Resolución 58 - 2012 y su Regulación 22 - 2012 [2] actualmente vigentes.

2.3 Proceso Tecnológico

2.3.1 Bases de diseño

2.3.1.1 Capacidad de producción

A corto plazo, este laboratorio se estima elabore materiales de referencia químico de trabajo (MRQT) con capacidad para 200 lotes de hasta 1 kg al año, con óptima calidad y estabilidad, para su utilización en el análisis y control de las producciones farmacéuticas, cumpliendo las regulaciones que para estos fines dictan las autoridades del país.

Por el hecho de que estas sustancias se trabajan y comercializan en el orden de los miligramos, se plantea trabajar en lotes de volumen no mayor de 10 litros. En una primera etapa se planifica 1 lote por turno, excepto para los procesos de liofilización (si fueran necesarios) que podrían tomar 16 y 24 horas continuas.

Como concepto de producción se iniciarían lotes nuevos de lunes a viernes y se dedica el sábado a terminación, limpieza y desinfección de las áreas, en caso necesario se podrían habilitar dobles turnos de trabajo, según se comporte la demanda.

2.3.1.2 Personal Necesario

Para las operaciones productivas y analíticas de control del proceso, se prevé la siguiente plantilla de personal:

- Especialista Químico de Nivel Superior: 2
- Técnicos Químico de Nivel Medio: 2

La certificación de calidad final, no se considera en el diseño, debido a que esto se realizará en el Laboratorio de Análisis existente en el Centro y que cuenta con todos los recursos materiales necesarios y personal técnicamente capacitado avalado además por un Sistema de Gestión de la Calidad que asegura la calidad de los resultados para estos fines.

2.3.1.3 Régimen Laboral

- 240 días de trabajo anual
- 1 turno de 8 horas de trabajo al día. De ser necesario se habilitaría un segundo turno
- 1 lote producto / día
- 4 lotes a la semana (montaje de lunes a viernes)
- 200 lotes al año.
- Se prevé dos paradas al año de 15 días para labores de mantenimiento general

2.3.1.4 Surtido de Producción

En la industria farmacéutica cubana se utilizan más de 1000 MRQ para evaluar los principios activos, excipientes y los medicamentos que se producen, en principio no se pretende abarcar todo el universo de éstos; no obstante se acometerá la producción según

familias de productos y similitud de procesos Es muy importante evitar cualquier posibilidad de contaminación cruzada.

En esta línea de producción no podrán procesarse las siguientes familias de medicamentos:

- Antibióticos B- lactámicos
- Citostáticos
- Productos biológicos
- Otros sujetos a regulaciones específicas.

2.3.1.5 Estándar a cumplir

El laboratorio proyectado cumplirá con los estándares nacionales establecidos por las regulaciones del CECMED y los estándares internacionales ISO.

2.3.1.6 Descripción de la obra

El laboratorio consta de un objeto de obra a un solo nivel (0-0 m) que cuenta con las siguientes áreas:

1. Recepción
2. Oficina del Especialista Principal
3. y 3A. Cuartos para cambio de ropa
4. Área para la recepción y almacenamiento de materias primas
5. Área de proceso
6. Área de envasado
7. Área de control de proceso
8. Área de almacenamiento de los MRQ
9. Área de muestras para estudios de estabilidad

La Fig.1 muestra el esquema general (plano arquitectónico) del laboratorio.

