

# Instauración de un programa de prevención en el departamento de desarrollo galénico de un laboratorio farmacéutico

M. Pujol<sup>1</sup>

## RESUMEN

En el departamento de desarrollo galénico se trabaja con sustancias y maquinaria que pueden causar accidentes al personal si no se toman las precauciones adecuadas, o bien producir acumulación de sustancias que podrían tener efectos indeseables a largo plazo.

El establecimiento de un programa de prevención, que por una parte globalice todas las actividades del departamento y que por otro detalle la correcta actuación en cada situación, consigue que el riesgo se minimice y el trabajo se realice con total seguridad. Para conseguirlo ha sido necesaria una tarea de equipo y de coordinación de esfuerzos desde el diseño de las instalaciones con el equipo de ingeniería hasta la formación de todo el personal implicado, para que se utilicen adecuadamente todos los recursos en materia de seguridad. En este trabajo se presenta un breve resumen del sistema aplicado en el departamento de desarrollo galénico de nuestros laboratorios.

## PALABRAS CLAVE

Seguridad, instalaciones, medidas preventivas.

## IMPLEMENTATION OF A PREVENTION PROGRAM IN THE GALENIC DEVELOPMENT DEPARTMENT OF A PHARMACEUTICAL LABORATORY

### ABSTRACT

In our Pharmaceutical Development department machinery, and chemical substances are used. They could cause an immediate damage or long-term effects if preventive measures are not taken. The establishment of a global preventive programme, which refers to different areas and expresses in concrete terms the appropriate behaviour in each situation, reduces risks and minimises accidents. To achieve that, a team effort to co-ordinate the different aspects involved was required: engineering design, training of employees, medical service... In this article a brief summary of the system applied in the Pharmaceutical Development department of our laboratory is explained.

### KEY WORDS

Security, facilities, preventive measures.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo galénico es el conjunto de estudios encaminados a obtener para un determinado principio activo, la forma farmacéutica más adecuada desde el punto de vista de su administración, del proceso tecnológico necesario para su obtención y de su estabilidad.

Nuestro departamento de desarrollo galénico está

situado en un edificio de nueva construcción y tiene una superficie útil de unos 1.000 m<sup>2</sup>. Básicamente, las actividades que allí se realizan son el desarrollo de nuevas formulaciones, la elaboración de muestras para ensayos de toxicología, la elaboración de muestras para ensayos clínicos, y la puesta a punto de procesos industriales.

Estas actividades se llevan a cabo en dos secciones diferenciadas. Por un lado, tenemos el laboratorio de desarrollo de nuevas formulaciones y preparación de muestras para ensayos clínicos. En otro laboratorio, se preparan las muestras para estudios de Toxicología. Estos laboratorios están separados y tienen sistemas de aire independientes para evitar la contaminación cruzada a muestras para ensayos clínicos. La contaminación cruzada es la presencia de sustancias no deseadas en una preparación farmacéutica procedentes, por ejemplo, de otra formulación que se ha preparado con

<sup>1</sup>Responsable laboratorio desarrollo de formas parenterales y elaboración de muestras para ensayos de toxicología del departamento de galénica de Roche-Boehringer Mannheim

### Correspondencia:

María Pujol Calvet.  
Departamento Desarrollo Galénico. Boehringer Mannheim, S.A.  
e-mail: Maria-Pujol@bmg.boehringer-mannheim.com  
Venus, 72 (Pol. Ind. Colón II) - 08228 Terrassa

anterioridad o al mismo tiempo. Todos los laboratorios farmacéuticos tienen la obligación de tomar medidas para evitar esta contaminación, de forma que el paciente esté siempre protegido.

En los dos laboratorios la manipulación de productos químicos de origen diverso es constante y, por lo tanto, las medidas para protección al personal y al medio ambiente las hemos considerado prioritarias.

