



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**CUAUTITLAN**

**Buenas prácticas de manufactura en la  
fabricación de líquidos inyectables en  
la Industria Farmacéutica**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**P R E S E N T A**

**GUILLERMO CARRASCO ACEVEDO**

**DIRECTOR: Q. F. B. VALERIO HERNANDEZ ALBINEDA**

**MEXICO**

**1981**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

**INDICE**

**INTRODUCCION**

- I.- INSTALACIONES, EQUIPO Y SU MANTENIMIENTO**
- II.- PERSONAL**
- III.- PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCION**
- IV.- MATERIAS PRIMAS, REGISTROS MAESTROS DE PRODUCCION Y CONTROL, REGISTROS DE DISTRIBUCION, ESTABILIZADO FECHA DE CADUCIDAD Y ARCHIVO DE QUEJAS.**
- V.- CONCLUSIONES**
- VI.- RESUMEN**
- VII.- BIBLIOGRAFIA**

**INTRODUCCION**

LA TERAPÉUTICA PARENTERAL ES UNA DENOMINACIÓN GENÉRICA QUE SE DA AL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CON MEDICAMENTOS QUE SE ADMINISTRAN POR UNA VÍA DIFERENTE A LA DEL INTESTINO, LA PALABRA PARENTERAL PROVIENE DE DOS RAÍCES GRIEGAS: "PAPA" EN VEZ DE Y "ENTERON" INTESTINO. ESTE TIPO DE MEDICAMENTOS EN RELACIÓN CON OTROS QUE SE SUMINISTRAN POR OTRAS VÍAS TIENEN MUCHAS VENTAJAS, LAS QUE SE PUEDEN SINTETIZAR EN LA RAPIDEZ DE SU EFECTO, EL CONTROL DE LA DOSIS Y EN ALGUNOS CASOS, LA POSIBILIDAD DEL SUMINISTRO MISMO DE UN MEDICAMENTO COMO ES EL CASO DE LA INSULINA QUE NO SE PUEDE ADMINISTRAR POR VÍA ORAL, ASÍ COMO EL DE OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS QUE SON SUMAMENTE IRRITANTES PARA EL TRACTO GASTROINTESTINAL.

QUIZÁ EL DESCUBRIMIENTO MÁS IMPORTANTE QUE HIZO POSIBLE LA UTILIZACIÓN DE LA TERAPÉUTICA PARENTERAL FUE EL DE LA EXISTENCIA DEL SISTEMA CIRCULATORIO REALIZADO POR HARVEY EN 1628 EN ALEMANIA (1). DE ESTE HECHO SE PARECE PARA UTILIZAR MEDICAMENTOS POR VÍA PARENTERAL QUE VAN A CAUSAR SU EFECTO DE ACUERDO A LA DISTRIBUCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO Y A LA PERMEABILIDAD DE LAS MEMBRANAS QUE COMPONEN EL CUERPO HUMANO.

EL USO DE ESTOS MEDICAMENTOS SE INICIA PROPIAMENTE COMO TAL EN 1656 CON EL DR. CRISTOPHER WREN, QUIÉN DEMOSTRÓ LOS EFECTOS QUE TENÍA LA INYECCIÓN DE SOLUCIONES SALINAS APLICADA A LAS VENAS DE ALGUNOS ANIMALES. POSTERIORMENTE ROBERT BOYLE REALIZÓ MÁS EXPERIMENTOS EN ANIMALES ENTRE LOS CUALES INCLUÍA LA INYECCIÓN POR MEDIO DE UNA JERINGA MUY RUDIMENTARIA DE ALGUNAS CANTIDADES DE OPIO QUE PRODUCÍAN SUEÑO EN EL ANIMAL Y SEGÚN LA DOSIS INCLUIDO SU MUERTE.

En 1832 el Dr. Latta realizó durante una epidemia de cólera, una serie de transfusiones con agua de cloruro de sodio. Los resultados obtenidos fueron francamente alentadores para aquella época, ya que de 15 - pacientes que habían sido tratados con su método sobrevivían de 5 a 6.

La administración por medio del uso de agujas hipodérmicas fue iniciada en 1836 cuando Lafrange de San Estimon, introducía morfina a través de la piel por medio de una lamina de vacunación. Los procedimientos de hipodermia se extendieron y en Francia, Francis Red de Dublin usó un instrumento que era un pistón con un resorte y una cánula para aplicar el líquido.

El avance más importante en este terreno se logró en 1886 cuando - - Limouzin en Francia y Friedländer en Alemania, anunciaron el uso de una ampolleta de vidrio redonda y con una punta extendida. Fue a partir de esta fecha cuando se observó que el agua destilada era un vehículo adecuado para ser utilizado en muchas soluciones.

Posteriormente en 1920 se empezaron a utilizar los contenedores multidosis, que permiten suministrar dentro de un mismo frasco varias dosis. Esto se presentó cuando con el advenimiento del uso de la insulina se requería de esta presentación y así se empezó a generalizar el empleo del frasco ampola o vial con el tapón de goma y la etiqueta de aluminio.

Fue durante la Primera Guerra Mundial cuando se hicieron una serie de experimentos en relación con transfusiones sanguíneas y se fueron de

-DESARROLLANDO DIVERSOS TIPOS DE ANTICOAGULANTES Y MEDICAMENTOS DE USO PARENTERAL Y A PARTIR DE LA DÉCADA DE LOS 20'S LA PROFESIÓN MÉDICA COMENZÓ A APLICAR LA TERAPÉUTICA PARENTERAL CON MÁS CONFIANZA, DEBIDO FUNDAMENTAMENTE A UN MEJOR CONOCIMIENTO DE SUS CARACTERÍSTICAS Y VENTAJAS.

LA INTRODUCCIÓN POR VÍA PARENTERAL DE LA ANESTESIA DEL TIEMPO REMOVAL EN 1930 Y DEL PENTOTAL EN 1935 DIERON LA PUNTA PARA EL USO POR PARTE DE LA MEDICINA MODERNA DE LAS SULFONAMIDAS, PENICILINAS Y ANTIBIÓTICOS, CUYA IMPORTANCIA PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES QUEDA FUERA DE DUDA.

POR LO QUE RESPECTA AL MECANISMO DE ENTRADA DE LOS MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN PARENTERAL, ESTOS PENETRAN AL ORGANISMO ATRAVESANDO LAS MEMBRANAS PERMEABLES DE LOS TEJIDOS PARA LLEGAR DIRECTAMENTE AL TORRENTE SANGUÍNEO, DE TAL MANERA QUE SE INTRODUCEN INMEDIATAMENTE EN SU ÁREA DE ACCIÓN PROPORCIONANDO UN EFECTO RÁPIDO. EN FUNCIÓN DE LO ANTERIOR ES QUE HA SURCIDO LA NECESIDAD DE ESTUDIAR MECANISMOS QUE PREVIENDAN LA ENTRADA DIRECTA DE CONTAMINANTES BIOLÓGICOS Y PARTICULADOS EN EL CUERPO HUMANO QUE SE PUDIERAN ENCONTRAR ASOCIADOS CON EL MEDICAMENTO ADMINISTRADO

LOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA QUE EN LA ACTUALIDAD TIENE FUNDAMENTAL IMPORTANCIA EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA USO PARENTERAL SE REMONTAN A LAS EXPERIENCIAS DE LOUIS PASTEUR Y SIR FRANCIS LISTER, DIRIGIDAS FUNDAMENTALMENTE AL CONTROL CONOCIMIENTO, INHIBICIÓN Y DESTRUCCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS A TRAVÉS DE TÉCNICAS BACTERICIDAS PREVENTIVAS Y A LA INTRODUCCIÓN DE LA ASEPSIA UTILIZANDO MÉTODOS COMO EL DE LA ESTERILIZACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE -



( 4 )

DISPUESTA CON CALOR, ADEMÁS DEL EMPLEO DE QUARTES Y SUBREDOSAS ESTÉRILES PARA PREVENIR LA CONTAMINACIÓN CRUZADA DEL CIRUJANO AL PACIENTE, LOGRANDO UNA REDUCCIÓN NOTABLE DE MUERTES POR ESTA CAUSA Y PARALELAMENTE SENTANDO LAS BASES PARA EL DESARROLLO DE LA MICROBIOLOGÍA.

EN LAS PRIMERAS ETAPAS DE LA EVOLUCIÓN DE LA MEDICINA DE PUÑO DE MARIPUESTO LA NECESIDAD DE EJERCER UN CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LA CONTAMINACIÓN Y PAULATINAMENTE SE FUERON DESARROLLANDO HERRAMIENTAS TECNOLÓGICAS PARA LA DESTRUCCIÓN DE LOS MICROORGANISMOS, DESDE EL USO DEL CALOR HASTA EL EMPLEO DE RADIACIONES Y PRODUCTOS QUÍMICOS.

AL FINAL DE LA DÉCADA DE LOS AÑOS 20 LA USP X EDITADA EN 1926 INCLUÍA PROCEDIMIENTOS PARA ESTERILIZACIÓN DE AMPOLLETAS CON EL USO DE UNA AUTOCLAVE. LA USP XI EN 1932 TENÍA YA LOS SEÑALAMIENTOS SIGUIENTES PARA LA ESTERILIZACIÓN: AUTOCLAVAR A 10 LIBRAS DE PRESIÓN DURANTE 30 MINUTOS A 80°C. DURANTE TRES DÍAS CONSECUTIVOS. SUGERÍA TAMBIÉN LA FILTRACIÓN COMO UN MÉTODO DE ESTERILIZACIÓN.

EN RELACIÓN A UNO DE LOS PROBLEMAS CENTRALES DE LA FARMACACIÓN DE QUÍMICOS INYECTABLES, EL DE LA PRESENCIA DE PIRÓGENOS, FUE EN 1919 CUANDO MORT Y PERFOLD (2) USARON POR PRIMERA VEZ ESTE TÉRMINO PARA DESIGNAR A LAS SUSTANCIAS QUE AL INYECTARSE POR VÍA PARENTERAL PRODUCEN UNA REACCIÓN FEBRIL, EN LA ACTUALIDAD SE SABE QUE LA REACCIÓN PIRÓGENICA SE DEBE A DIVERSOS AGENTES QUE SE PUEDEN AGRUPAR EN PIRÓGENOS EXÓGENOS Y ENDOGENOS(3)

DENTRO DEL GRUPO DE LOS PIRÓGENOS EXÓGENOS SE ENCUENTRAN LAS ENDOTOXINAS, PIRÓGENOS DERIVADOS A BACTERIAS GRAM POSITIVAS Y MICROBACTERIAS, ASÍ COMO SUSTANCIAS DERIVADAS DE ESTEROIDES.

( 5 )

EN LO QUE RESPECTA A LOS PIRÓGENOS ENDÓGENOS, ESTOS ABARCAN TODA LA SERIE LEUCOCITARIA: GRANULOCITOS, MONOCITOS, MACRÓFAGOS, ETC..

LOS PIRÓGENOS MÁS IMPORTANTES POR SU ORIGEN SON LAS ENDOTOXINAS PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS, ENTRE LAS QUE SE ENCUENTRA LA FAMILIA ENTEROBACTERIACEA QUE TIENE GRUPOS DE MICROORGANISMOS TALES COMO SALMONELLA, PSEUDOMONAS Y COLIFORMES QUE CRECEN CON FACILIDAD EN DIVERSOS MEDIOS.

LAS ENDOTOXINAS SE ORIGINAN EN LA PARED CELULAR DE LAS BACTERIAS GRAM - NEGATIVAS Y SE LIBERAN EN EL MEDIO POR AMOLISIS, SU ESTRUCTURA QUÍMICA ES MUY COMPLEJA Y ABARCA LIPOLISACÁRIDOS Y LIPOPROTEÍNAS QUE AL PENETRAR AL ORGANISMO POR VÍA ENDOVENOSA DESENCADENAN REACCIONES FEBRILES Y EN CASOS - SEVEROS SHOCK Y HASTA LA MUERTE (4).

EN SU MECANISMO DE ACCIÓN ENTAN EN JUEGO UNA SERIE DE REACCIONES DE TIPO INMUNITARIO QUE ACTUALMENTE NO SE CONOCEN TOTALMENTE.

UNO DE LOS PRINCIPIOS QUE GOBIERNAN EL DISEÑO DE FORMAS FARMACÉUTICAS - SE REFIERE A QUE LA ADMINISTRACIÓN DE UN PRODUCTO TERMINADO NO DEBE GENERAR EN LO POSIBLE EFECTOS INDESEABLES. SE ACEPTAN RIESGOS RAZONABLES COMO IRRITACIÓN O OTRAS TOXICIDADES ASOCIADAS AL EFECTO TERAPÉUTICO DEL MEDICAMENTO, PERO NO REACCIONES ADVERSAS DERIVADAS DE LA FORMA FARMACÉUTICA CONSIDERADA COMO UN SISTEMA FISIQUÍMICO.

EN EL CASO DE LA ADMINISTRACIÓN DE PRODUCTOS PARENTERALES SE PUEDE PRESENTAR IRRITACIÓN Y DOLOR CUANDO LOS SOLUTOS NO SE ENCUENTRAN EN CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS.

(6)

UNA SOLUCIÓN ISOTÓNICA ES UNA SOLUCIÓN ACUOSA QUE GENERA LA MISMA PRESIÓN OSMÓTICA CONTRA LAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS QUE LA QUE OCASIONAN LOS FLUIDOS CORPORALES Y OCASIONA MENOS IRRITACIÓN CUANDO SE ADMINISTRA EN COMPARACIÓN CON LAS NO ISOTÓNICAS (5).

LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN FUNCIÓN DE LO ANTERIOR PERMITIERON CONOCER QUE EL CLORURO DE SODIO A UNA CONCENTRACIÓN DE 0.9 g/100 ML. TIENE EL MISMO PUNTO DE CONGELACIÓN DE LOS TEJIDOS ORGÁNICOS. EN BASE A ESTO EXPERIMENTALMENTE SE ESTABLECIERON EQUIVALENTES DE DIVERSAS SUSTANCIAS REFERIDAS AL CLORURO DE SODIO CON EL OBJETO DE PREPARAR SOLUCIONES ISOTÓNICAS DE LAS MISMAS CON LA SANGRE. (5)

EN VIRTUD DE LO ANTERIOR TODAS LAS SOLUCIONES QUE SE INOCULAN POR VÍA PARENTERAL DEBEN SER ISOTÓNICAS CON LA SANGRE.

LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL EXIGE UN CONTROL ESTRICTO SOBRE EL MATERIAL PARTICULADO EN LAS ÁREAS DE TRABAJO. COMO CONSECUENCIA DE ESTO EN 1963 EN UNA CONFERENCIA EN ALBUQUERQUE NUEVO MÉXICO U.S.A. SE REUNIERON APROXIMADAMENTE 200 PERSONAS RELACIONADAS CON EL TRABAJO EN ÁREAS LIMPIAS (ENTENDIENDO POR ÁREA LIMPIA UN LUGAR CERRADO EN EL CUAL SE LLEVA A CABO UN CONTROL SOBRE MATERIAL PARTICULADO EN EL AIRE, CON TEMPERATURA, HUMEDAD Y PRESIÓN ESPECÍFICAS). EL RESULTADO FUE EL ESTABLECIMIENTO DE UN GRUPO DE TRABAJO DESTINADO A ELABORAR EL FEDERAL STANDARD (6), ESTA REGLAMENTACIÓN ESTABLECE TRES CLASES DE ÁREA LIMPIAS. LA CLASIFICACIÓN SE BASA EN EL CONTEO DE PARTÍCULAS PERMISIBLES POR UNIDAD DE VOLUMEN, DE UNA DIMENSIÓN DE 0.5 MICRAS Y MAYORES O DE 5.0 MICRAS Y MAYORES. LOS CONTEOS DE PARTÍCULAS SE HACEN POR MEDIO DE APARATOS ELECTRÓNICOS Y SE TOMAN CUANDO HAY PERÍODOS DE ACTIVIDAD EN EL AIRE -

( 7 )

GERIANO AL ÁREA DE TRABAJO. LAS CLASES SE DENOMINAN 100, 10 000 Y 100 000.

CLASE 100.- NO DEBE TENER MÁS DE 100 PARTÍCULAS MAYORES DE 0.5 MICRAS — POR PIE CÚBICO.

CLASE 10 000 .- EL NÚMERO MÁXIMO DE PARTÍCULAS POR PIE CÚBICO DE 0.5 MICRAS Y MAYORES, Y DE 5 MICRAS Y MAYORES ES DE 10 000 Y 65 RESPECTIVAMENTE.

CLASE 100 000 .- EL NÚMERO MÁXIMO DE PARTÍCULAS POR PIE CÚBICO DE 0.5 MICRAS Y MAYORES Y DE 5 MICRAS Y MAYORES ES DE 100 000 Y 700 RESPECTIVAMENTE.

LA EXISTENCIA DE LAS CLASES DE ÁREAS LIMPIAS NO SERÍA POSIBLE SIN LA DE LOS INVENTOS MÁS IMPORTANTES EN LAS ÚLTIMAS DÉCADAS EN CUANTO A CONTROL DEL AIRE SE REFIERE: EL FILTRO HEPA Y EL FLUJO LAMINAR.

DEBIDO AL RIESGO QUE EXISTE EN EL MANEJO DE PARTÍCULAS RADIACTIVAS, LA COMISIÓN NACIONAL DE ENERGÍA ATÓMICA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, EN COLABORACIÓN CON EL EJERCITO DE ESE PAÍS, DESARROLLÓ UN FILTRO DE ALTA INTERCEPCIÓN DE PARTÍCULAS DE NIVELES SUBMICRÓNICOS DEL ORDEN DE 0.3 MICRAS — QUE PUEDE UTILIZADO CON ÉXITO DEBIDO A SU GRAN EFICIENCIA, CAPACIDAD DE RETENCIÓN Y DURACIÓN. ESTE TIPO DE FILTROS SE DISEÑARON ORIGINALMENTE PARA EL CONTROL DE CONTAMINANTES A NIVELES SUBMICRÓNICOS EN LAS ÁREAS DE FABRICACIÓN DE ELEMENTOS ELECTRÓNICOS Y DE ENSAMBLAJE DENTRO DE LA INGENIERÍA ESPECIAL. LA DENOMINACIÓN DEL FILTRO HA SIDO LA DE "HEPA" (HIGH EFFICIENCY - PARTICULATE AIR).

LA APLICACIÓN DEL FILTRO NO PUDO EFECTUARSE DE INMEDIATO, PUES SE OBSERVÓ QUE AL INTRODUCIR EL AIRE EN UN AMBIENTE AÚN CUANDO ESTÉ ULTRAFILTRADO,

( 8 )

LA CONTAMINACIÓN DEL AMBIENTE INTERNO NO VA A DEPENDER SÓLO DE LA CALIDAD DE LA FILTRACIÓN SINO TAMBIÉN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL AIRE DENTRO DEL MISMO, FUE ASÍ COMO SE REALIZARON ESTUDIOS CON RESPECTO AL MOVIMIENTO DEL AIRE QUE CONCLUYERON CON EL SUBSISTENTE DE LA MODERNA TÉCNICA PARA LA CREACIÓN DE AMBIENTES ULTRALIMPIOS CONOCIDA COMO "FLUJO LAMINAR", QUE EN POSTERIORES APLICACIONES SE UTILIZÓ PARA IMPONER CONDICIONES VIOLENTALES ESTÉRILES PROPIAS PARA LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN PARENTERAL.

REFERENTE A LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA ( EN INGLÉS: CURRENT - GOOD MANUFACTURING PRACTICE), ESTAS SON UNA SERIE DE REQUERIMIENTOS PARA LOS MÉTODOS DE MANUFACTURA, PROCEDIMIENTO, ENVASE Y ALMACENAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS, DE TAL MANERA QUE, CONFORME A SU OBSERVANCIA SE ASEGURE QUE ESTOS CUMPLAN CON LOS REQUISITOS DE SEGURIDAD MENCIONADOS EN LA LEGISLACIÓN CORRESPONDIENTE Y QUE TENGAN LA IDENTIDAD, POTENCIA, CALIDAD Y PUREZA QUE SE PRETENDE POR PARTE DEL FABRICANTE QUE DEBAN POSEER. SI NO ES DE ESTA MANERA, LOS MEDICAMENTOS SE CONSIDERAN ADULTERADOS.

LA PRIMERA REGULACIÓN DE CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FUE PUBLICADA EN 1963 Y REVISADA SUSTANCIALMENTE EN 1971. LA PALABRA "CURRENT" FUE USADA EN COMBINACIÓN CON LAS SIGLAS GMP SUGIRIENDO QUE ESTAS REGULACIONES SON DINÁMICAS Y QUE ESTÁN SIENDO CONSTANTEMENTE ACTUALIZADAS POR LA FOOD & DRUG ADMINISTRATION COMO CONSECUENCIA DE LOS LINEAMIENTOS DICTADOS POR EL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO. ( ? )

EN 1976 LA FDA PROPUSO UNA REVISIÓN DE LAS REGULACIONES DE GMP A LA LUZ DEL ACTUAL CONOCIMIENTO TECNOLÓGICO Y ADOPTÓ REQUERIMIENTOS MÁS ESPE-

-EFÍCIDOS PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS TERMINADOS.

EL PLAN PROPUESTO POR LA FDA PARA LAS QMP NO SE DISEÑÓ COMO UN PROGRAMA REGULATORIO DE SUVISIÓN, SINO COMO UN PLAN IDEAL PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN LA PERSPECTIVA DE SU REPERCUSIÓN EN LA SALUD DE LOS ENFERMOS. PODEE ADEMÁS UNA FIRME BASE ECONÓMICA DEBIDO A QUE EN CADA PASE SE PLANTEÓ LA SIGUIENTE CUESTIÓN: "¿SI ESTO NO SE HACE, CUÁLES SON LAS PROBABLES CONSECUENCIAS ECONÓMICAS?" SI LAS CONSECUENCIAS SON POTENCIALMENTE MÁS COSTOSAS QUE EL USO DEL CONTROL INDICADO, ESTE SE RECOMIENDA. DENTRO DEL SISTEMA ESTÁN FACTORES COMO CONTROL DE CALIDAD, SEGURIDAD, EVALUACIÓN DE PERSONAL Y EL PAPELO PARA MOSTRAR QUE PUE HECERLO, POR QUIÉN Y CUÁNDO SE HIZO. (8)

SE DEBE HACER NOTAR QUE EL PROGRAMA DE QMP FUNCIONA COMO UNA CUBA REDU LATORIA, PERO ESTO NO SIGNIFICA QUE SUSTITUYA A UN BUEN PROGRAMA DE CONTROL DE CALIDAD.

LA REGLAMENTACIÓN DE QMP TIENE LAS SIGUIENTES SECCIONES:

- EDIFICIOS
- EQUIPO
- PERSONAL
- MATERIAS PRIMAS
- REGISTROS MAESTROS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL
- PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL
- EMPAQUE Y ETIQUETADO
- ENVASES
- CONTACTOS DE LABORATORIO

( 10 )

- REGISTRO DE DISTRIBUCIÓN
- ESTABILIDAD
- FECHA DE CADUCIDAD
- ARCHIVO DE QUEJAS

#### DEFINICIONES

**LOTE.-** Es una porción identificada específica de un producto teniendo como carácter uniforme dentro de límites específicos, producida en una unidad de tiempo.

**NÚMERO DE LOTE.-** Significa cualquier combinación distintiva de números y/o letras de donde se puede determinar el historial completo de manufactura, proceso, empaque, almacenamiento y distribución de un lote de un producto farmacéutico.

**1.- INSTALACIONES, EQUIPO Y SU MANTENIMIENTO**



**A.- LINEAMIENTOS DE DISEÑO, CONSTRUCCION Y CONDICIONES  
AMBIENTALES DE LAS INSTALACIONES UTILIZADAS EN LA  
FABRICACION DE LIQUIDOS INYECTABLES**

PARA LA ELABORACION DE PRODUCTOS ESTERILES DE USO PARENTERAL EN CUANTO A INSTALACIONES SE REFIERE, SE REQUIERE QUE DENTRO DE LA ESTRUCTURA ORGANIZATIVA DE LA PLANTA FARMACEUTICA EXISTA UN DEPARTAMENTO ENCARGADO DE LA MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO DE LOS MISMOS. ESTE PARA PODER CUMPLIR CON SU OBJETIVO DEBE POSEER UN AREA FISICA ESPECIFICAMENTE DEFINIDA, DE TAMAÑO ADECUADO A SUS NECESIDADES Y DEBE CONSISTIR BASICAMENTE DE DOS ZONAS: UNA ESTERIL Y OTRA NO ESTERIL.

LA ZONA NO ESTERIL O AREA LIMPIA SERA AQUELLA EN LA CUAL SE FABRICARAN LOS GRANELES Y SE ACONDICIONA EL PRODUCTO (INCLUYENDO LA LIMPIEZA DE ENVASES). ESTOS DOS PROCESOS SE DEBERAN EFECTUAR EN LINEAS FISICAMENTE SEPARADAS Y LAS CONDICIONES DE LIMPIEZA VARIARAN EN FUNCION DE LA OPERACION A EFECTUAR.

LA ZONA ESTERIL SERA LA DESTINADA A LOS CUARTOS DE LLENADO Y SELLADO, INCLUYENDO UNA SALA GENERAL QUE SE CONDUZCA AL EXTERIOR POR UNA AUTOCLEAVES Y UN HORNO DE CALOR SECO, AMBOS DE DOBLE PUERTA.

UNA CLASIFICACION MAS RICOROSA ES AQUELLA EN LA CUAL LAS LINEAS DENTRO DE UNA PLANTA FARMACEUTICA SE DIVIDEN DEPENDIENDO DE LA OPERACION QUE SE REALICE EN CADA UNA DE ELLAS Y ES LA SIGUIENTE:

**CLASIFICACION DE AREAS**

**1.- AREAS ESTERILES**

( 12 )

2.- AREAS LIMPIAS

3.- AREAS ACONDICIONADAS

4.- AREAS ACONDICIONADAS CON COLECCIÓN DE POLVOS

5.- AREAS NO ACONDICIONADAS

PARA LOS EFECTOS DEL PRESENTE TRABAJO SE ANALIZARÁN LAS DOS PRIMERAS.

### 1.- AREAS ESTÉRILES

SE DIVIDEN EN DOS NIVELES: ABSOLUTO O DE PROCESO Y RELATIVO O DE PREPARACIÓN.

SON LAS ZONAS MÁS LIMPIAS DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA, DE TRÁNSITO CONTROLADO Y CONDICIONES AMBIENTALES ANTIPIEDIALES, DEBIDO A QUE EN LA ZONA ABSOLUTA EL PERSONAL QUE LABORA EN ELLA CUMPLE INDEMENTARIA ESPECIAL QUE LOS CUBRE POR COMPLETO CON TELA SINTÉTICA, DE Poca PERMEABILIDAD A LA EVAPORACIÓN NATURAL DEL CUERPO Y AL CONTROL SOBRE DESPLAZAMIENTOS Y MOVIMIENTOS DE LOS INDIVIDUOS. LOS FACTORES DE COMFORT SON TAN IMPORTANTES COMO LA PUREZA DEL AIRE.

DENTRO DE LAS ÁREAS ESTÉRILES ABSOLUTAS QUEDAN LOS CUARTOS DE LLENADO Y LA SALA GENERAL A ELLOS.