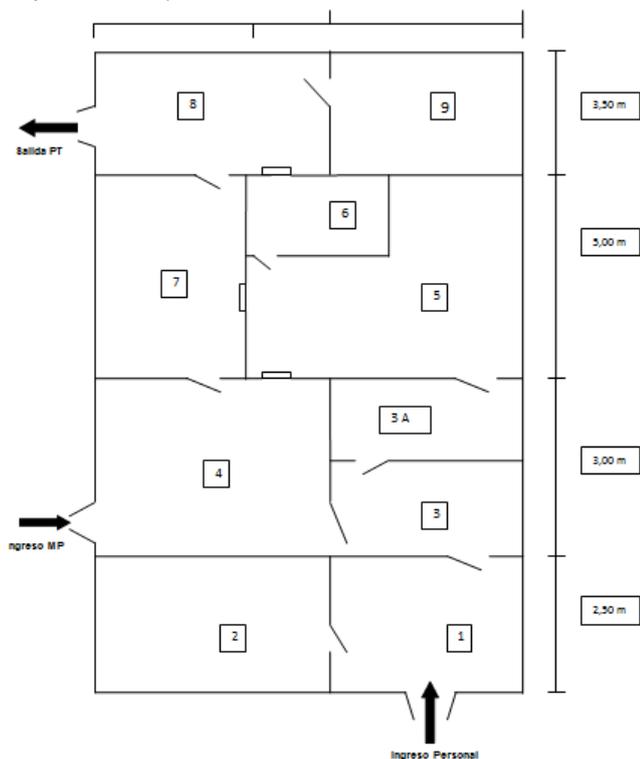


Fig. 1. Vista general del laboratorio

1. Recepción
2. Oficina del Especialista Principal
3. y (3A) Cuartos para cambio de ropa
4. Almacén de materias primas y materiales de envase
5. Área de procesamiento
6. Área de envase
7. Laboratorio control de proceso
8. Almacén de MRQ
9. Cuarto de muestras para estabilidad

Como elementos básicos de construcción para las paredes interiores se utilizarán paneles ligeros, lavables, con perfiles de aluminio redondeados en las uniones de piso, techo y esquinas.

Se aprovechará la estructura de columnas y cimientos de la instalación existente. Se cumplirá con lo establecido por la Regulación 37 - 2004 de Buenas prácticas de laboratorio para el control de medicamentos, la Regulación 16 - 2012 sobre Buenas prácticas de fabricación farmacéutica y la Regulación 22-2012 sobre Materiales de Referencia del CECMED.

2.3.1.7 Relación con otras instalaciones

Dentro del Centro (CIIQ), esta obra recibirá los servicios del Almacén General, servicios de agua cruda, suavizada, purificada y destilada, aire comprimido y electricidad. También recibirá los servicios analíticos acreditados para la evaluación de las materias primas de partida y los MRQT con el objetivo de no duplicar gastos innecesariamente.

2.3.2 Información Básica Tecnológica y proceso de obtención del MRQT

2.3.2.1 Proceso de producción

El proceso de producción de un MRQT consta de cinco pasos principales que de forma general se corresponde con el mapa de proceso presentado en la Fig. 2.

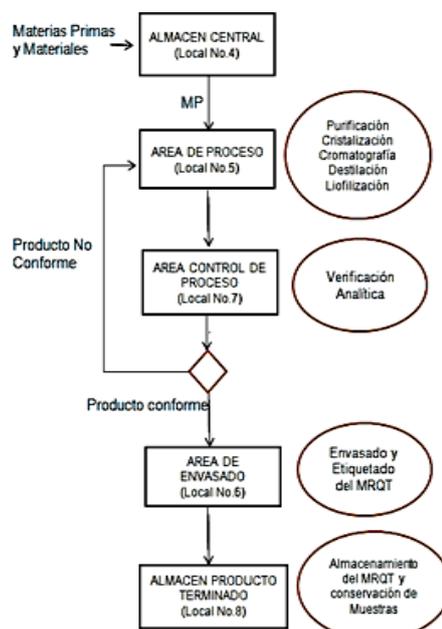


Fig. 2. Mapa de proceso de la producción de un MRQT

El proceso de producción de los MRQT consta de los siguientes pasos generales:

- a. Recepción de las materias primas y envases.
- b. Evaluación analítica de las materias primas.
- c. Procesamiento de las materias primas
 - Recristalización
 - Purificación Cromatográfica
 - Destilación
 - Liofilización
 - Otras
- d. Envasado y etiquetado del MRQ obtenido
- e. Acondicionamiento y almacenamiento de los MRQ en las condiciones adecuadas
- f. Ensayos analíticos al MRQ y emisión de las certificaciones correspondientes
- g. Evaluaciones postventa
 - Estudios de Estabilidad y Homogeneidad
 - Monitoreo de comportamiento mediante la participación de los clientes.

2.3.2.2 Breve descripción del proceso productivo

Las muestras de materias primas para la preparación de los MRQT llegan a la oficina del especialista principal (Área No.2), donde se verifican las especificaciones de los productos y se realiza la recepción de las mismas. De este local pasarán al almacén de materias primas y materiales (Área No.4) donde serán colocadas en la estantería correspondiente y registradas según su rótulo asegurándose que se encuentren en buen estado de conservación y en envases adecuados.

El resto de los materiales entran directamente al almacén y se preservan en condiciones adecuadas, en espera de entrar al proceso productivo. En la Fig.1 muestra la vía de ingreso de las materias primas y materiales en el laboratorio desde el área de almacenamiento.

El especialista del Laboratorio, previa recepción de la materia prima (Informes de análisis del fabricante e Informes de los análisis realizados en los laboratorios cubanos) seleccionará el esquema tecnológico a aplicar para el procesamiento de la misma, tomando como base las diferentes tecnologías desarrolladas en el laboratorio de investigaciones químicas del CIQ.