En el laboratorio de desarrollo de nuevas formulaciones y preparación de muestras para ensayos clínicos, el trabajo es normalmente con sustancias pulverulentas con poca actividad (la mayoría de las que se manipulan y en más cantidad son excipientes de las distintas formas farmacéuticas). El contacto diario sin medidas protectoras podría, sin embargo, provocar efectos indeseables al personal. El trabajo también continuo con los diferentes principios activos (éstos naturalmente en cantidades más bajas), nos obliga a trabajar de manera habitual con todas las medidas de seguridad que en el laboratorio se han instalado.

En el laboratorio de preparación de muestras para estudios de Toxicología, como se desprende de su nombre, se trabaja con sustancias que no han sido descritas al detalle en cuanto a su posible actividad tóxica. Por lo tanto, las medidas que antes eran importantes, aquí es necesario extremarlas y disponer de mecanismos tanto de protección directa durante la manipulación, como de instalaciones adecuadas que garanticen no sólo la «no contaminación» durante el trabajo, sino también la limpieza efectiva de las instalaciones que nos permita calificarlas como seguras.

En los dos laboratorios se trabaja también con máquinas que podrían provocar lesiones por causas mecánicas o eléctricas si no se tomasen las precauciones adecuadas. Las medidas en este sentido, también han sido tenidas en cuenta al diseñar el laboratorio, sistema de trabajo y vestuario.

Este trabajo pretende ser un resumen de las medidas de que dispone el departamento en su conjunto: precauciones durante la manipulación, instalaciones, formación del personal, medidas de limpieza y normas en caso de emergencia.

## PROCEDIMIENTOS

### Instalaciones

La seguridad en el trabajo empieza ya con el diseño de las instalaciones. Las instalaciones del departamento están preparadas para la manipulación de sustancias pulverulentas minimizando la contaminación al personal y minimizando la contaminación cruzada y al exterior.

En nuestro laboratorio farmacéutico, las distintas zonas de trabajo tienen distinta catalogación como zonas higiénicas desde la I hasta la V. En cada una de ellas los requisitos higiénicos, ambientales y de vestuario son distintos. Es una clasificación interna,

que nos es útil en la empresa para delimitar las zonas con distintas actividades y, por lo tanto, distintas necesidades. En nuestro caso, el departamento cuenta con dos zonas higiénicas: la zona higiénica III que es donde se manipulan los productos farmacéuticos, y la zona higiénica V que es la zona de despachos, pasillos, sala de reuniones, etc.

Esto significa que entre las dos zonas higiénicas, deben existir algún tipo de barreras que impida que el polvo de los productos que pueda haber en el ambiente de la zona III pase a la zona V.

Material, maquinaria y personal han de entrar a través de esclusas (independientes para cada caso) que funcionan como separador de las dos zonas, y que por un sistema de bloqueo, nunca permiten la abertura simultánea de las dos puertas que comunican las dos zonas higiénicas distintas.

El personal que entra en la zona III debe cambiarse de ropa en la esclusa (cambio de bata, zuecos, cubrirse el pelo y la barba si fuera el caso). A la salida, el proceso será el mismo pero en sentido inverso y, por lo tanto, la ropa con las posibles partículas que pudiera retener no saldrá nunca a la zona V.

La entrada de material y maquinaria por las esclusas correspondientes supone muchas veces el cambio de recipiente o transportador, ya que materiales como el cartón o la madera están prohibidos en la zona III. Este tipo de materiales, además de aportarnos partículas a la zona, son porosos y podrían retenernos partículas de las sustancias químicas que nos serían imposibles de limpiar y controlar.

Todo lo que incluye la zona higiénica III está especialmente diseñado para el trabajo con sustancias pulverulentas. Suelos y paredes son de materiales no porosos fáciles de limpiar y todas las esquinas son redondeadas para evitar que las partículas puedan depositarse y, en cualquier caso, sean fáciles de eliminar.