EN LAS ÁREAS ESTÉRILES RELATIVAS ESTÁN LOS VESTIDORES PARA PASAR AL ÁREA ESTÉRIL.

### 2.- AREAS LIMPIAS

SE CLASIFICAN AQUÍ AQUELLAS QUE DEBIDO AL PROCESO QUE SE EFECTÚA, OBTEN

( 13 )

ENCONTRARSE LIBRES DE MATERIA PARTICULADA. SE DIVIDEN EN DOS SUBCLASES -  
PARA FACILITAR SU CONTROL.

ÁREAS LIMPIAS ABSOLUTAS.- SE INCLUYE EL ÁREA DE MANUFACTURA DE LAS SO-  
LUCIONES INVESTABLES.

ÁREAS LIMPIAS RELATIVAS.- SE DESTINAN AL ACORDIONAMIENTO DE LOS PRO-  
DUCTOS INVESTABLES.

CONDICIONES DE CONSTRUCCIÓN DE LAS AREAS  
ESTÉRIL Y LIMPIA

TANTO EL ÍNCA ESTÉRIL COMO LA LIMPIA DEBEN CONSTRUIRSE CON PAREDES DE - SUPERFICIE LISA, DE CUALQUIER MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN APROPIADO QUE TENGA EL MENOR NÚMERO DE JUNTAS POSIBLE. ESTAS Y LAS UNIONES DEBERÁN PELLICARSE Y PULIRSE HASTA QUE QUEDEN LISAS, LAS ESCUMAS DEBERÁN SER REDONDEADAS Y - SI SE USAN TABIQUES DIVISORES DE VIDRIO TENDRÁN QUE ESTAR EMPOTRADOS EN - ÁNGULOS DE METAL QUE ENRASEN EN LA PARTE INTERNA Y ASEGURADOS CON MASTIQUE LOS TECHOS SERÁN LISOS Y TENDRÁN DECLIVE PARA EVITAR QUE LA CONTAMINACIÓN - SE CONVIERTA EN GOTAS Y PODER USAR AEROSOLIOS PARA ELIMINAR LAS PARTÍCULAS - DE POLVO DEL AIRE. TECHOS Y PAREDES DEBERÁN ESTAR PINTADOS CON PINTURA - EPOXI O SER DE MOSAICO SIN HENDIJAS. LAS MEDAS TENDRÁN SOPORTES FIJOS EN - LAS PAREDES PARA PERMITIR EL ASEO FÁCIL DE LOS PISOS. ES PREFERIBLE QUE - LOS MUEBLES SEAN DE ACERO INOXIDABLE PARA PODERLOS LAVAR CON UNA SOLUCIÓN - DESINFECTANTE. LAS VENTANAS EXTERIORES SE TENDRÁN QUE CONSTRUIR CON VI - DRIOS DOBLES O CON BLOQUES DE VIDRIO CUIDADOSAMENTE UNIDOS PARA QUE NO QUE - DEN HENDIJAS O CON UNIDADES OBTURADAS. (2)

FILTROS HEPA

EXISTEN EN EL COMERCIO VARIOS TIPOS DE FILTROS, SIN EMBARGO PARA FINES - DE DISEÑO DE ÁREAS ESTÉRILES Y LIMPIAS, OBLIGAMENTE SE EMPLEAN FILTROS - ABSOLUTOS "HEPA", ESTOS DEBERÁN SER DE EFICIENCIA MÍNIMA DE 99.97% EN DE - TECCIÓN DE PARTÍCULAS DE 0.3 MICRONES MEDIDA POR LA PRUEBA DE HUMO DEL - DI-OCTILPHTHALATO.

LA PRUEBA DE HUMO DEL DI-OCTILPHTHALATO O MÉTODO DOP (DI-OCTILPHTHALATE) SE -

USA PARA DETERMINAR LA EFICIENCIA RELATIVA DE LOS FILTROS HEPA ASÍ COMO LA DE LAS INSTALACIONES DE FILTRACIÓN DE AIRE. EL DOP ES UNA SUSTANCIA QUÍMICA QUE PUEDE SER AEROSOLIZADA EN PARTÍCULAS UNIFORMES DE 0.3 MICRONES DE DIÁMETRO. CUANDO ESTAS SON FORZADAS BAJO PRESIÓN CONTRA LA PARTE SUPERIOR DEL FILTRO HEPA, EL ESCAPE DE LAS PARTÍCULAS SE DETECTA EN LA PARTE INFERIOR DEL FILTRO POR MEDIO DE UN APARATO DE DETECCIÓN FOTOMÉTRICO. (9)

LOS FILTROS DEBERÁN ESTAR CONSTRUÍDOS DE TELA DE FIBRAS FINAS, TALCO COMO VIDRIO O ASBESTO APLICADAS SOBRE UN SEPARADOR DE PAPEL, SIGUIENDO UN APRELO EN ZIG-ZAG PARA LOGRAR UN CISEÑO PROFUNDO DE CAPA MÚLTIPLE, LO QUE DA UN ÁREA DE FILTRACIÓN MUY GRANDE GRACIAS A SEPARADORES CONJUGADOS DE CARTÓN O ALUMINIO.

LOS MARCOS PODRÁN SER DE MADERA CONJUNIONADA O TRIPLY RECUBIERTO DE GOMA O METÁLICOS.

LOS FILTROS IRÁN COLOCADOS DIRECTAMENTE A LA SALIDA DE LOS DUCTOS ANTES DE LOS DIFUSORES, SELLANDO PERFECTAMENTE LAS PAREDES DEL MARCO CON EMPAQUE DE NEOPRENO O HULE SILICONA PARA EVITAR CORRIENTES DE AIRE NO FILTRADO.

UNA VEZ HECHA SU INSTALACIÓN DEBERÁN SER CHECADOS POR ALGUNA COMPAÑÍA DE PRESTIGIO QUE CUENTE CON EQUIPO ADECUADO PARA CONTEO DE PARTÍCULAS.

LA CAÍDA DE PRESIÓN A TRAVÉS DE UN FILTRO NUEVO OSCILA ENTRE 0.7 Y 1.2 PULGADAS EN COLUMNA DE AGUA Y SEDE EMPLEADO HASTA ALCANZAR UNA RESISTENCIA DE 2.2 A 2.7 PULGADAS EN COLUMNA DE AGUA QUE INDICARÁ EL MOMENTO DE SER REPUERTO.

**8.- VALORES RECOMENDADOS PARA LAS CONDICIONES AMBIENTALES  
ARTIFICIALES DE LAS ÁREAS ESTÉRILES Y LIMPIAS**

**a) ZONA ESTÉRIL ABSOLUTA O DE PROCESO**

SE CONSIDERARÁN COMO TALES LAS SIGUIENTES ÁREAS:

- CUARTOS DE LLENADO
- SALA GENERAL DEL ÍNEA ESTÉRIL

**1.- PUREZA DEL AIRE**

CALIDAD MÍNIMA DE 99.97% DE RETENCIÓN EN MÉTODO DOP LOGRADO POR LA UTILIZACIÓN DE FILTROS TERMINALES HEPA Y PREFILTROS DE ALTA CAPTACIÓN DE 95% DOP.

EL CUARTO DEBERÁ ESTAR ENTRE LAS CATEGORÍAS 10 000 Y 100 000 - PARTICULAS POR PIE CÚBICO, DE ACUERDO AL FEDERAL STANDARD 209.

**2.- TEMPERATURA AMBIENTE**

EN EL RANGO DE  $22 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ . A LA SALIDA DEL DIFUSOR.

**3.- HUMEDAD RELATIVA**

EN EL RANGO DE  $50 \pm 5\%$  A LA SALIDA DEL DIFUSOR.

**4.- FLUJO DE AIRE**

SOSTENIDO DE 20 CAMBIOS POR HORA PARA ASEGURAR UNA PRESIÓN POSITIVA CON RESPECTO A OTRAS ÁREAS.

5.- REPOSICIÓN DE AIRE

EN EL RANGO DE 10 A 20% COMO MÍNIMO

6.- ILUMINACIÓN

100 PIE-BUJÍAS

LAS UNIDADES DE MEDICIÓN MÁS COMUNES DE LA DENSIDAD DEL FLUJO - LUMINOSO SOBRE UNA SUPERFICIE SON EL "LUX" Y LA "PIE-BUJÍA" (10).

$$1 \text{ PIE BUJIA} = \frac{1 \text{ LUMEN}}{1 \text{ FT}^2}$$

DONDE EL LUMEN ES UNA MEDIDA DE LA ENERGÍA LUMINOSA EN WATTS.

0) ZONA ESTÉRIL RELATIVA O DE PREPARACIÓN

SE CONSIDERARÁN COMO TALES A LO SIGUIENTE:

-VESTIDORES DEL ÁREA ESTÉRIL

-"AIR LOCK" DEL ÁREA ESTÉRIL

1.- PUREZA DEL AIRE

CALIDAD DE 99.97% DE RETENCIÓN EN MÉTODO DOP USANDO FILTROS TERMI-BALES HEPA SELLADOS AL DUCTO DEL DIFUSOR.

2.- TEMPERATURA

EN EL RANGO DE 22 ± 2°C. A LA SALIDA DEL DIFUSOR.

3.- HUMEDAD RELATIVA

EN EL RANGO DE 50 ± 5% A LA SALIDA DEL DIFUSOR.

4.- FLUJO DE AIRE

SOSTENIDO DE 20 CAMBIOS POR HORA PARA ASEGURAR PRESIÓN POSITIVA -

-CON RESPECTO A OTRAS LINEAS NO ESTABLECIDAS.

5.- RECUPERACIÓN DE AIRE

EN EL RANGO MÍNIMO DE 10 A 20%

6.- ILUMINACIÓN

100 PIS-BUFFAS

6) AREA LIMPIA ABSOLUTA

SE CONSIDERARÁ COMO TAL A LO SIGUIENTES:

-AREA DE MANUFACTURA DE LAS OBLUCIONES INVESTIGADAS.

1.- PODIDA DEL AIRE

CALIDAD DE 99.97% DE RETENCIÓN EN MÉTODO DOP USANDO FILTROS TERAJ  
BALCO HEPA SELLADOS AL DUCTO DEL DIFUSOR.

2.- TEMPERATURA AMBIENTE

EN EL RANGO DE  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ . A LA SALIDA DEL DIFUSOR.

3.- HUMEDAD RELATIVA

EN EL RANGO DE  $50 \pm 5\%$  A LA SALIDA DEL DIFUSOR.

4.- FLUJO DE AIRE

SOSTENIDO DE 8 CAMBIOS POR HORA PARA ASEGURAR PRESIÓN POSITIVA CON  
RESPECTO A OTRAS LINEAS.



5.- REPOSICIÓN DE AIRE

EN EL RANGO MÍNIMO DE 10 A 20%

6.- ILUMINACIÓN

90 PIE-BUJAS.

0) AREA LIMPIA RELATIVA

SE CONSIDERARÁ COMO TAL A LO SIGUIENTES

-AREA DE ACONDICIONAMIENTO DE LOS PRODUCTOS INVESTIGADOS

1.- PUREZA DEL AIRE

CALIDAD DE 90% POR MÉTODO DOP

2.- TEMPERATURA AMBIENTE

EN EL RANGO DE  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ . A LA SALIDA DEL DIFUSOR

3.- HUMEDAD RELATIVA

EN EL RANGO DE 90  $\pm$  5% A LA SALIDA DEL DIFUSOR

4.- FLUJO DE AIRE

SOSTENIDO DE 8 CAMBIOS POR HORA.

5.- REPOSICIÓN DE AIRE

EN EL RANGO MÍNIMO DE 10 A 20%

6.- ILUMINACIÓN

25 PIE-BUJAS.

**C.- ESPECIFICACIONES RECOMENDADAS PARA LOS  
SISTEMAS DE AGUA INYECTABLE**

DENTRO DE LOS LINEAMIENTOS DE DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE LAS INSTALACIONES NECESARIAS PARA LA FABRICACIÓN DE CIGUROS INYECTABLES, SE DEBEN CONSIDERAR DE MANERA MUY ESPECIAL LAS DESTINADAS A LA OBTENCIÓN DE AGUA INYECTABLE, COMO SON:

- a) TANQUES DE FABRICACIÓN Y ALMACENAMIENTO
- b) TUBERÍAS
- c) BOMBAS
- d) DESTILADORES

A CONTINUACIÓN SE DESELOSE PARA CADA UNO DE LOS ANTERIORES.

**A) TANQUES DE FABRICACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

- 1.- DEBEN SER DE ACERO INOXIDABLE.
- 2.- TODAS LAS PARTES DE UNIÓN O JUNTAS EN CONTACTO CON EL AGUA DEBEN SER LISAS.
- 3.- DEBERÁN ESTAR LIMPIOS EN EL MOMENTO DE SU USO.
- 4.- DEBERÁN TENER UN ACABADO DE ESPESO EN LAS CUBIERTAS INTERIAS Y EXTERNAS.
- 5.- DEBERÁN VACIARSE A TRAVÉS DE UN FILTRO DE 0.2 MICRONES.
- 6.- DEBERÁN SER DE FÁCIL LIMPIEZA.
- 7.- LOS EMPAQUES DEBERÁN SER COMPATIBLES CON EL AGUA PARA INYECCIÓN A TEMPERATURAS ARRIBA DE 120°C.
- 8.- LAS VÁLVULAS DEBERÁN TENER CONEXIONES SANITARIAS.

**b) Tuberías**

- 1.- TODAS LAS TUBERÍAS DEBERÁN SER INCLINADAS PARA TENER UN COMPLETO DRENAMIENTO.

2.- DEBERÁN TENER VÁLVULAS EN LAS SECCIONES BAJAS PARA PODER TENER UN DREAJAMIENTO COMPLETO.