Una vez decidido el proceso tecnológico a aplicar, éste se llevará a cabo en el Área No.5 y se enviarán muestras al laboratorio de control de proceso (Área No.7) para evaluar la marcha del mismo.

El MRQT obtenido se envasará en el propio local No.6 en frascos viales de vidrio ámbar o blancos clase hidrolítica 1, tapados con tapones de goma y casquillos de aluminio, dosificados a 0,2 o 0,5 +/- 0,1 g en una balanza técnica con sensibilidad 0,01g en condiciones de protección o bajo flujo laminar vertical a temperatura

menor a 25°C y a la humedad relativa que requiera el material.

Del área de envase pasará al almacén de producto terminado (Área No.8), en condiciones de cuarentena, hasta la liberación analítica del producto.

2.3.2.3 Proceso de evaluación [1], [20], [21]

Se enviarán las muestras de los MRQT envasados al Laboratorio Central de análisis fisicoquímico, para la determinación final de sus cualidades bajo las condiciones que exigen las buenas prácticas de laboratorio. Los análisis serán repetidos al menos en dos laboratorios más para lo cual se contratará este servicio. De igual forma se solicitará el servicio de análisis microbiológico a terceros.

En el caso de los MRQT, existen dos aspectos básicos a determinar que son su identificación y su pureza. Para ello, se emplearán los distintos métodos analíticos recomendados por las farmacopeas; los cuales pueden ser absolutos, que dependen exclusivamente de una propiedad dinámica intrínseca; y relativos, que son los que necesitan la comparación con una sustancia química de referencia externa.

En el campo de la química analítica, el concepto de exactitud es más difícil de alcanzar y la trazabilidad es más ardua de realizar, por lo cual es necesario cumplir con todas las normas establecidas y seleccionar los métodos analíticos adecuados según los propósitos que se quieren demostrar [22].

La determinación de, la trazabilidad del proceso analítico completo es complicada ya que la cadena de trazabilidad se ve interrumpida cada vez que la muestra es modificada física o químicamente durante el proceso analítico y no es posible tratar la trazabilidad como un todo [17].

Los principales procedimientos analíticos que se emplean actualmente para satisfacer las especificaciones exigidas por una sustancia química de referencia son:

- a. La espectrofotometría infrarroja (EI), sea con fines de identificación o de cuantificación.
- b. Los métodos cuantitativos basados en espectrofotometría de absorción de Ultravioleta (UV).
- c. Los métodos cuantitativos basados en la aparición de un color y la medición de su intensidad, por comparación instrumental o visual.
- d. Los métodos de separación mediante cromatografía con fines de Identificación o cuantificación.
- e. Los métodos cuantitativos basados en otras técnicas de separación que dependen del reparto de la sustancia entre distintas fases de disolvente,

- f. Los métodos cuantitativos, a menudo titrimétricos pero a veces gravimétricos, basados en relaciones no estequiométricas;
- g. Los métodos de ensayo basados en la medida de la rotación óptica;
- h. Los métodos que pueden necesitar una sustancia química de referencia formada por una proporción fija de componentes conocidos (por ejemplo, isómeros cis/trans, muestras con picos, entre otros).

Existen otros métodos analíticos, más específicos, que se emplean de acuerdo a los propósitos que se persigan con el MR, los cuales se presentan en la Tabla 1.

2.3.2.4 Entrada y salida del personal

El personal entrará a la instalación por el Área No.1 (Recepción) y de allí se dirigirá al Cuarto No.3, donde se cambiará la ropa de la calle y de aquí podrá pasar a las áreas No. 4, 7, 8 y 9. Si va trabajar en los locales No. 5 y 6, que poseen clase ambiental ISO 9 (según la norma ISO 14644 -1 1996) será necesario pasar por el local (3 A) para efectuar un segundo cambio de ropa y calzado. En la Figura 1 se presenta la vía de acceso del personal al laboratorio.

2.3.2.5 Proceso de almacenamiento

El producto después de envasado se almacenará en condiciones adecuadas en el local No.8, en cuarentena, hasta la obtención de la conformidad analítica para su liberación para ser entregado al cliente en la Oficina de Recepción y Despacho.

Una cantidad de muestras del MRQ quedarán en retención en el local No.9, para estudios de estabilidad en las condiciones señaladas en la etiqueta del envase, tales como humedad, temperatura, luz controlada, entre otros parámetros.

Las muestras serán revisadas periódicamente para comprobar que sus atributos se mantienen dentro del período de validez establecido.

2.3.2.6 Desechos

Los desechos sólidos generados en el proceso lo constituyen bolsas de polietileno, cajas de cartón, y etiquetas, los cuales serán evacuados de la instalación diariamente, según flujo de producción. Muchos de ellos podrán ser fuente de recuperación de materias primas.