El sistema de instalación de aire y climatización también está pensado para evitar contaminaciones de producto al personal y al ambiente. La manipulación de polvos se realiza siempre en:

- cabinas de flujo laminar (Fig. 1) que son cabinas para el trabajo de sobremesa que contienen filtros absolutos tipo HEPA (retención del 99,9% de partículas) en la entrada y salida de aire. La dirección del aire asegura que las partículas no contaminarán al personal, sino que serán arrastradas hasta un filtro absoluto que las retendrá. Se utilizan para trabajos con poca cantidad de sustancia (pruebas iniciales, control en proceso, etc.) o para la pesada de sustancias.

- cabinas libres de polvo (Fig. 2) que son salas donde todo o prácticamente todo el techo emite una cortina de aire que al dirigirse al sistema de extracción «barre» todas las partículas que ahí se encuentren y las dirige a los filtros absolutos que tiene el sistema. De esta manera el aire, que se renueva totalmente, llega al exterior libre de partículas. Las cabinas tienen además una presión



**Fig. 1.** Cabina de flujo laminar para el trabajo de sobremesa.

de aire inferior a la de las salas de alrededor, de manera que en caso que se produjese un intercambio de aire entre la cabina y las salas adyacentes, nunca sería en el sentido que el polvo de la cabina contaminase el resto del laboratorio. Para garantizar una buena calidad de aire con un óptimo grado de renovación, en estas cabinas el aire no recircula, sino que todo el que entra sale al exterior.

Las diferencias de presión están controladas desde la central de mantenimiento y en el lugar de trabajo hay indicadores que en todo momento muestran la diferencia de presión entre salas. Además de los indicadores de presión, hay un sistema de alarma sonora tanto en el laboratorio como en el departamento de mantenimiento, de manera que si cuando alguien está trabajando en la cabina suena la alarma, abandonará inmediatamente su puesto de trabajo. El departamento de mantenimiento se encargaría de subsanar el error.

En el departamento está establecido un control de saturación de los filtros (por presión diferencial) y un sistema de cambio periódico de filtros sin que el personal que se encargue de ello, sufra una posible contaminación. En el caso de la cabina libre de polvo, los filtros absolutos son tipo «bolsa». Estos filtros tienen una doble bolsa a continuación del filtro que facilita el cambio de filtro mediante la introducción de



**Fig. 2.** Cabina libre de polvo con flujo direccionado en el techo.

éste dentro de la bolsa sin ninguna manipulación directa. Posteriormente la bolsa se cierra herméticamente para ser eliminada según el sistema de eliminación de residuos descrito para el departamento. El nuevo filtro se colocará también a través de una bolsa nueva para evitar cualquier contacto directo con los prefiltros que pueden contener polvo.

En el caso de la zona de preparación de muestras para estudios de toxicología se dispone de medidas adicionales. Es una zona de acceso restringido (acceso restringido con tarjeta magnética al personal autorizado) para reducir al mínimo el personal que entra. Esto evita que personal que no esté al corriente de lo que en aquel momento se esté elaborando, entre por error (personal de mantenimiento, personal que realiza controles rutinarios de aguas...).

Las precauciones en el control de aire también son marcadas. Así el aire que sale de cualquier parte del laboratorio es filtrado a través de filtros absolutos.

Las diferencias de presión entre salas son en este caso, no sólo entre la cabina libre de polvo y el resto, sino que existe un escalado de distintas presiones entre todas las salas del laboratorio. Esto nos da todavía más margen para asegurar que la circulación de aire no es nunca causante de contaminación.



**Fig. 3.** Ducha de aire para el personal en el laboratorio de toxicología.

Este laboratorio dispone además de un sistema de ducha de aire (Fig. 3) a la salida de la cabina libre de polvo, de manera que el personal ha de salir siempre a través de esta ducha y se mantiene en ella durante un tiempo establecido. Esto evita la dispersión de partículas por el resto de laboratorio. El tiempo de permanencia en la ducha y la manera más efectiva de permanecer en ella han sido estudiados en nuestro laboratorio.