3.- EL MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN DE LAS SUPERFICIES EN CONTACTO CON EL PRODUCTO, TALES COMO TUBERÍAS, BOMBAS, VÁLVULAS, INSTRUMENTOS DE MEDIDA, ETC., DEBERÁN SER DE ACERO INOXIDABLE.

4.- LOS SISTEMAS DE TUBERÍA DEBERÁN SER SUSCEPTIBLES DE DESARMARSE PARA FACILITAR SU LIMPIEZA, PERO TENIENDO EL MENOR NÚMERO DE UNIONES POSIBLE.

5.- EL AGUA NO DEBERÁ PERMANECER ESTANCADA CON EL OBJETO DE EVITAR — CONDICIONES FAVORABLES PARA EL CRECIMIENTO BACTERIANO.

6.- LAS SECCIONES DE TUBERÍA DE LAS ÁREAS DE MANUFACTURA NO DEBERÁN — TENER RESTOS DEL PRODUCTO TRABAJADO CUANDO NO SE UTILICEN. ESTAS DEBERÁN SER DREJADAS UNA VEZ CADA 24 HORAS.

7.- DEBERÁ EXISTIR UN DISPOSITIVO DE SUSPENSIÓN DE AIRE ENTRE TODAS — LAS VÁLVULAS DE DREJADO PARA ELIMINAR LA POSIBILIDAD DE INTRODUCIR — "AGUA SUCIA" AL SISTEMA DE AGUA PARA INYECCIÓN DURANTE EL DREJADO O — CONDICIONES DE VACÍO TEMPORAL EN LOS SISTEMAS DE AGUA PARA INYECCIÓN.

c) BOMBAS

1.- LAS SUPERFICIES EN CONTACTO CON EL AGUA DEBERÁN SER DE ACERO — — INOXIDABLE.

2.- DEBERÁN SER DE UN TIPO SANITARIO QUE SE PUEDA DESARMAR FÁCILMENTE PARA SU LIMPIEZA.

3.- SÓLO SE PODRÁ UTILIZAR COMO MEDIO DE LUBRICACIÓN AGUA PARA INYECCIÓN.

9) DESTILADORES

1.- TODAS LAS SUPERFICIES EN CONTACTO CON EL AGUA DEBERÁN SER DE ACERO INOXIDABLE.

2.- LOS INTERCAMBIADORES DE CALOR, INCLUYENDO CONDENSADORES DEBERÁN ESTAR DOTADOS DE MEDIDORES DE PRESIÓN DE AMBOS VAPORES QUE SERÁN VIGILADOS CON EL OBJETO DE DETECTAR FUGAS Y EVITAR UNA CONTAMINACIÓN CRUZADA ENTRE ELLOS.

D.- SISTEMAS DE LIMPIEZA, DESINFECCIÓN Y MANTENIMIENTO  
EN LAS ÁREAS DE MANUFACTURA DE LÍQUIDOS INYECTABLES

CUALQUIER EDIFICIO UTILIZADO PARA LA MANUFACTURA, PROCESO, EMPAQUE O ALMACENAMIENTO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO DEBERÁ SER CONSERVADO EN UNA CONDICIÓN LIMPIA Y SANITARIA. ESTA EN EL CASO DE LAS ÁREAS DESTINADAS A LA MANUFACTURA DE LÍQUIDOS INYECTABLES TIENE UNA IMPORTANCIA FUNDAMENTAL EN CUANTO A LA CALIDAD DE LOS MISMOS.

PARA PODER CUMPLIR CON LO ANTERIOR, SE FORMULARÁN PROCEDIMIENTOS ESPECÍFICOS ASIGNANDO RESPONSABILIDADES POR EL BANCAMIENTO Y DESCRIBIENDO DETALLADAMENTE LOS HORARIOS DE LIMPIEZA, MÉTODOS, EQUIPO Y MATERIALES QUE DEBERÁN SER USADOS EN LA LIMPIEZA DE LAS INSTALACIONES. DICHS PROCEDIMIENTOS DEBERÁN SER SEGUIDOS AL PIE DE LA LETRA.

DESINFECTANTES

DEBIDO A LA GRAN IMPORTANCIA QUE TIENE EL USO DE DESINFECTANTES EN LOS

-SISTEMAS DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE LAS ÁREAS DESTINADAS A LA MANUFACTURA DE LÍQUIDOS INYECTABLES, A CONTINUACIÓN SE INCLUYE UNA DISCUSIÓN AL RESPECTO.

UN DESINFECTANTE POR DEFINICIÓN ES: "UN AGENTE QUÍMICO QUE PROTEGE CONTRA LA INFECCIÓN, QUE DESTRUYE LOS GÉRMESES DE LAS ENFERMEDADES U OTROS MICROORGANISMOS PERJUDICIALES, PERO NO NECESARIAMENTE LAS ESPORAS DE LAS BACTERIAS", ESTE TÉRMINO SE EMPLEA COMUNEMENTE PARA LAS SUSTANCIAS APLICADAS A OBJETOS INANIMADOS. (11)

LOS DESINFECTANTES SE PUEDEN CLASIFICAR DE ACUERDO A SU NATURALEZA QUÍMICA O POR EL TIPO DE MICROORGANISMOS A LOS QUE AFECTAN. DESDE EL PUNTO DE VISTA QUÍMICO, LOS PRINCIPALES GRUPOS SON:

- A) CLORO Y COMPUESTOS CLORADOS
- B) YODO
- C) COMPUESTOS FENÓLICOS
- D) ALCOHOLES
- E) SURFACTANTES IÓNICOS AMFIFÍLICOS
- F) SALES CUATERNARIAS DE AMONIO
- G) TENSOACTIVOS AMPHIFÍLICOS
- H) COMPUESTOS MERCURIALES ORGÁNICOS E INORGÁNICOS
- I) ALDEHÍDOS

EL MECANISMO DE ACCIÓN VARÍA EN FUNCIÓN DEL GRUPO QUÍMICO, ASÍ COMO DE SU CONCENTRACIÓN. DE ESTA MANERA, LOS HALÓGENOS SON AGENTES OXIDANTES, - EL FENOL A ALTAS CONCENTRACIONES ROMPE LA PARED CELULAR DE LOS MICROORGANISMOS CAUSANDO LA PRECIPITACIÓN DE PROTEÍNAS, SIN EMBARGO A BAJAS CONCENTRACIONES EL FENOL Y SUS DERIVADOS DE MAYOR PESO MOLECULAR CAUSAN LA MUERTE

-TE BACTERIANA INACTIVANDO SUS SISTEMAS ENZIMÁTICOS ESSENCIALES. LOS ALCOHOL DE CERE QUE TIENEN SU ACCIÓN ANTIBACTERIANA DESNATURALIZANDO - PROTEÍNAS Y QUE EN PRESENCIA DE MEZCLAS CON AGUA EL EFECTO ES MÁS MARCADO, SIN EMBARGO ESTO ESTÁ EN CONTRADICCIÓN CON LO QUE MENCIONAN OTROS AUTORES EN EL SENTIDO DE QUE LA ACCIÓN ES DESHIDRATANTE, LO CUAL EXPLICA MEJOR EL HECHO DE QUE EL ALCOHOL ETÍLICO ABSOLUTO QUE ES UN AGENTE DESHIDRATANTE SEA MENOS BACTERICIDA QUE LAS MEZCLAS ALCOHOL-AGUA. (12)

EN EL CASO DE LOS TENSIOACTIVOS IÓNICOS ANIÓNICOS NO SE HA ELUCIDADO EL MECANISMO DE SU ACCIÓN.

EN LO QUE RESPECTA A LAS SALES CUATERNARIAS DE AMONIO, SU MECANISMO DE ACCIÓN NO HA QUEDADO CLARO, SIN EMBARGO SE PIENSA QUE ACTÚAN LIGANDO SU CARGA POSITIVA A LAS CARGAS NEGATIVAS QUE SE ENCUENTRAN EN LAS PROTEÍNAS BACTERIANAS FORMANDO AGREGADOS MICELARES DESNATURALIZANDO A LAS PROTEÍNAS E INHIBIENDO LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS BACTERIANOS.

LA EFECTIVIDAD DE LOS TENSIOACTIVOS AMFOTÉRICOS SE EXPLICA EN TÉRMINOS SEMEJANTES A LOS DE LAS SALES CUATERNARIAS DE AMONIO.

LAS SALES MERCURIALES SE COMBINAN CON LAS PROTEÍNAS BACTERIANAS FORMANDO PROTEINATOS MERCÚRICOS QUE INHIBEN EL DESARROLLO BACTERIANO.

DE LOS ALDEHÍDOS, EL ÚNICO IMPORTANTE, EL FORMALDEHÍDO ACTÚA ORGANIZANDO PROTEÍNAS.

SE DEBE CONSIDERAR QUE SI BIEN, ESTOS SON LOS PRINCIPALES DESINFECTANTES, ALGUNOS PRESENTAN INCONVENIENTES EN CUANTO A LA GAMA DE MICROORGANISMOS QUE COMBATEN, DE TAL FORMA QUE, PARA FINES DE REVISIÓN DE

IONES DESTINADAS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN PARENTERAL ASÍ COMO DE OBJETOS QUE SE UTILIZAN EN ESAS ÁREAS, LOS ESTUDIOS REALIZADOS AL RESPECTO HAN DEMOSTRADO QUE LOS MEJORES SON:

- A) LOS COMPUESTOS FENÓLICOS
- B) LAS SALES CUATERNARIAS DE AMONIO
- C) LOS ALCOHOLES
- D) EL FORMALDEHÍDO

EN EL CASO DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS, LA HALOGENACIÓN Y LA INTRODUCCIÓN DE RADICALES ALCOHÓLICOS EN EL ANILLO FENÓLICO GENERALMENTE AUMENTA SU EFECTIVIDAD ANTIBACTERIANA PERO TAMBIÉN DISMINUYE LA SOLUBILIDAD EN AGUA, EN OCASIONES A UN GRADO TAL QUE RESTRINYE MUCHÍSIMO SU UTILIDAD, SIN EMBARGO ESTE TIPO DE COMPUESTOS PRESENTAN UNA GRAN VENTAJA DEBIDO A QUE SON CAPACES DE TENER UN EFECTO SOLUBILIZANTE EN DETERGENTES Y COMBINADOS DE ESTA MANERA SON FÁCILMENTE SOLUBLES EN AGUA.

UTILIZANDO LOS CONCEPTOS ANTERIORES SE HAN DESARROLLADO DETERGENTES-DESINFECTANTES COMO ES EL CASO DEL O-FENIL FENOL Y LA N-ALQUIL-N-ETIL ETIL SULFATO DE MORFOLINA, MEZCLA QUE HA DEMOSTRADO TENER UN AMPLIO ESPECTRO DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA TANTO PARA ORGANISMOS GRAN POSITIVOS COMO NEGATIVOS.

LAS SALES CUATERNARIAS DE AMONIO SON SUSTANCIAS CON ACTIVIDAD DETERGENTE Y A ESTE GRUPO PERTENECEN EL CLORURO DE CETIL PIRIDINIO, EL CLORURO DE FENOL Y EL CLORURO DE BENZALCONIO.

EN LOS ALCOHOLES LA ACCIÓN ANTIBACTERIANA VARÍA DE MAYOR A MENOR EN EL SIGUIENTE ORDEN:

PRIMARIO LINEAL, PRIMARIO RAMIFICADO, SECUNDARIO LINEAL, TERCARIO. EL ALCOHOL METÍLICO SIN EMBARGO TIENE UNA MUY DÉBIL ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA LOS MÁS USADOS SON EL ALCOHOL ETÍLICO AL 70% Y EL ALCOHOL ISOPROPIÍLICO.

#### LIMPIEZA DEL ÁREA ESTÉRIL

LA LIMPIEZA DEL ÁREA ESTÉRIL SE DEBERÁ EFECTUAR DIARIAMENTE, ADEMÁS DE CUANDO SE ROMPE LA ESTERILIDAD Y DEBERÁ LLEVARSE A CABO CUANDO NO HAYA PERSONAL LABORANDO. UNA FORMA ADECUADA DE REALIZARLA ES COMBINANDO EL USO DE ODS O TAFS DESINFECTANTES CON EL OBJETO DE OBTENER UN MAYOR ESPECTRO DE ACCIÓN ANTIBACTERIANO.

ESTA LIMPIEZA COMPRENDERÁ LAS ÁREAS DE LLENADO, LA SALA GENERAL, ASÍ - COMO LOS VESTIDORES.

#### E.- SISTEMAS PARA OBTENCIÓN Y MANTENIMIENTO DE ZONAS ESTÉRILES

UNA FORMA EFECTIVA DE INDUCIR CONDICIONES DE ESTERILIDAD ES CON EL EMPLEO DE VAPORIZADORES COMO FORMALDEHÍDO. ESTE MÉTODO SE LLEVARÁ A CABO - PREFERENTEMENTE CADA SEMANA O CUANDO SE ROMPA LA ESTERILIDAD.

PARA EFECTUARLO SE DEBERÁ DESALOJAR AL PERSONAL DEL ÁREA, SELLAR EXTERIAMENTE LAS PUERTAS Y ACCESOS AL ÁREA A ESTERILIZAR CON "MASKING TAPE", - APLICAR LOS VAPORES DE FORMALDEHÍDO Y PERMITIR QUE LOS VAPORES EJERCEN SU ACCIÓN DURANTE 4 HORAS. DE ESTA MANERA SE GARANTIZA LA EFECTIVIDAD DE LA ESTERILIZACIÓN, YA QUE LOS VAPORES DE FORMALDEHÍDO LOGRAN PENETRAR EN LOS LUGARES DONDE NORMALMENTE NO SE PUEDE HACER UNA LIMPIEZA ADECUADA O BIEN - DONDE LOS RAYOS DE LUZ ULTRAVIOLETA NO PENETRAN.