2.4 Locales. Funciones. Equipamiento Tecnológico y No Tecnológico

2.4.1 Vestíbulo del Laboratorio. (Área No. 1)

Dimensiones: 2 x 2,5 m (área de 5 m²)

Clima: Confort

Equipos: ninguno.

Muebles: butacas (2) y mesita de centro (1)

Personal: los clientes (visita temporal)

2.4.2 Oficina de Recepción y Despacho de muestras (Área No. 2)

A través de este local se efectuará el acceso a la instalación y se controlará la entrada del personal que aquí laborará. Se realizará la recepción de la materia prima y se expedirán tanto las muestras de materias primas como los productos terminados (MRQT). Aquí radicará el especialista del área.

Dimensiones: 3,5 x 2,5 m, (área de 8,75 m²)

Personal: 1

Clima: Confort

Equipamiento: Teléfono, computadora e impresora.

Muebles: Buró, archivo, silla para buró y mesa para computadora

Otros servicios: Servicio eléctrico 220 y 110 V

2.4.3 Cuartos de cambio de ropa (Áreas No.3 y 3A)

En el Área No. 3, el técnico que se dirija hacia las áreas No. 4, 6, 7 y 8 efectuará el cambio de ropa de la calle para impedir la contaminación cruzada.

El personal que se dirija al Área No.5, que se trata de un área clasificada (ISO-9), efectuará un segundo cambio de ropa en el Área 3A; éste último cambio de vestuario implica uso de ropa especial y calzado que no desprenda partículas.

Dimensiones:

Local No.3: 2,0 X 1,5 m (área de 3,0 m²);

Local No.3A: 2,0 X 1,5 m (área de 3,0 m²)

Personal: 1 por vez, sólo de tránsito

Clima: Clasificación ISO-9 de la norma 14 644 (Buscando un gradiente positivo del local 3A hacia el local 3).

Equipos: Una taquilla doble en cada local, un espejo en el local 3A, con ducha de aire en la salida del local 3A hacia el área clasificada local No.5

Servicios: Electricidad 110 - 220 V

2.4.4 Almacén de Materias Primas (Área No.4)

En este local se almacenarán, cumpliendo con lo establecido por las buenas prácticas de fabricación, las materias primas y materiales que intervendrán en los procesos de obtención de los MRQT.

Dimensiones: 3.5 X 3.0 m (área de 10,5 m²)

Personal: 1 (con estadía temporal)

Clima: Confort

Equipamiento: Estantería, un buró y una silla, un archivo, una balanza técnica de hasta 2 kg. Contará con una ventanilla para la transferencia de materias primas y materiales hacia el Área No.5

Servicios: Electricidad 110 – 220 V

2.4.5 Área de procesamiento de los MRQ (local No. 5)

En este local se realizarán las actividades de tratamiento de la materia prima. Se purificará, secará y tamizará si fuera necesario. Esta área cuenta con una cabina de extracción de gases equipada con todos los accesorios de vidrio para realizar las operaciones unitarias de síntesis química, y una cabina de flujo laminar personal con una balanza técnica.

Se colocará una liofilizadora de mesa, en la cabina de flujo laminar, para aquellos MRQ que lo requieran.

Dimensiones de local: 3.5 x 2.5 m + 1,5 x 2,5 m (área de 12,5 m²)

Personal: 1 por día

Clima: Clase 100000

Equipamiento: campana de extracción de gases con equipamiento (cristalería) para la síntesis química, estufa de circulación de aire y estufa de vacío para el secado de sólidos, bomba de vacío de laboratorio, compresor de aire filtrado libre de aceite, destilador de agua de laboratorio, pH metro.

Muebles: Meseta mural con fregadero de 1 seno, todo de acero inoxidable, banquetas de acero inoxidable (2), mesa de acero inoxidable, deshumidificadores (2)

Otros servicios: Servicio eléctrico 220 y 110 V. Aire comprimido, Agua cruda, agua purificada,

Climatizadora de aire filtrado (filtro Hepa 99,99%) para disminuir partículas ambientales (clase 100000).

Humedad y temperatura controlada.

2.4.6 Área de envasado de los MRQ (local No.6)

En esta área se realizarán las actividades de envasado y etiquetado de los MRQT, esta área cuenta con una cabina de flujo laminar personal con una balanza técnica

Se colocará una selladora de viales y una dispensadora de etiquetas autoadhesivas, las cuales serán previamente impresas y revisadas en la oficina del especialista principal a fin de comprobar todos los datos que en la misma deben especificarse.