En la esclusa de personal, hay una ducha de agua que es de uso obligatorio al efectuar un descanso para comer o al final del día.

### **Medidas protectoras durante la manipulación de sustancias**

#### *Cambios de vestuario*

El cambio de vestuario al pasar de la zona V a la III consiste en el cambio de bata y pantalones (son de material no poroso, transpirable y de muñecas y tobillos ajustables y sin botones) y el cambio de zuecos de normales a antiestáticos. Además, se debe cubrir pelo y barba, si es necesario.

En el momento de trabajar con cualquier sustancia, el personal debe protegerse con mascarilla de filtros P-2 o P-3, y según el caso, también gafas y guantes de un

solo uso. En el laboratorio también se encuentran disponibles los auriculares de protección, que son necesarios al utilizar determinadas máquinas.

En el laboratorio de toxicología, al manipularse sustancias de las que el conocimiento de riesgo toxicológico es limitado, las precauciones en el vestuario son mayores, y el personal debe vestirse con mono integral de un solo uso con capucha, puños y tobillos adaptables; máscara integral con filtro P-3, polainas y dobles guantes de látex (Fig. 4).

#### *Protección durante la manipulación*

Cuando una sustancia llega al departamento, es inmediatamente clasificada según su peligrosidad en tipo 1,2 o 3 (orden de peligrosidad toxicológica decreciente). Esta clasificación, que es sólo válida a nivel de empresa, nos ayuda a saber de una manera rápida y visual, en cualquier punto del proceso de fabricación, las medidas necesarias para la manipulación de cada sustancia. La indicación del número al que pertenece la sustancia debe ser siempre visible, para que el operario pueda actuar en todo momento según las normas establecidas para cada tipo de sustancia. La clasificación de sustancias



**Fig. 4.** Operario protegido para el trabajo con sustancias de toxicidad desconocida.

es válida tanto para materias primas como para productos semielaborados o acabados. En los dos últimos casos, la clasificación es, naturalmente, la del componente más tóxico que contengan.

En cada caso se indica tanto el vestuario adecuado como el sistema y lugar para la manipulación más correcta. Se enumeran también medidas adicionales como la prohibición de manipular sustancias tipo 1 y 2 por parte de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia ;la obligación de llevar un registro de la manipulación de estas sustancias o la comunicación al servicio médico de la empresa de cualquier reacción alérgica o de hipersensibilidad que se produjera.

Para todas las sustancias conocidas con las que se trabaja, existen las denominadas «fichas de seguridad de materiales», creadas por un grupo especial de trabajo, y donde se reflejan las características de estos productos, precauciones en la manipulación, toxicidad, condiciones de transporte y tratamiento de residuos etc. Están al alcance de todo el personal para que puedan realizar todas las consultas que crean necesarias. En el caso de los productos en fase de investigación, existe la denominada «hoja de seguridad», con un contenido similar al de las fichas de seguridad, pero con la información disponible hasta el momento. En el momento de trabajar con el producto, la hoja de seguridad nos ayuda también en la búsqueda bibliográfica para tener un conocimiento más profundo del producto.

En el almacén del laboratorio de desarrollo galénico y del de preparación de muestras para ensayos de toxicología, los productos están cerrados con llave en armarios, y los principios activos y productos con una toxicidad elevada están separados en otros armarios y rotulados convenientemente. Los disolventes inflamables se encuentran, naturalmente, en armarios especiales para productos inflamables.

### **Sistema de trabajo**

Todas las instalaciones de que disponemos, por muy adecuadas y pensadas que estén, no nos serían de utilidad sin un procedimiento de trabajo adecuado. Un método de trabajo apropiado durante la manipulación de sustancias, es lo más importante para la protección del personal. Es por ello, que en nuestro laboratorio, los procedimientos de trabajo están totalmente descritos. Se trata tanto de procedimientos de trabajo para cada máquina concreta a manipular con las precauciones de manejo (lugar de utilización, protección auditiva o no...) como procedimientos de trabajo en general dentro del laboratorio al manipular los distintos productos.