( 27 )

AL CASO DE LAS 4 HORAS, SE QUITAN LOS SELLOS DE LOS ACCESOS PRINCIPALES Y SE APLICA UN FUERTE FLUJO DE AIRE CON EL OBJETO DE ELIMINAR LOS VAPORES DE FORMALDEHÍDO.

MANTENIMIENTO DE LA ESTERILIDAD POR EL  
USO DE LUZ ULTRAVIOLETA

EL MANTENIMIENTO DE UNA ÁREA ESTÉRIL SE LOGRA GENERALMENTE ADemás DEL EMPLEO DE SUSTANCIAS GERMICIDAS, CON EL USO DE LÁMPARAS DE LUZ ULTRAVIOLETA.

EL EFECTO GERMICIDA DE LA LUZ ULTRAVIOLETA CONSISTE EN LA RESINTEGRACIÓN, OBTENIÉNDOSE LOS MEJORES RESULTADOS EN LA LONGITUD DE 250-270 MM, ASÍ COMO EN EL EFECTO OXIDANTE, DESODORANTE Y GERMICIDA DEL OZONO PRODUCIDO. (13)

SIN EMBARGO EL USO DE LA LUZ ULTRAVIOLETA COMO MEDIO DE ESTERILIZACIÓN TIENE OBJECIONES, YA QUE LA DETENCIÓN DE LA DIVISIÓN CELULAR POR LOS RAYOS ULTRAVIOLETA, NO IMPLICA NECESARIAMENTE INACTIVACIÓN IRREVERSIBLE DE OTRAS FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LA CÉLULA. LOS DAÑOS CAUSADOS POR LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA PUEDEN TENER UN EFECTO REVERSIBLE SI EXISTE UNA RADIACIÓN POSTERIOR ADECUADA Y SI ESTE ES EL CASO LA CÉLULA DAÑADA PROBABLEMENTE PUEDE FORMAR ESTRUCTURAS VISIBLES DISTORSIONADAS. (14)

EL TRABAJO DURANTE ALCUNOS AÑOS EN UNA ZONA ESTÉRIL CON RAYOS ULTRAVIOLETA TIENE CONSECUENCIAS MUY GRAVES PARA EL PERSONAL QUE LABORA EN ELLA, - SI NO SE TIENEN LAS PRECAUCIONES ADECUADAS YA QUE PRODUCE LESIONES QUÉMIICAS Y PRECANCEROSAS, ADemás DE LOS EFECTOS ABUSOS Y CÓMICOS QUE GENERA LA EXPOSICIÓN A LOS RAYOS ULTRAVIOLETA, EXISTEN GRAN NÚMERO DE VARIANTES

DE REACCIONES PAPAN QUE PUEDEN DESARROLLARSE INCLUSO TRAS UNA EXPOSICIÓN DE POCOS MINUTOS, SIENDO EJEMPLOS DE ELLAS LAS LÍNEAS DE ERITEMA O DERMATITIS - FRANCA, LESIONES URTICÁRICAS, AMPOLLAS Y PLACAS CÓNICAS DE PIEL ENROBADA CON DESCAMACIÓN.

SIN EMBARGO, A PESAR DE LOS CONCEPTOS ANTERIORES, EL EMPLEO DE LÁMPARAS DE LUZ ULTRAVIOLETA SE MANTIENE COMO UNA FORMA SECUNDARIA DE CONSERVACIÓN - DE LA ESTERILIDAD, CUANDO FINALIZAN LAS LABORES DIARIAS O CUANDO ESTAS SE - SUSPENDEN.

EL USO DE LÁMPARAS DE LUZ ULTRAVIOLETA EN ÁREAS ESTÉRILES DEBERÁ CONTROLARSE A TRAVÉS DE LA OBSERVANCIA DE PROCEDIMIENTOS ESCRITOS EN LOS QUE SE - CONTEMPLE LO SIGUIENTE:

- a) EXISTENCIA DE LIBRETAS DE CONTROL EN LAS CUALES SE REGISTRE EL TIEMPO QUE DEBERÁN PERMANECER ENCENDIDAS LAS LÁMPARAS.
- b) CAMBIO DE LÁMPARAS CUANDO ESTAS CUMPLAN UN DETERMINADO NÚMERO DE HORAS DE TRABAJO.
- c) SEGURIDAD DEL PERSONAL ENCARGADO DE ENCENDER Y APAGAR LAS LÁMPARAS.

**F.- VERIFICACIÓN DE LA ESTERILIDAD DE LAS ÁREAS DESTINADAS A LA MANUFACTURA DE LIQUIDOS INYECTABLES**

LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA SUGIEREN QUE LAS CONDICIONES AMBIENTALES BAJO LAS CUALES SE PROCESAN LOS PRODUCTOS INYECTABLES NO DEBEN PERMITIR LA PRESENCIA DE MICROORGANISMOS NI LA PROLIFERACIÓN DE LOS MISMOS.

EN LO QUE RESPECTA AL CONTROL MICROBIOLÓGICO DE LAS CONDICIONES AMBIENTALES DE LAS ÁREAS DESTINADAS A LA MANUFACTURA DE LÍQUIDOS INECTABLES, SE HAN DISEÑADO VARIOS MÉTODOS DE PRUEBA QUE PERMITEN CONOCER SI EXISTE ESTERILIDAD EN ELLAS. ALGUNOS DE ELLOS SON LOS SIGUIENTES:

a) EL "RODAC TEST" .- CONSISTE EN LA UTILIZACIÓN DE UNA CAJA DE PETRI MODIFICADA QUE CONTIENE UN MEDIO DE CULTIVO SÓLIDO CUYA SUPERFICIE ES CONVEXA. LA SUPERFICIE DEL AGAR ES PRESIONADA CONTRA LA SUPERFICIE DE PRUEBA. EL NÚMERO DE MICROORGANISMOS POR UNIDAD DE ÁREA SE OBTIENE DESPUÉS DE LA INCUBACIÓN.

b) EL "SETTLING PLATE TEST" .- SE EMPLEA UNA CAJA DE PETRI CON - - SODA (SOYBEAN CASEIN DIGEST AGAR) COMO MEDIO. SE COLOCA LA CAJA DESTAPADA EN EL MEDIO AMBIENTE DONDE SE EFECTÚE LA DETERMINACIÓN, LAS PARTÍCULAS DEL AIRE O LOS MICROORGANISMOS SE RECOLECTAN EN EL AGAR DE - - EXPOSICIÓN DURANTE UN TIEMPO ADECUADO (DE 20 A 30 MINUTOS) Y UNA POSTERIOR INCUBACIÓN NOS PERMITE CONOCER EL NÚMERO DE CONTAMINANTES.

c) EL "SWAB TEST" .- SE EMPLEAN HIEMPOS ESTÉRILES QUE SE FROTAN CONTRA LA SUPERFICIE A EXAMINAR. LOS HIEMPOS SE COLOCAN POSTERIORMENTE EN UN MEDIO DE CULTIVO LÍQUIDO O EN UN MEDIO SÓLIDO DE AGAR PARA QUE DESPUÉS DE UNA INCUBACIÓN, SE CONTABILICE EL NÚMERO DE CONTAMINANTES.

( 30 )

EL NÚMERO DE CONTAMINANTES SE EXPRESA EN NÚMERO DE BACTERIAS POR CEN-  
TÍMETRO CUADRADO Y PARA LAS ÁREAS LIMPIAS CLASES 10 000 Y 100 000 SON -  
NÚMEROS DE 1, COMPRENDIENDO PAREDES Y PISOS, EVALUADOS POR EL RODAC - -  
TEST O POR EL SWAB TEST.

PARA LAS ÁREAS LIMPIAS CLASE 100 NO SE ACEPTA NINGUNA BACTERIA POR -  
CENTÍMETRO CUADRADO, COMPRENDIENDO PAREDES Y PISOS, EVALUADOS POR EL -  
RODAC TEST O POR EL SWAB TEST.

**G.- SISTEMAS DE LIMPIEZA, DESINFECCION Y MANTENIMIENTO  
DEL EQUIPO UTILIZADO EN LA MANUFACTURA DE  
LIQUIDOS INYECTABLES**

LAS DISPOSICIONES QUE EN FORMA GENERAL SE DEBERÁN OBSERVAR PARA LOS -  
SISTEMAS DE LIMPIEZA, DESINFECCION Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO DESTINADO -  
A LA MANUFACTURA DE LIQUIDOS INYECTABLES TENDRÁN QUE CONSIDERAR LO SI -  
GUIENTE:

a) EL EQUIPO DEBERÁ SER LIMPIADO Y DESINFECTADO REGULARMENTE DE TAL -  
MANERA QUE SE CONSERVE EN CONDICIONES DE OPERACION PARA EVITAR SU FUNCIO -  
NAMIENTO INADECUADO O POSIBLES CONTAMINANTES QUE PUDIESEN ALTERAR LA -  
IDENTIDAD, CALIDAD O PUREZA DEL PRODUCTO.

b) DEBERÁN EXISTIR PROCEDIMIENTOS ESCRITOS QUE DELEGEN RESPONSABILI -  
DAD PARA LA LIMPIEZA Y DESINFECCION DEL EQUIPO Y DESCRIBIRÁN LO SIGUIEN -  
TE:

1.- MÉTODOS DE LIMPIEZA Y DESINFECCION ASÍ COMO MATERIALES Y EQUIPO A  
EMPLEAR.

ESTOS PROCEDIMIENTOS DEBERÁN CONTEMPLAR EN EL CASO DE:

**TALLER DE MANUFACTURA Y ALMACENAMIENTO**

- EL USO DE DETERGENTES QUÍMICOS Y SUSTANCIAS DESINFECTANTES.
- EL EMPLEO DE ESPONJAS DE CELULOSA Y FIBRAS SINTÉTICAS QUE NO DESPREN -  
DAN PARTÍCULAS.

**EQUIPO DE FILTRACION**

- EL USO DE DETERGENTES QUÍMICOS Y SUSTANCIAS DESINFECTANTES.

- EL EMPLEO DE ESPONJAS DE CELULOSA Y FIBRAS SINTÉTICAS QUE NO DESPRENDAN PARTICULAS PARA LA LIMPIEZA DE PARTES LIXAS DEL EQUIPO Y CEPILLOS ABRIDOS PARA LA LIMPIEZA DE LAS PIEZAS QUE TENGAN CUERDAS, MUELLOS Y ORIFICIOS.

- EL USO DE AIRE COMPRIMIDO FILTRADO PARA EL SECAO DE LAS PIEZAS.

**2.- HORARIOS DE LIMPIEZA Y DESINFESTACIÓN.**

3.- PROTECCIÓN DE OBJETOS E INSTALACIONES LIMPIOS Y DESINFESTADOS - CONTRA POSIBLES CONTAMINACIONES ANTES DE SER USADOS.

4.- INSPECCIÓN DEL EQUIPO, VERIFICANDO SU LIMPIEZA Y DESINFESTACIÓN - INMEDIATAMENTE ANTES DE SU USO.

c) LOS PROCEDIMIENTOS ESCRITOS QUE ASIGNEN RESPONSABILIDADES PARA EL MANTENIMIENTO Y CONSERVACIÓN DEL EQUIPO DEBERÁN DESCRIBIR LO SIGUIENTE:

1.- MÉTODOS, EQUIPO Y MATERIALES QUE SE DEBERÁN USAR PARA ARMAR Y DESARMAR EL EQUIPO EMPLEADO EN LA MANUFACTURA, PROCESAMIENTO, ACONDICIONADO Y ALMACENAMIENTO DE LOS PRODUCTOS INVESTIGABLES.

2.- HORARIOS DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO AL EQUIPO.

3.- MANTENIMIENTO CORRECTIVO AL EQUIPO EN EL MOMENTO EN EL CUAL, CUANDO ESTE EN OPERACIÓN, SE PRESENTE ALGUNA FALLA EN SU FUNCIONAMIENTO

d) SE DISEÑARÁN TARJETAS DE IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO A UTILIZAR - EN LAS CUALES SE HARÁN LAS SIGUIENTES ANOTACIONES:

1.- FECHA

2.- NÚMERO DE INVENTARIO

3.- DEPARTAMENTO AL QUE PERTENECE

4.- NOMBRE Y FIRMA DE LAS PERSONAS QUE HAYAN HECHO Y VERIFICADO SU LIMPIEZA.

5.- NOMBRE DEL PRODUCTO QUE SE TRABAJÓ ANTERIORMENTE EN EL EQUIPO Y SU NÚMERO DE CONTROL.

6.- NOMBRE DEL PRODUCTO QUE SE TRABAJARÁ Y SU NÚMERO DE CONTROL.

DE ACUERDO A LA POLÍTICA DE CADA EMPRESA, SE PODRÁ INCLUIR EN LAS TARJETAS DE IDENTIFICACIÓN DEL EQUIPO O EN OTRAS ESPECÍFICAMENTE DESTINADAS A ELLO, LOS TRABAJOS DE REPARACIÓN EFECTUADOS POR EL DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO AL EQUIPO EN CUESTIÓN. EN DICHAS TARJETAS SE HARÁN LAS SIGUIENTES ANOTACIONES:

1.- FECHA

2.- NÚMERO DE INVENTARIO

3.- NOMBRE Y FIRMA DE LA PERSONA QUE REQUIERE EL TRABAJO.

4.- NÚMERO DE ORDEN DE TRABAJO

5.- FECHA Y HORA DE LA REALIZACIÓN DE LA REPARACIÓN.

6.- NOMBRE DE LA PERSONA QUE EFECTUÓ EL TRABAJO.

7.- NOMBRE Y FIRMA DEL SUPERVISOR DE MANTENIMIENTO QUE VERIFICA LA REPARACIÓN.