Dimensiones de local: 2.0 x 2.5 m (área de 5 m²)

Personal: 1 por día

Clima: Clase 100000

Equipamiento: Balanza analítica de alta sensibilidad (2), selladora de viales (1), dispensador de etiquetas autoadhesivas (1), cabina de flujo laminar vertical (1), deshumidificadores (2)

Muebles: Mesa de acero inoxidable, banquetas de acero inoxidable (1), Otros servicios: Servicio eléctrico 220 y 110 V. Aire comprimido filtrado libre de aceite, agua purificada.

Climatizadora de aire filtrado (filtro Hepa 99,99%) para disminuir partículas ambientales (clase 100000).

Humedad y temperatura controlada.

2.4.7 Área de control de proceso (local No. 7)

En este local se realizarán los ensayos de control del proceso de obtención y preparación de los MRQ.

Dimensiones: 2,0 X 5,0 m (área de 10 m²)

Personal: 1

Clima: ISO-9 de la norma 14 644

Equipamiento: pH metro, equipo de punto de fusión, polarímetro, equipo Karl Fischer, espectrofotómetro UV, balanza técnica (2) y balanza analítica (1), estufa de circulación de aire, estufa de vacío, computadora, módulo de cristalería de laboratorio.

Muebles: Meseta Mural con fregadero de 1 seno, mesa para colocar el equipamiento analítico, estantería y una banqueta, un archivo y una ventanilla de transferencia de materias primas y materiales hacia el local No.5

Servicios: Electricidad 110 – 220 V, aire comprimido, bomba de vacío de laboratorio.

2.4.8 Área de almacenamiento de los MRQ (Local No. 8)

En este local se almacenarán los MRQ, siguiendo las normas de buenas prácticas en condiciones climatizadas, en estantes y organizados por lotes. Se contará también con un refrigerador para aquellos productos que requieran temperaturas inferiores a los 20oC. Los MRQ ingresarán a este local procedente del área de envasado (local No.6) a través de una ventanilla de transferencia de materiales.

Dimensiones: 3,5 X 3,5 m (área de 12,25 m²)

Personal: 1 (con estadía temporal)

Clima: Confort

Equipamiento: Estantería, mesa de trabajo, una silla, un archivo, refrigerador, una ventanilla de transferencia de materias primas y materiales hacia el local No.5, computadora.

Servicios: Electricidad 110 – 220 V

2.4.9 Área de estabilidad de los MRQ (Local No. 9)

En este local se conservarán las muestras de retención de los MRQT, bajo refrigeración y en estantes para realizar las verificaciones periódicas para comprobar la estabilidad de las mismas.

Dimensiones: 2,00 X 3, 50 m (área de 8,75 m²)

Personal: 1 por día (estancia temporal)

Clima: Confort.

Equipamiento: Refrigerador doméstico y estante abierto.

Otros servicios:

Servicio eléctrico 220 y 110 V.

2.5 Información Básica de Arquitectura

- Las paredes exteriores, actualmente existente, son de mampostería con acabado interior liso según

establecen las regulaciones de buenas prácticas. Se evaluará la conveniencia del revestimiento con paneles profesionales de material ignífugo.

- Las paredes de las divisiones interiores estarán conformadas por paneles ligeros con ventanillas de transferencia en los locales que se señalan en el Esquema general (Fig. 1).
- Todas las superficies serán lisas, sin poros, que no desprendan partículas y resistentes a los agentes químicos de limpieza.
- Se colocará falso techo integral o panelizado en todos los locales a la altura de 2,50 m. El mismo deberá sellarse perfectamente en sus uniones con silicona y deberá tener rigidez suficiente para permitir la limpieza de los mismos sin que se levanten sus componentes.
- Las paredes, pisos y techos deberán ser de color claro, preferiblemente blanco.
- Las uniones pared - piso, pared - pared, pared - techo, tendrán terminaciones redondeadas con acabado sanitario y selladas con silicona.
- Los elementos colocados en paredes y techos se montarán de forma tal que se minimicen las protuberancias y las superficies horizontales dentro de las áreas limpias.
- Las perforaciones que se practiquen para instalación de filtros, luminarias y otras conexiones tecnológicas deberán sellarse con silicona para garantizar la hermeticidad.
- Las puertas, construidas del mismo material que los paneles, tendrán hermeticidad para minimizar las fugas de aire y, tendrán dispositivos de cierre autónomos (brazos hidráulicos). Aquellas que comunican los locales críticos tendrán visores construidos de doble vidrio con vacío aplicado en su interior.
- Se colocarán ventanillas de transferencia de materiales entre el local No. 5 y los locales No.4, 7 y 8.
- Siempre que sea posible se colocarán visores que comuniquen el local No. 5 con los locales No 6 y 7 para evitar el aislamiento total de las personas que laboran en dicha área.
- Las luminarias que se coloquen en los locales 5 y 6 serán a prueba de explosión.
- El proyecto de arquitectura debe cumplir con la distancia espacial de los locales establecida en el plano preliminar de distribución de éstos. En caso de redimensionamiento de los mismos no se podrá alterar la concepción del flujo y su disposición de acuerdo con el esquema general presentado en la Fig. 1.