Así, por ejemplo, está descrito el sistema de trabajo adecuado para trabajar dentro de una cabina libre de polvo, donde la colocación del personal respecto a la máquina y la cortina de aire son imprescindibles para asegurar que las partículas no vayan en dirección al operario.

También se ha descrito el tiempo y posición dentro de la ducha de aire, circulación de maquinaria

productos y personal en el laboratorio, comportamiento en casos de emergencia y cualquier otro sistema de trabajo que se utilice en el laboratorio. Todo el personal conoce y ha sido formado en estos procedimientos.

### **Procedimientos de limpieza**

El residuo que pueda quedar en una máquina o en las instalaciones utilizadas, podría a parte de contaminar el producto siguiente, ser un residuo incontrolado que contaminase el ambiente o al personal. La limpieza es, pues, imprescindible para garantizar un ambiente seguro.

Todas la máquinas tienen un procedimiento de limpieza específico donde se indica cómo limpiarlas, hasta que punto deben desmontarse y secar, etc.

En general, y debido a que los residuos líquidos son difíciles de controlar, todas las máquinas deben aspirarse dentro de la cabina libre de polvo el máximo posible y pasaran después a la sala de lavado donde se seguirá el procedimiento específico para la máquina.

El aspirador que se utiliza tiene también un filtro absoluto que retiene las partículas evitando que salgan al ambiente. En la cavidad interna, el aspirador contiene un depósito donde se acumulan los residuos sin ningún tipo de bolsa, para facilitar el cambio rápido y seguro. Periódicamente, la persona encargada controla que el aspirador no esté lleno ni los filtros saturados. El aspirador posee una señal que nos indica el nivel de saturación interior.

En caso de que el procedimiento que se utiliza habitualmente no sea el más adecuado para la limpieza de una sustancia en concreto o necesite algún tratamiento adicional para garantizar su eliminación (por ejemplo en sustancias poco solubles en agua), se especifica en la hoja de ruta del producto el método concreto a seguir.

Debemos estar seguros que la limpieza es eficaz y por ello se ha establecido un programa de comprobación de la limpieza. Junto con el departamento de desarrollo analítico se prepara para cada sustancia nueva que llega al departamento un protocolo de validación de limpieza. Se estudia el disolvente donde se solubiliza mejor el principio activo (siempre que sea posible se utilizará agua).

Se establece un máximo de residuo permisible en cada aparato siguiendo los criterios de la FDA (Food and Drug Administration) de EE.UU. que tienen en cuenta, entre otros parámetros, la actividad y toxicidad de la sustancia, la solubilidad, superficie de contacto o dificultad de limpieza de un aparato. Una vez se conoce el límite permitido de una sustancia en concreto, debe asegurarse que los residuos que queden en la máquina, vamos a recuperarlos en el análisis. Así, el departamento de desarrollo analítico tiene que comprobar en cada caso el porcentaje de recuperación del principio activo en la muestra según la técnica de muestreo que vaya a utilizarse. En cada caso, las

técnicas y los puntos de muestreo se definen previamente.

Con los resultados obtenidos se procederá a considerar la maquinaria como «limpia» o «retenida». Si en las mismas condiciones, maquinaria y método de lavado durante un número determinado de lotes consecutivos se consideran limpias todas las máquinas que se han utilizado, el procedimiento de limpieza para aquel producto se considerará validado y no será necesario evaluar analíticamente la limpieza después de cada lote que se elabore.

En el laboratorio de preparación de muestras para toxicología, trabajamos con productos desconocidos y no utilizamos el parámetro de la validación. En cada estudio deberá analizarse la maquinaria para ver si ha quedado o no residuo. Los posibles residuos de detergente también son determinados.