8.- NOMBRE Y FIRMA DEL SUPERVISOR DE PRODUCCIÓN QUE VERIFICA EL TRABAJO REALIZADO.

c) SE DEBERÁN TENER REGISTROS INDIVIDUALES DEL EQUIPO EN CUANTO A SU USO DONDE SE HARÁN LAS SIGUIENTES ANOTACIONES POR LOTE PROCESADO:

( 36 )

1.- FECHA

2.- HORA

3.- PRODUCTO

4.- NÚMERO DE LOTE

A ESTOS REGISTROS INDIVIDUALES DE USO SE AÑADIRÁN LOS DE LIMPIEZA, -  
DESINFECCIÓN Y MANTENIMIENTO.



III.- PERSONAL

ADIENTRAMIENTO DE PERSONAL QUE LABORARA  
EN AREAS ESTERILES

LOS MEJORES PROYECTOS Y MATERIALES USADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE - -  
ÁREAS ESTÉRILES PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS PARENTERALES QUEDAN -  
SIN APLICACIÓN SI EL PERSONAL QUE SE ENCUENTRA INVOLUCADO EN LOS PRO-  
CESOS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS ESTÉRILES NO ENTIENDE LA FUNCIÓN, -  
OPERACIÓN, CONTROL Y SIGNIFICANCIA DEL ÁREA ESTÉRIL. (17)

UNA DE LAS DIFICULTADES BÁSICAS QUE SE ENCUENTRA EN EL ADICENTRAMIENT  
TO DE ESTE PERSONAL, ES EL PROBLEMA DE COMUNICARLE INFORMACIÓN TECNOLÓG  
ICA ELEVADA, EN CUANTO A QUE POSEEN UNA EDUCACIÓN CIENTÍFICA LIMITADA  
LO ANTERIOR HACE QUE, CADA PERSONA DEDICADA A LA FABRICACIÓN DE PRODUME  
TOS INYECTABLES TENGA UNA EDUCACIÓN Y UN ENTRENAMIENTO QUE LE PERMITA  
DESARROLLAR LAS FUNCIONES QUE LE CORRESPONDAN, DE MANERA EFICIENTE.

EL LÍMITE Y FRECUENCIA DEL ENTRENAMIENTO REQUERIDO DEPENDERÁ DEL ALC  
CANDE DE LAS ACTIVIDADES Y DE LA EXPERIENCIA DEL EMPLEADO. DICHO ENTE  
TRENAMIENTO SERÁ CONDUCCO POR INDIVIDUOS BIEN PREPARADOS. LAS CARACT  
TERÍSTICAS DEL INSTRUCTOR DEBERÁN SER LAS SIGUIENTES:

- DEBERÁ POSEER UN TÍTULO PROFESIONAL EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS.
- DEBERÁ TENER AMPLIA EXPERIENCIA EN LA FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES.
- DEBERÁ TENER EXPERIENCIA EN MICROBIOLOGÍA.
- DEBERÁ POSEER EXPERIENCIA EN ENSEÑANZA O CAPACITACIÓN DE PERSONAL
- DEBERÁ TENER CONOCIMIENTOS DE PRIMEROS AUXILIOS Y SEGURIDAD INDUSTRIAL.

SELECCIÓN Y NÚMERO DEL PERSONAL POR ADICSTRAN

1.- SELECCIÓN

SE DEBERÁ CONSIDERAR:

A) ESTADO DE SALUD

LA BUENA SALUD DEL PERSONAL QUE LABORE EN EL ÁREA ESTÉRIL ES PRIMORDIAL Y EN CASO DE QUE EL CANDIDATO PRESENTE SÍNTOMAS DE ALGUNA ENFERMEDAD INFECCIOSA, SE LE DEBE RECHAZAR.

ANTES DE TOMAR UNA DECISIÓN RESPECTO A LA SELECCIÓN DE UN POSIBLE CANDIDATO PARA TRABAJAR EN EL ÁREA ESTÉRIL, ES CONVENIENTE CONSIDERAR LO SIGUIENTE:

- RESULTADOS DEL EXÁMEN MÉDICO
- DEBERÁ EXCLUIRSE A PERSONAS CON PADDECIMIENTOS DE LA PIEL, VÍAS RESPIRATORIAS Y TRACTO GASTROINTESTINAL.
- DEBERÁ EXCLUIRSE A PERSONAS CON CARIES, PIE DE ATLETA Y CASPA.
- ES INDESEABLE LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES NERVIOSAS TALES COMO TICO, CLAUSTRÓFODIA, ETC..

B) HÁBITOS PERSONALES.

ES NECESARIO QUE LA PERSONA OBSERVE COSTUMBRES DE ORDEN Y LIMPIEZA EN SU PERSONA Y EN EL TRABAJO.

ES INDISPENSABLE QUE EL OPERARIO SEA PUNTUAL, MOTIVABLE Y ESTÉ ALERTA.

C) TIEMPO DE TRABAJO EN ACTIVIDADES RELACIONADAS.

ES DESEABLE LA EXPERIENCIA PREVIA DE TRABAJO EN LA PLANTA YA QUE ESTO AYUDA A LA SELECCIÓN DE OPERARIOS EN BASE AL CONOCIMIENTO PERSONAL.

-QUE ASÍ SE TIENE DE ELLOS.

D) ESCOLARIDAD

ES NECESARIO QUE LAS PERSONAS SELECCIONADAS TENGAN INSTRUCCIÓN ESCOLAR PREFERENTEMENTE A NIVEL DE SECUNDARIA.

2.- NÚMERO

SE RECOMIENDAN GRUPOS NO MAYORES DE SEIS PERSONAS PARA QUE EL INSTRUCTOR PUEDA COMPENETRARSE MEJOR EN LAS HABILIDADES Y PERSONALIDAD DE CADA INDIVIDUO. (18)

ETAPA DE INSTRUCCIÓN

UNA MANERA EFECTIVA PARA EMPEZAR EL ADIESTRAMIENTO DEL PERSONAL, CONSISTE EN REALIZAR EXPERIMENTOS QUE PUEDEN LA PRESENCIA DE MICROORGANISMOS EN EL CUERPO HUMANO Y LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LA LIMPIEZA DEL PERSONAL Y EL NÚMERO DE MICROORGANISMOS PRESENTES. ESTOS HECHOS SE PUEDEN DEMOSTRAR POR SIMPLES PRUEBAS DE LABORATORIO.

LA PRIMERA PRUEBA REQUIERE DOS CAJAS DE PETRI CON MEDIO DE CULTIVO PARA BACTERIAS. SIN LAVARSE LAS MANOS UNA PERSONA PONDRI UNA HUELLA DIGITAL EN LA PRIMERA CAJA. DESPUÉS LA MISMA PERSONA SE LAVARÁ Y DESINFECTARÁ LAS MANOS Y PONDRI UNA HUELLA DIGITAL EN LA SEGUNDA CAJA CON MEDIO DE CULTIVO. A CONTINUACIÓN SE INCUBARÁN AMBAS CAJAS DURANTE UN PERÍODO DE 48 A 72 HORAS Y POSTERIORMENTE SE CUESTIONARÁ AL GRUPO SOBRE EL CRECIMIENTO EN CADA CAJA.

LA PRIMERA CAJA DE PETRI EXHIBIRÁ UN CONSIDERABLE CRECIMIENTO DE MICROORGANISMOS CON RESPECTO AL DE LA SEGUNDA, QUE SERÁ INSIGNIFICANTE. LA PRUEBA SE DEBERÁ LLEVAR A CABO BAJO EL ÍTEA DE ACCIÓN DE UNA CAMPAÑA DE FLUJO LAMINAR.

LA SEGUNDA PRUEBA SE LLEVA A CABO USANDO UN CONTADOR DE PARTICULAS DE AIRE. [ESTE APARATO SE COLOCARÁ EN EL ÁREA DE TRABAJO CON UNA ESTACIÓN DE FLUJO LAMINAR, DONDE EL NÚMERO DE PARTICULAS A CONTABILIZAR NO EXCEDE DE 100 PARTICULAS DE 0.5 MICRAS POR PIE CÚBICO DE AIRE. SE EFECTUARÁN DOS O TRES CUENTAS DEL AIRE QUE SE ENCUENTRA EN EL ÁREA DE TRABAJO Y POSTERIORMENTE EL CONTADOR SE RETIRA DE LA ESTACIÓN DE TRABAJO Y SE REGISTRA UNA CUENTA ATMOSFÉRICA DE PARTICULAS. LA SEGUNDA CUENTA SERÁ MUY ALTA COMPARADA CON LA PRIMERA PONIENDO ASÍ DE MANIFIESTO LA PRESENCIA DE MILLONES DE PEQUEÑAS PARTICULAS EN EL AIRE. (17)

EN ESTE PUNTO, EL INSTRUCTOR DEBERÁ ENFATIZAR QUE ESTAS PARTICULAS SON VEHÍCULOS PARA MICROORGANISMOS Y QUE ESTAS FORMAS DE VIDA NO SE PUEDEN TRANSPORTAR POR SI MISMAS, EXPLICARÁ QUE ESTAS SON INVISIBLES A SIMPLE VISTA Y QUE UN MICROORGANISMO PUEDE SER UNA BACTERIA, UN HONGO, UNA LEVADURA, UN PROTOZOARIO O UN VIRUS; QUE ESTOS ABUNDAN EN TODAS PARTES Y QUE LA BASURA Y EL POLVO ESTÁN CARGADOS DE ELLOS. ESTOS HECHOS SON OBVIOS PARA EL PERSONAL CON INSTRUCCIÓN EN LA RAMA DE LA MICROBIOLOGÍA PERO NO PARA LAS PERSONAS QUE CARECEN DE ELLA.

EL NÚMERO DE PARTICULAS CONSTANTEMENTE EMITIDAS POR NUESTRA PIEL SE REVELA EN LA SIGUIENTE DEMOSTRACIÓN. SE HARÁ QUE UNA PERSONA DEL GRUPO SE VARIAS PALMADAS SOBRE EL APARATO CONTADOR DE PARTICULAS. SE INDICARÁ QUE UNA MUESTRA DEL AIRE MEZCLADO CON PARTICULAS DE LA PIEL SERÁ ANALIZADO POR EL APARATO. YA QUE EL AIRE DENTRO DE LA ESTACIÓN ES MUY LIMPIO, SE ESTABLECERÁ QUE LA ÚNICA FUENTE DE PARTICULAS CONTABILIZADAS ES LA DE LAS MANOS QUE SE PALMEARON SOBRE EL APARATO.

EXPERIMENTOS DE ESTE TIPO INTRODUCEN AL PERSONAL EN EL MUNDO DE LA -  
MICROBIOLOGÍA.

SE PODRÁN MOSTRAR DIBUJOS DE LAS FORMAS Y CONTORNOS DE UNA BACTERIA,  
ASÍ COMO A TRAVÉS DE UN MICROSCOPIO, DE TAL MANERA QUE SE OFREZCAN DE-  
MOSTRACIONES EFECTIVAS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE ESTE MUNDO.

LOS HÁBITOS HIGIÉNICOS DEL PERSONAL EN EL ÁREA ESTÉRIL AFECTAN LA -  
EFICIENCIA DEL SISTEMA DE ESTERILIDAD Y DEBERÁN SER REVISADOS FRECUENTE-  
MENTE DURANTE EL CURSO DEL ENTRENAMIENTO. EL USO DE TABLAS INDICANDO -  
NIVELES DE CONTAMINACIÓN EMITIDOS POR DIFERENTES PARTES DEL CUERPO AYU-  
DARÁ A ENFATIZAR LA IMPORTANCIA DE LOS PROCEDIMIENTOS HIGIÉNICOS PERSO-  
NALES.

A CONTINUACIÓN EL INSTRUCTOR EXPLICARÁ QUE PARA ELIMINAR FIBRAS, POL-  
VO Y MICROORGANISMOS DEL AIRE DE UN ÁREA ESTÉRIL, ESTE ES FILTRADO AN-  
TES DE CIRCULAR DENTRO DEL ÁREA Y QUE UNA VEZ QUE LO HACE, SE ELIMINA -  
DE UNA MANERA CONSTANTE DEBIDO A QUE HAY UNA CIRCULACIÓN TAMBIÉN CONS-  
TANTE DE AIRE LIMPIO FILTRADO QUE ELIMINA EL POLVO Y GERMENES, ESTE -  
AIRE ES PASADO AL INTERIOR DEL ÁREA ESTÉRIL POR UN EXTREMO DE ELLA Y SE  
SECAHA POR EL OTRO EXTREMO Y QUE ESTO CAUSA UNA CORRIENTE DE AIRE LIM-  
PIO, DE TAL MANERA QUE ES INTRODUCIDO MÁS RÁPIDO DE LO QUE ES ESTAFADO. -  
ASÍ SE GENERA LA EXISTENCIA DE AIRE EXTRA DENTRO DEL ÁREA ESTÉRIL Y A -  
ESTO SE LE LLAMA PRESIÓN POSITIVA. SE EXPLICARÁ QUE LA PRESIÓN POSITI-  
VA ES BENÉFICA PORQUE IMPIDE QUE LOS MICROORGANISMOS DEL AIRE PENETREN  
AL ÁREA ESTÉRIL.

DESPUÉS DE DESCRIBIR Y DEMOSTRAR LOS CUIDADOS QUE SE TOMAN PARA -- EXCLUIR A LOS MICROORGANISMOS DEL ÁREA ESTÉRIL, EL INSTRUCTOR PROCEDERÁ A EXPLICAR POR QUÉ SE REQUIERE DE UNA ÁREA ESTÉRIL, EMPATIZARÁ EL -- CONCEPTO DE ESTÉRIL COMO "LIBRE DE CUALQUIER ORGANISMO VIVIENTE" Y -- ASOCIARÁ LA CONDICIÓN DE ESTERILIDAD CON LA ASEPSIA. ILUSTRARÁ EL USO FINAL DE LOS PRODUCTOS PARENTERALES Y HARÁ NOTAR QUE TODOS LOS MICROORGANISMOS SI SE INTRODUCEN AL CUERPO SON PELIGROSOS.