De acuerdo a su clasificación ambiental la superficie de las áreas a climatizar es de:

- Áreas limpias (clase 100 000 AT REST)...17,50 m²
- Áreas especializadas (ISO-9 de la norma 14 644) --- 16,00 m²
- Áreas no clasificadas (Confort) ----- 45.25 m²

2.6 Información Básica Hidráulico – Sanitaria

2.6.1 Suministro de agua

El suministro de agua cruda deberá lograrse a partir del punto más factible económica y técnicamente de la red de alimentación del CIIQ.

Los servicios de agua desmineralizada y agua purificada serán tomados de las capacidades disponibles en los Laboratorios del Centro.

Se evitará almacenar las aguas por más de 24 horas para disminuir los riesgos de contaminación microbiológica. El agua destilada se generará en el propio laboratorio mediante un destilador adquirido a tal efecto para su uso inmediato en el proceso.

2.6.2 Drenajes

Se colocarán drenajes normales en los locales No. 4 y 8. Se colocarán drenajes sanitarios con tapa roscada para garantizar que en los momentos en que no sea necesario se encuentren cerrados herméticamente en los locales 3, 3A, 5 y 6. Los desechos de estos locales, procedentes de las labores de limpieza, deberán estar conectados al sistema de drenaje del Centro.

2.6.3 Servicio contra incendios

Para la determinación de la propuesta de este servicio se les brindará a la Agencia de Protección Contra Incendio (APCI) la información sobre cada una de las materias primas y reactivos que se utilizarán en el proceso de producción; así como las actividades que se realizan en cada uno de los locales para que puedan elaborar su dictamen especializado. Esto se tendrá en cuenta en los detalles del proyecto de inversión.

2.6.4 Residuales

La tecnología de producción proyectada para la manipulación de líquidos y polvos es despreciable por lo que no se requiere proyectar un sistema centralizado para el tratamiento de los mismos.

Los líquidos generados en la clase 100 000 y la clase ambiental ISO-9 de la norma ISO- 14644, resultado del proceso tecnológico, cuyos volúmenes son muy pequeños, serán almacenados o segregados, en bidones plásticos, en condiciones seguras para de allí trasladarlos a un sistema central, para ser tratados y procesados acorde a su clase.

2.7 Información Básica de Mecánica

2.7.1 Aire Comprimido

El aire comprimido debe ser filtrado, seco y libre de aceite. La capacidad del equipo se calculará, a partir del consumo del equipamiento instalado y las exigencias de los procesos que se lleven a cabo.

2.7.2 Climatización

Esta instalación deberá poseer 3 sistemas de clima para satisfacer los requerimientos ambientales de las diferentes áreas:

Sistema de clima para clase 100 000 AT REST:

Partículas / m³ ≥ 0.5 µm: 3 530 000

Partículas / m³ ≥ 5 µm: 24 700

Temperatura: 21± 2o C.

Humedad Relativa: 55± 5%.

Sistema de clima para clase ISO 9 de la norma ISO 14 644.

Partículas / m³ ≥ 1µm: 8 320 000

Partículas / m³ ≥ 5µm: 293 000

Temperatura: 21± 2o C.

Humedad Relativa: 55± 5%.

Sistema de clima confort en los locales señalados

Temperatura. 25± 2o C

Humedad Relativa: 60 ± 5%.

Para el proyecto de climatización deberá tenerse en cuenta que en este laboratorio se trabaja con productos segregados; por lo que debe asegurarse la no emisión de partículas de polvos al medio ambiente, mediante el establecimiento adecuado de las cascadas de presiones, además de tener en cuenta la filtración del aire de salida.

2.7.3 Información Básica de Electricidad

A partir de la carga instalada de equipos tecnológicos, no tecnológicos, auxiliares y luminarias, el proyectista calculará la demanda eléctrica. Esta será cubierta con las capacidades instaladas en el CIQ, que forma parte de la red eléctrica del mismo en voltajes de 110 y 220 V (monofásica y trifásica), por lo que todos los equipos a contratar deberán estar acorde a dicho rango.