Cada máquina tiene siempre visible el letrero de «limpia», «retenida» o «sucia», de manera que no pueda haber confusiones y no puedan mezclarse nunca unas con otras.

### **Prevención médica**

El servicio médico de la empresa está informado cuando se trabaja con sustancias tipo 1 y 2, y toma las medidas de prevención y control que considere oportunas. Las alergias o anomalías que pudieran darse quedan registradas.

El departamento tiene botiquines en todos los laboratorios con todo lo necesario para utilizar en caso de emergencia. Cada botiquín tiene una persona responsable que se encarga de que siempre contengan el material necesario y en las condiciones deseables.

Todo el personal que trabaja en el departamento ha recibido cursillos del comportamiento más adecuado en caso de emergencia en lo que se refiere a accidentes de tipo químico (derrames, contacto de producto con la piel, etc.).

El laboratorio dispone también de material necesario a utilizar en caso de emergencia, como duchas de emergencia o frascos lavaojos. Duchas de emergencia y frascos lavaojos se controlan periódicamente según un plan establecido y son sustituidos siempre que sea necesario.

### **Medidas de prevención general**

Todo el personal tiene auriculares de protección auditiva. Los aparatos que se compran en el departamento deben tener la certificación de la Unión europea y por lo tanto cumplen los requisitos legales en cuanto a ruido.

En el momento de entrar en el laboratorio, el personal dispone de unos zuecos antiestáticos de uso personal y obligatorio.

La temperatura y la humedad son reguladas para que en todo momento sean las adecuadas para el trabajo y confort.

Dentro de los laboratorios está prohibido fumar, comer, beber o mascar chicle.

### **Formación de personal**

Somos conscientes que unas instalaciones muy apropiadas y el establecimiento de unos métodos rigurosos de fabricación y limpieza, son totalmente inútiles si el personal no ha sido debidamente formado sobre todos los aspectos relacionados con su trabajo, limpieza y seguridad. Por ello, sobre todos los procedimientos de trabajo, limpieza y seguridad que tenemos establecidos y descritos el personal ha sido previamente formado.

Se realizan sesiones de formación en grupo sobre temas determinados. La asistencia a cada una de las sesiones de formación quedan registradas. Si en algún procedimiento se produjese alguna modificación, se informaría a todo el personal previamente formado o que tuviese alguna relación con el cambio.

### **CONCLUSIONES**

El plan de prevención implantado en nuestro laboratorio se entiende como un sistema global, donde medidas independientes y concretas no tendrían ningún sentido.

Las instalaciones con todas las medidas de seguridad y alarmas son imprescindibles en nuestro caso (diferencias de presiones entre salas, cabinas independientes para la manipulación del polvo, esclusas separadoras de zonas...) pero son necesarias las herramientas para ponerlas en práctica (vestuario apropiado, auriculares, gafas protectoras, etc.)

Todo ello también resultaría ineficaz sin un sistema de formación e información adecuado que permita, por un lado, que el personal actúe de la manera más correcta, y por otro, que pueda consultar cualquier duda con la información de que dispone.

El sistema de registro de anomalías observadas respecto a un producto, o de falta de limpieza, nos permite tomar medidas correctoras de una manera rápida.

El sistema de actualización y cambio de medidas protectoras, si fuese necesario, para cada sustancia es importante para mantener el nivel de efectividad que nos hemos propuesto y que consideramos estrictamente necesario.

El trabajo día a día provoca nuevas necesidades y nos permite detectar puntos débiles en nuestro sistema que con la ayuda de una actualización nos permitirá mejorar la seguridad en el departamento. El balance de ningún accidente de trabajo desde el año 91 en que el departamento empezó a funcionar en las instalaciones actuales demuestra que el trabajo realizado ha sido como mínimo satisfactorio y nos animan a continuar en el mismo sentido para mejorar día a día la seguridad del departamento.