EL PERSONAL DEBERÁ ENTENDER QUE LOS PRODUCTOS PARENTERALES SON PREPARACIONES QUE DEBERÁN SER ADMINISTRADAS A TRAVÉS DE LA PIEL, MEMBRANAS SEROSAS O MUCOSAS Y QUE CUANDO UN PRODUCTO DE ESTE TIPO SE INTRODUCE EN EL CUERPO, ELUDE LOS SISTEMAS NORMALES DE ALARMA EXISTENTE EN EL PARA PROTEGERLO DE LA PRESENCIA INDESEABLE DE MICROORGANISMOS Y QUE SI LA MATERIA PARTICULADA NO SE ELIMINA DURANTE LA PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS PARENTERALES, PUEDE POTENCIALMENTE TENER EFECTOS INDESEABLES AL VIAJAR A TRAVÉS DE TODO EL CUERPO SIN SER DETECTADA.

EL PERSONAL DEBERÁ ESTAR INFORMADO DE LA IMPORTANCIA DE SU TRABAJO. SE LE DEBE CONCIENTIZAR SOBRE EL HECHO DE QUE ACTUARÁ COMO UNA BARRERA DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL CUERPO DEL PACIENTE, QUE TRABAJAN CONTRA MICROORGANISMOS INDESEABLES QUE DE OTRA MANERA SE INTRODUCIRÍAN EN EL CUERPO A TRAVÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL PRODUCTO.

LA COMPRENSIÓN DE LA NATURALEZA CRÍTICA DE SU TRABAJO, CAPACITARÁ A LOS EMPLEADOS PARA COMPRENDER LA NECESIDAD DE DESEMPEÑAR CONCIENTEMENTE LOS PROCEDIMIENTOS EN EL ÁREA ESTÉRIL.

CUANDO ESTA ETAPA DEL ADIESTRAMIENTO SE HA COMPLETADO, LOS OPERADO-

-DES DEBERÁN SER ENSEÑADOS A PROTEGER SUS PRODUCTOS CONTRA LA CONTAMINACIÓN DE OTROS OPERARIOS, DEL MANEJO DE CONTENEDORES, DEL EQUIPO Y - DEL MEDIO AMBIENTE. EL PERSONAL DEBERÁ COMPRENDER QUE LA FUENTE MÁS - COMÚN DE CONTAMINACIÓN SON LAS PERSONAS.

A CONTINUACIÓN, EL INSTRUCTOR EXPLICARÁ QUE LOS MICROORGANISMOS NORMALMENTE SON MUY FÁCILES DE MATAR Y QUE LA MAYORÍA DE ELLOS EN UN MEDIO LÍQUIDO SON DESTRUIDOS SI SE MANTIENE UNA TEMPERATURA DE 62°C DURANTE 20 MINUTOS AL CASO DE LOS CUALES EXISTE UN DESCENSO BRUSCO EN LA TEMPERATURA Y QUE A ESTO SE LE LLAMA "PASTEURIZACIÓN".

ESTABLECERÁ QUE LA "ESTERILIZACIÓN QUÍMICA" SE LOGRA USANDO VARIAS SUSTANCIAS QUÍMICAS O MEZCLAS DE ELLAS, COMO ÓXIDO DE ETILENO, FORMAL, FORMAL Y OTROS PRODUCTOS. MENCIONARÁ QUE ALGUNAS VECES SON MUY EFECTIVOS, PERO NO AL 100% Y QUE SÓLO SE UTILIZA ESTE MÉTODO CUANDO OTROS MEDIOS NO SON APLICABLES, POR EJEMPLO EN CANASTILLAS, BANCOS, PAREDES, PISOS, LAVADO DE MANOS, ETC..

EL INSTRUCTOR DIRÁ QUE PARA ALCANZAR EL 100% DE ESTERILIDAD EFECTIVA EN PARTES DE MAQUINARIA, CHAPOLAS, FRASCOS VIALES Y OTROS MATERIALES QUE NO SON CARADOS POR LA HUMEDAD, SE USA UNA "AUTOCLAVE" Y QUE - LOS PRINCIPIOS QUE rigen ESTE TIPO DE ESTERILIZACIÓN SON:

A) VAPOR.- ESTE ES MÁS EFECTIVO QUE LA ESTERILIZACIÓN CON AIRE CALIENTE.

B) VAPOR BAJO PRESIÓN.- ESTE ES MÁS CALIENTE QUE EL VAPOR QUE FLUYE LIBREMENTE O EL AGUA HIRVIENTE.

MENCIONARÁ QUE LA PRESENCIA DE AIRE EN UNA AUTOCLAVE REDUCE LA TEM-



TEMPERATURA DEL VAPOR PRESURIZADO, QUE LA TEMPERATURA MAS ALTA ES MEJOR Y POR TANTO, TODO EL AJRE DEBE SER EXTRAÍDO DE LA AUTOCLAVE ANTES DE COMENZAR LA ESTERILIZACIÓN, YA QUE AUNQUE ESTA NO AFECTA LA PRESIÓN - SI LO HACE SOBRE LA TEMPERATURA. RECALCARÁ QUE LA EFECTIVIDAD DE LA ESTERILIZACIÓN EN AUTOCLAVE DEBE SER JUICADA SÓLO POR LA TEMPERATURA Y AUNQUE ESTE MÉTODO ES PARTICULARMENTE EFECTIVO, NO ES ADECUADO PARA LOS OBJETOS QUE SE DAÑAN CON EL CALOR O CON LA HUMEDAD NI TAMPOCO PARA AQUELLO QUE DEBA PLNMANECER ABSOLUTAMENTE SECO.

A CONTINUACIÓN EL INSTRUCTOR EXPLICARÁ QUE OTRO TIPO DE ESTERILIZACIÓN TAMBIÉN 100% EFECTIVA, SI SE LLEVA A CABO EN FORMA APROPIADA ES LA "ESTERILIZACIÓN POR CALOR SECO", ESTA SE REALIZA EN UN HORNO QUE TRABAJA SOBRE EL PRINCIPIO DEL AJRE CALIENTE A ALTAS TEMPERATURAS.

DIRÁ QUE EL AJRE CALIENTE NO ES TAN EFECTIVO COMO EL VAPOR DE TAL MANERA QUE SU TEMPERATURA DEBE SER MÍNIMO DE 160°C DURANTE DOS HORAS

MENCIONARÁ QUE LA ESTERILIZACIÓN EN HORNO NO PUEDE SER USADA PARA OBJETOS QUE SE DAÑAN CON ALTAS TEMPERATURAS.

FINALMENTE EN ESTA ETAPA SE EXPLICARÁ QUE LA "FILTRACIÓN" ES OTRO MÉTODO DE ESTERILIZACIÓN 100% EFECTIVO CUANDO SE REALIZA ADECUADAMENTE Y QUE SE USA PARA ESTERILIZAR LÍQUIDOS.

DESPUÉS DE DESCRIBIR LOS MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN USADOS Y COMO APLICARLOS A LOS SISTEMAS ESTÉRILES, EL INSTRUCTOR DEBERÁ INTRODUCIR EL CONCEPTO DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA ENTRE EL PERSONAL Y EL PROCESO ASÍ COMO LAS FORMAS DE EVITARLA. EL PRIMER PUNTO A DISCUTIR ES EL PROCEDIMIENTO DE VESTIDOS EN LA ZONA ESTÉRIL, INCLUYENDO UNA DESCRIP-

CIÓN DE LA ROPA REQUERIDA PARA LABRAR EN ELLA. LA TÉCNICA DE VESTIDO PARA PENSAR A LA ZONA ESTÉRIL DEBE SER EXPLICADA ETAPA POR ETAPA COMO SIGUE:

1.- AL ENTRAR EN LOS VESTIDORES, LIMPIARSE LA SUELA DE LOS ZAPATOS EN UN TAPETE IMPREGNADO CON SOLUCIÓN DE CLORURO DE BENZALCOHOL AL 10%.

2.- DESVESTIRSE SIN QUITARSE LA ROPA INTERIOR Y COLOCARSE SANDALIAS COLOCAR LA ROPA DE CALLE EN EL LOCKER DESTINADO PARA ELLO.

3.- DESINFECTARSE LAS MANOS CON SOLUCIÓN DE ALCOHOL ETÍLICO AL 70% QUE SE TENGA EN UN DISPENSADOR.

4.- SIN TRASPASAR LA BANCA METÁLICA QUE DIVIDE EL ÁREA NO ESTÉRIL DE LA ESTÉRIL, TOMAR UN PAQUETE DE ROPA ESTÉRIL Y UN PAQUETE DE GUANTES, COLOCARLOS EN UN EXTREMO DE LA BANCA METÁLICA. ABRILO CUIDADOSAMENTE SIN TOCAR LA ROPA ESTÉRIL.

EL PAQUETE DEBE CONTENER: UN PAR DE BOTAS, OVEROL, CUBREBOCAS Y CAPUCHÓN.

5.- ENJUAGARSE LAS MANOS CON SOLUCIÓN DE ALCOHOL ISOPROPÍLICO AL 70% QUE SE TENGA EN EL DISPENSADOR.

6.- SENTARSE EN LA BANCA CON LA ESPALDA HACIA EL LADO ESTÉRIL DEL VESTIDOR.

7.- CRUZAR UNA PIERNA SOBRE LA OTRA Y PONERSE UNA BOTA ESTÉRIL, MONTÁNDOSE EN LA BANCA, CRUZAR EL PIÉ AL LADO ESTÉRIL DEL VESTIDOR.

8.- MOVER LA OTRA PIERNA A TRAVÉS DEL BANCO, DESPUÉS COLOCARLA POR ENCIMA DEL PIÉ CALZADO EN LA BOTA, SIN TOCAR EL PISO CON EL PIÉ DESCALZO.

9.- PONERSE LA SEGUNDA BOTA Y PARARSE.

10.- COLOCARSE EL CUPREBOGAS.

11.- LAVARSE LAS MANOS, UÑAS Y ANTEBRAZO CON UN JABÓN GERMICIDA, SE  
CARGA APRETANDO CON EL CODO EL BOTÓN DEL SECADOR.

12.- PONERSE EL CAPUCHÓN.

13.- COLOCARSE EL OVEROL Y CERRAPLO.

14.- AJUSTAR LAS BOTAS DE TAL MANERA QUE EL OVEROL QUEBE DENTRO DE  
ELLAS.

15.- PONER LAS ENVOLTURAS DE LAS PREMIAS EN EL LUGAR ASIGNADO PARA  
ESTO.

16.- COGER EL GUANTE CON EL DEDO ÍNDICE Y PULGAR DE LA MANO IZQUIER  
DA POR LA PARTE DOBLADA E INTRODUCIR LOS DEDOS DE LA MANO DERECHA EN  
EL GUANTE; RESBALAR LA MANO HASTA QUE LOS DEDOS HAYAN ENTRADO COMPLETA  
MENTE. NO DESDOBLAR EL PUÑO.

17.- RECOGER EL SEGUNDO GUANTE PESCALANDO LOS CUATRO DEDOS DE LA MA  
NO ENGUANTADA Y SUJETANDO CON EL PULGAR LA PARTE DOBLADA.

OBSERVACIONES: EL GUANTE # 1 DEBERÁ TOMARSE CON EL PULGAR DESEN  
GUANTADO Y EL DEDO ÍNDICE ADENTRO DEL GUANTE.

EL GUANTE # 2 SE DEBERÁ TOMARSE CON LOS CUATRO DEDOS DE LA MANO EN  
GUANTADA ABAJO DEL PUÑO DOBLADO (EL CUAL ES LA PARTE DE AFUERA DE LOS  
GUANTES).

EN NINGUN MOMENTO DEBERA LA MANO DESENGUANTADA TOCAR LA PARTE DE  
AFUERA DE LOS GUANTES.

18.- RESBALAR LA MANO ADENTRO DEL GUANTE Y CUANDO LOS DEDOS ESTÉN  
EN POSICIÓN, DESDOBLAR EL PUÑO CON UN MOVIMIENTO HACIA ARRIBA SOBRE EL  
PUÑO DEL TRAJE.

19.- DESDOLAR EL PUÑO DEL PRIMER GUANTE ARRIBA DEL PUÑO DEL TRAJE.

20.- ENJUAGAR LAS MANOS CUBIERTAS CON SOLUCIÓN DE ALCOHOL AL 70% Y SECARLAS AL AIRE.

21.- EMPUJAR CON EL HOMBRO LA PUERTA DE ENTRADA AL ÁREA ESTÉRIL.

22.- AL ENTRAR A LA SALA GENERAL ENJUAGARSE LAS MANOS CON SOLUCIÓN DE ALCOHOL ETÍLICO AL 70% QUE SE DEBE ENCONTRAR EN UN DISPENSADOR.

EL UNIFORME ESTÉRIL ES ÚTIL PARA UNA SOLA ENTRADA. SI POR ALGUNA RAZÓN SE TUVIERA QUE SALIR Y VOLVER A ENTRAR EN LA ZONA ESTÉRIL, SE DEBERÁ UTILIZAR OTRO UNIFORME ESTÉRIL.

LOS PAQUETES DE ROPA Y GUANTES ESTÉRILES DEBERÁN CONSERVARSE EN UN MUEBLE BAJO PROTECCIÓN DE LUZ ULTRAVIOLETA.

NINGUNA PERSONA PODRÁ ENTRAR AL ÁREA ESTÉRIL SIN CONOCIMIENTO PRECISO DE LO QUE HARÁ DENTRO DE ELLA.