2.7.4 Información Básica de Automatización y Control

En principio no se contempla un alto grado de automatización en las áreas del laboratorio. Este aspecto se tendrá en cuenta para el desarrollo futuro del laboratorio.

2.7.5 Información Básica de Comunicaciones

Se instalará un servicio telefónico y extensiones en los locales No. 2, 5, 7 y 8.

2.7.6 Información Básica de Equipos

Se entregará al proyectista, todas las especificaciones técnica del equipamiento tecnológico y de laboratorio que se instalará en el laboratorio.

En las Tabla 1, 3 y 4, se presenta el equipamiento tecnológico, el módulo de la cristalería y el mobiliario requerido para esta inversión, respectivamente.

Tabla 1. Técnicas para verificar la identidad de un Material de Referencia

Técnica	Características
Visual	Color/ Cristalinidad de Matriz
Análisis por Espectroscopia Infrarroja	Grupos Funcionales
Análisis por Espectroscopia Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	Estructura
Análisis por Espectrometría de Masa	Peso Molecular/Estructura
Análisis por Espectroscopia UV/Vis	Coefficiente de Extinción
Análisis Cromatográfico	Tiempo de Retención/ Pureza
Análisis Termogravimétrico	Identidad/ Pureza
Actividad Optica	Enantiomerismo
Análisis CHN / Análisis elemental	Fórmula Empírica
Análisis químico de Humedad (Karl Fischer)	Contenido de agua

Otros

- Perfil de solubilidad
- PH
- Constantes de Disociación
- Puntos de fusión/ebullición/ Congelación
- Índice de Refracción (Refractometría)
- Densidad Relativa
- Derivatización

Tabla 2. Equipos necesarios

No.	Equipos Tecnológicos y Laboratorio	Cantidad	Especificaciones
01	Baño ultrasónico 2L	1	
02	Medidor de pH	2	
03	Medición de agua total (Kart Fischer)	1	
04	Balanza técnica digital.	3	
05	Balanza analítica digital.	3	
06	Agitador magnético	2	
07	Agitador con motor eléctrico	3	
08	Estufa de vacío de laboratorio con bomba acoplada.	2	
09	Estufa con recirculación de aire de laboratorio	1	
10	Estufa para ensayos de estabilidad	1	
11	Refrigerador doméstico	2	
12	Equipo deshumidificador	4	
13	Pinza para sellado de viales de vidrio boca 20 mm.	1	
14	Liofilizadora de mesa	1	
15	Dispensador de etiquetas autoadhesivas	1	

Tabla 3. Módulos de cristalería de laboratorio

Cristalería	Cantidad	Especificaciones
Probetas 25, 50, 100, 250 ml (3/ cada una)	12	
Embudo separador 100, 250, 500, 1000 ml (2 de cada medida)	8	
Embudo Buchner Porcelana 50, 70, 100, 150 mm. (2 de cada medida)	8	
Barras Magnéticas de agitación	Varias	
Vaso de precipitado 50 ml	10	
Vaso de precipitado 100 ml	10	
Vaso de precipitado 250 ml	10	
Vaso de precipitado 500 ml	10	
Vaso de precipitado 1000 ml	10	
Vaso de precipitado 2000 ml	10	
Vaso de precipitado 5000 ml	5	
Reactor de vidrio con tapa, 3 o 4 bocas, con una en el eje central para agitador, volumen de 250 ml	5	
Reactor de vidrio con tapa, 3 o 4 bocas, con una en el eje central para agitador, volumen de 500 ml	5	
Reactor de vidrio con tapa, 3 o 4 bocas, con una en el eje central para agitador, volumen de 1000 ml	5	
Reactor de vidrio con tapa, 3 o 4 bocas, con una en el eje central para agitador, volumen de 2500 ml	3	
Reactor de vidrio con tapa, 3 o 4 bocas, con una en el eje central para agitador, volumen de 5000 ml	3	
Misceláneas	-	

Tabla 4. Mobiliario

No.	Mobiliario	Cantidad	Especificaciones
01	Meseta mural	2	
02	Banquetas de acero inoxidable	5	
03	Escritorio (Buro)	3	
04	Silla para buró	3	
05	Estante para documentos (Archivos)	3	
06	Estante para reactivos y muestras	10	
07	Cabina para extracción de gases	1	
08	Cabina con flujo laminar vertical	2	
09	Computadora e impresora	3	
10	Espejo	1	
11	Taquillas	4	

2.7.7 Información Básica de Equipos de Servicio

Los equipos de servicios que se requieren para este laboratorio son los que posee el Centro donde será instalado el laboratorio de producción de MRQT.

3. CONCLUSIONES

Se diseñó la metodología para la elaboración de un proyecto técnico consistente en un laboratorio dedicado a la producción de materiales de referencia químico de trabajo adaptado a las dimensiones de un área existente en el CIIQ.

Con este trabajo se logra optimizar el tiempo de planificación y diseño de un laboratorio de MRQT ya que constituye una guía para la confección de su proyecto técnico de inversión cumpliendo con los estándares nacionales e internacionales; por lo que en un período de tiempo razonable el CIIQ dispondrá de un Laboratorio que aportará considerables beneficios tanto técnicos como económicos a la industria farmacéutica cubana, considerando que su objetivo principal es la sustitución de importaciones de alto valor.

A partir de la información brindada en este trabajo, la Dirección de Ingeniería del CIIQ podrá acometer los proyectos conceptual y de detalle, necesarios para poder transitar a fases superiores de dicha inversión.

Se recomienda la realización del estudio de viabilidad económica a partir de la conclusión del proyecto conceptual.

REFERENCIAS

- [1] Serie de Informes técnicos 885. "35to. Informe, Comité De Expertos OMS", 1997.
- [2] Regulación No.22/ 2012. "Materiales de Referencia para Medicamentos". CECMED, 2012.
- [3] Quiminet. "Las Sustancias de Referencia en la Industria Farmacéutica". Online [Abril, 2013]
- [4] USP. "Materiales de Referencia Certificados de USP". Online [Abril, 2013]
- [5] J, Riu. "Materiales de Referencia Certificados". Grupo de Quimiometría y Cualimetría. Universitat Rovira i Virgili. Online [Abril, 2013]
- [6] U. Jáuregui, J. Paneque, A. Quevedo; M. Porto; "Situación y perspectivas para el desarrollo de materiales de referencia para la Industria Farmacéutica cubana". Revista. Cubana de Farmacia. Vol. 44 Suplemento No.1, 2010.
- [7] Ministerio de Agricultura. "Guía. Realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacológicos de uso veterinario". Chile. Online [Abril, 2013]
- [8] M. Castro; J. Lora; U. Jáuregui. "Papel de los sistemas integrados de gestión en el desarrollo de materiales de referencia para la industria farmacéutica". Revista Cubana de Farmacia. Vol. 44, suplemento 1. 2010.
- [9] T. Barrios, A. Cruces, I. Ontivero. "Metodología para la determinación de la homogeneidad de los materiales de referencia de trabajo y su aplicación en la producción en el Instituto Finlay". Rev. Cubana Farmacia. Revista Cubana de Farmacia. Vol. 44, suplemento 1. 2010.
- [10] B. Serrano, A. Cruces, M. Landys. "Obtención de materiales de referencia de trabajo en el Instituto Finlay. Revista Cubana de Farmacia". Vol. 44, suplemento 1. 2010.
- [11] C. Travieso, A. Villoch, V. Fraga, A. Betancourt. "Elaboración y caracterización de un material de referencia interno de fosfolípidos para métodos cromatográficos de control de calidad". Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 41, núm. 3, julio-septiembre, 2010, pp. 41-49, Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C. México.
- [12] NC ISO Guía 30, "Términos y definiciones usados en relación con los materiales de referencia", ONN, La Habana, Cuba, 1998.
- [13] NC- ISO Guía 31. 1998. "Contenido de los certificados de los Materiales de Referencia". 1998.
- [14] NC- ISO Guía 32. 2000. "Calibración en química analítica y uso de los Materiales de Referencia Certificados". 2000.
- [15] NC- ISO Guía 33. 2000. "Uso de los Materiales de Referencia Certificados". 2000.
- [16] NC- ISO Guía 34. 2000. "Lineamientos del sistema de calidad para la producción de materiales de referencia". Ed. 2. 2000.

- [17] NC- ISO Guía 35. 2006. "Certificación de materiales de referencia principios generales y estadísticos". Ed. 3. 2006.
- [18] Norma ISO/IEC 17025. "Requisitos que deben cumplir los laboratorios de calibración y ensayos".
- [19] Norma ISO/IEC 17043: 2010. "Requisitos generales para los ensayos de aptitud". 2010.
- [20] H. Ludwig. "Preparation and Qualification of Certified Reference Material and Working Standards. Agilent Technologies", D-76337 Waldbronn, Germany. Supplement to the book: Validation and Qualification in Analytical Laboratories, Interpharm.
- [21] El Centro Español de metrología (CEM) "Materiales de referencia certificados". Online [Mayo, 2013]
- [22] Quality Assurance in the food control chemical laboratory. "Depósito de documentos de la FAO". Online [Mayo, 2013]