LA INSTRUCCIÓN DEL PERSONAL DEBERÁ INCLUIR UNA DESCRIPCIÓN SOBRE QUE OBJETOS SON PERMITIDOS EN EL ÁREA ESTÉRIL Y CÓMO USARLOS. DEBE QUEDAR CLARO QUE LOS VESTIDOS Y AIR-LOCKS DEBERÁN ESTAR LIMPIOS TODO EL TIEMPO. ESTOS NO DEBERÁN SER ZONAS DE ALMACENAMIENTO PARA: ESCOBAS, CUBERTAS, CEPILLOS, JABONES Y OTROS OBJETOS; TAMPOCO SE DEBERÁN USAR PARA ALMACENAR MATERIAS PRIMAS O MATERIALES EN PROCESO, ENVASES NI MATERIALES DE EMPAQUE.

LA INSTRUCCIÓN DEBERÁ COMPRENDER UNA EXPLICACIÓN DE COMO OPERAR LOS SISTEMAS Y PROCEDIMIENTOS PARA PROTEGER AL PRODUCTO, FINALMENTE EL PERSONAL DEBERÁ CONOCER LOS DIFERENTES PRODUCTOS QUE SE FABRICAN, ASÍ COMO IDENTIFICAR SUS CODIFICACIONES.

### III.- PROCEDIMIENTOS DE PRONOSTIO

A.- ESTERILIZACIÓN POR VÍA HÚMEDA

LOS CONCEPTOS DE ESTERILIDAD Y DE ESTERILIZACIÓN SON DE SUMA IMPORTANCIA EN DIVERSOS CAMPOS DE APLICACIÓN. EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA TIENEN ESPECIAL INTERÉS PRINCIPALMENTE EN LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INJECTABLES.

EL TÉRMINO DE ESTERILIZACIÓN SE DEFINE EN GENERAL COMO "EL PROCESO POR EL CUAL SE ELIMINA TODA FORMA DE VIDA" - (19)

EN UN PRODUCTO ESTÉRIL DEBE GARANTIZARSE POR LO TANTO LA AUSENCIA - TOTAL DE ORGANISMOS VIABLES INDEPENDIENTEMENTE DE LA NATURALEZA DE ESTOS, O DEL MÉTODO POR EL CUAL SE HAYA LLEVADO A CABO EL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN.

CADA QUE LA ESTERILIZACIÓN CONSTITUYE UNA PRÁCTICA RUTINARIA EN LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS ESTÉRILES, ES INDISPENSABLE QUE ESTE PROCESO SEA LLEVADO A CABO POR PERSONAL BIEN ENTRENADO, CONOCEDOR DE LOS PRINCIPIOS BÁSICOS QUE LA SUSTENTAN Y QUE ADÉMÁS PUEDA CONTROLAR Y COMPROBAR LA EFECTIVIDAD DE LA MISMA.

DEBIDO A QUE EXISTEN DIVERGENCIAS, ESPECIALMENTE EN CUANTO A LOS MÉTODOS DE CONTROL QUE DEBEN SEGUIRSE PARA COMPROBAR LA EFECTIVIDAD DE UNA ESTERILIZACIÓN, ES IMPORTANTE CONSIDERAR ALGUNOS ASPECTOS QUE PERMITAN REFLEXIONAR SOBRE LA TRASCENDENCIA DE REALIZAR ADECUADAMENTE ESTE PROCESO.

AUNQUE EXISTEN DIFERENTES FORMAS DE ESTERILIZACIÓN BASADAS YA SEA - EN MEDIOS FÍSICOS (CALOR POR VÍA SECA O HÚMEDA, RADIACIONES IONIZANTES FILTRACIÓN) O EN TRATAMIENTOS CON AGENTES QUÍMICOS (FENÓLES, ÓXIDO DE ETILENO, ETC.) PUEDE CONSIDERARSE QUE TODA MATERIA VIVA MUERE AL APLI-

-CARLE CALOR SI ESTE ES LO SUFICIENTEMENTE ELEVADO Y SU ACCIÓN SE MANTIENE DURANTE EL TIEMPO NECESARIO.

LOS MICROORGANISMOS SEAN BACTERIAS, HONGOS O LEVADURAS SE CARACTERIZAN POR SU MAYOR O MENOR SENSIBILIDAD FRENTE AL CALOR. EL EFECTO LETAL DE LA TEMPERATURA SE DEBE A LA DENATURALIZACIÓN DE LAS PROTEÍNAS. DADA LA GRAN VARIEDAD Y DIFERENCIAS GENÉTICAS DE LOS DISTINTOS MICROORGANISMOS, EXISTE UNA GAMA MUY AMPLIA DE CATEGORÍAS EN CUANTO AL GRADO DE RESISTENCIA AL CALOR.

DE LOS MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN, EL MÁS UTILIZADO ES EL QUE SE REALIZA MEDIANTE CALOR HÚMEDO BAJO PRESIÓN. EN ESTE MÉTODO, LA VELOCIDAD DE MUERTE TÉRMICA DE LOS MICROORGANISMOS NO ES NECESARIAMENTE LINEAL Y DEPENDE NO SÓLO DE LA TERMORESISTENCIA INDIVIDUAL SINO TAMBIÉN DE - - OTROS FACTORES IMPORTANTES COMO SON: pH, TENSIÓN DE O<sub>2</sub>, CONTENIDO INTRACELULAR DE AGUA, EDADE FISIOLÓGICA DE LA CÉLULA (ESPORAS O FORMAS VEGETATIVAS), PRESENCIA DE ADITIVOS O CONSERVADORES, NÚMERO DE LOS MICROBOS, ETC.. (19)

FRECUENTE Y ERRÓNEAMENTE SE CONSIDERA QUE LA ESTERILIZACIÓN POR CALOR HÚMEDO BAJO PRESIÓN ES UN PROCEDIMIENTO QUE PUEDE EFECTUARSE DE UNA MANERA GENERAL PARA TODO TIPO DE PRODUCTOS QUE NO SEAN ALTERADOS POR EL CALOR SIN CONSIDERAR LA INFLUENCIA QUE PUEDEN TENER TODOS Y CADA UNO DE LOS FACTORES INDICADOS ANTERIORMENTE EN RELACIÓN CON EL MATERIAL QUE SE DEBEA ESTERILIZAR.

LA TEMPERATURA Y TIEMPO DE ESTERILIZACIÓN DEPENDEN DE LA NATURALEZA DEL PRODUCTO, DEL RECIPIENTE EN DONDE ESTÁ CONTENIDO, PESO DEL MISMO, VOLUMEN, ETC.. PARA ESTERILIZAR UN MEDIO DE CULTIVO CONTENIDO EN UN TUBO DE ENBAYO SE REQUERIRÁN DE 10 A 15 MINUTOS A 121°C BAJO PRE-

-SIÓN, MIENTRAS QUE SI EL MISMO MEDIO SE ESTERILIZA EN UNA BOTELLA DE 70 LITROS SE REQUERIRÍA 60 MINUTOS O MÁS A LA MISMA TEMPERATURA.

LA ESTERILIZACIÓN CON VAPOR HÚMEDO BAJO PRESIÓN SE EFECTÚA GENERALMENTE EN AUTOCLAVES EN LAS CUALES SE ASEGURE LA PRODUCCIÓN DE VAPOR SATURADO BAJO UNA PRESIÓN POR LO MENOS DE 15 LIBRAS DURANTE 15 MINUTOS A 121°C, A PARTIR DEL MOMENTO EN QUE LA TEMPERATURA SE HA ESTABILIZADO.

CUANDO LA ESTERILIZACIÓN ES REALIZADA POR PERSONAL QUE NO TIENE LOS CONOCIMIENTOS BÁSICOS DE ESTE PROCESO ES FRECUENTE QUE SE TRATE DE ASEGURAR QUE LA OPERACIÓN SEA CORRECTA PROLONGANDO EL TIEMPO DE CALENTAMIENTO.

EL CALOR EXCESIVO SEGURAMENTE CAUSA LA MUERTE DE POSIBLES ORGANISMOS VIVOS CONTAMINANTES, PERO TAMBIÉN PUEDE DEGRADAR DE DIVERSAS MANERAS LA CALIDAD DEL PRODUCTO.

EN OTRAS OCASIONES CON LA INTENCIÓN DE NO DAÑAR LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO QUE SE DESEA ESTERILIZAR SE SELECCIONAN ARBITRARIAMENTE TANTO LA TEMPERATURA COMO EL TIEMPO DE CALENTAMIENTO EMPLEANDO CONDICIONES QUE TAL VEZ PARA OTROS PRODUCTOS HAN DEMOSTRADO SER SATISFACTORIAS, PERO QUE DEFINITIVAMENTE NO SE SABE SI SON LAS INDICADAS PARA OTRO CASO EN ESPECIAL.

SE DEBE TOMAR EN CUENTA QUE EN LA ESTERILIZACIÓN POR ESTE MÉTODO, LAS FORMAS VEGETATIVAS NECESITAN MENOR TEMPERATURA QUE LAS ESPORAS PARA SER DESTRUIDAS.

SE DEBE CONSIDERAR QUE MUCHAS SUSTANCIAS INMISCIBLES CON EL AGUA COMO LOS ACEITES Y GRASAS NO PERMITEN LA DIFUSIÓN DEL CALOR Y POR TANTO NO SE PUEDEN ESTERILIZAR POR ESTA VÍA.

EN TODO CASO PARA CADA PROCESO EN PARTICULAR DEBEN DEFINIRSE LAS CON



-DICIONES DE ESTERILIZACIÓN EN FUNCIÓN DEL MATERIAL A ESTERILIZAR EN -  
BASE A ESTUDIOS EXPERIMENTALES CONFIABLES.

TAMBIÉN SE DEDUCE DE LO ANTERIOR QUE LO MEJOR PARA GARANTIZAR LA -  
EFECTIVIDAD DE LA ESTERILIZACIÓN ES CONTROLARLA DURANTE EL PROCESO MIS-  
MO. EN ESTE SENTIDO SE DEBEN CONSIDERAR ALGUNOS INCONVENIENTES EN EL -  
USO DE LAS AUTOCLAVES QUE EN FORMA GENERAL SE PUEDEN SINTEZIZAR EN LO -  
SIGUIENTE:

- EN OCASIONES LOS REGISTROS DE TEMPERATURA NO SON CAPACES DE DETEC-  
TAR VARIACIONES DE TEMPERATURA DENTRO DE LA MISMA AUTOCLAVE, YA QUE -  
LOS TERMOPARES SE SITUAN EN EL SITIO DE DESCARGA DEL VAPOR Y NO PUEDEN  
REGISTRAR LA TEMPERATURA ALCANZADA EN TODAS LAS ZONAS DE LA CÁMARA DE -  
ESTERILIZACIÓN.

- SOBRECALENTAMIENTOS INNECESARIOS EN LAS AUTOCLAVES QUE REQUIEREN -  
DE UN CICLO PREVIO DE VACÍO. NO SE DEBE OLVIDAR QUE CUALQUIER ZONA DE  
AIRE RESIDUAL ORIGINADA POR NO HABER DESALOJADO CORRECTAMENTE EL AIRE -  
O POR LA FORMA DE CARGAR EL AUTOCLAVE IMPLICA LA PRESENCIA DE BOLSAS -  
DE AIRE QUE DIFICULTAN LA DISTRIBUCIÓN UNIFORME DEL VAPOR.

EN EL CONTROL DE LA ESTERILIZACIÓN SE ENCUENTRA MUY DIFUNDIDO EL -  
USO DE CINTAS REACTIVAS CON UN INDICADOR DE TEMPERATURA, EN LAS QUE -  
UNA VEZ ALCANZADA LA TEMPERATURA MÍNIMA CARACTERÍSTICA DEL INDICADOR,  
SE PRODUCE EL VIRI, SIN TOMAR EN CUENTA SI POSTERIORMENTE EL CALENTA-  
MIENTO SE HA MANTENIDO UNIFORME.

DADOS LOS PRINCIPALES INCONVENIENTES PARA CONTROLAR EL PROCESO DE -  
ESTERILIZACIÓN POR VÍA HÚMEDA, LAS ALTERNATIVAS QUE EXISTEN ACTUALMEN-  
TE CONSISTEN EN EMPLEAR UN PRODUCTO QUE SEA LO MÁS SIMILAR POSIBLE A -  
LOS COMPUESTOS QUE SE VAN A ESTERILIZAR O REGISTRAR LA TEMPERATURA DE -

ESTERILIZACIÓN USANDO TERMOCLEMENTOS CONTENIDOS EN RECIPIENTES HERMÉTICAMENTE CERRADOS.

EN EL PRIMER CASO LA FORMA MÁS DIRECTA Y POSITIVA DE CONTROL ES CON EL USO DE INDICADORES BIOLÓGICOS.

YA LA USP XVIII RECOMIENDA EL EMPLEO DE BIOINDICADORES PARA EL CONTROL DE PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

EN ESTE SENTIDO SE HAN ESTUDIADO DIVERSOS MICROORGANISMOS Y SE HA ENCONTRADO QUE LAS ESPORAS DEL *BACILLUS STEAROTHERMOPHILUS* TIENEN MUCHOS ATRIBUTOS COMO INDICADORES BIOLÓGICOS, TIENEN ALTA RESISTENCIA - YA QUE SÓLO MUEREN DESPUÉS DE UN CALENTAMIENTO A 121°C, 15 LIBRAS DE PRESIÓN POR PULGADA CUADRADA DURANTE 15 MINUTOS POR LO MENOS, A TEMPERATURAS MENORES O TIEMPOS INFERIORES LAS ESPORAS SOBREVIVEN, ADEMÁS SON RELATIVAMENTE FÁCILES DE CULTIVAR Y GENERALMENTE NO SON PATÓGENOS

SIN EMBARGO BROWN ENCONTRÓ QUE DICHAS ESPORAS SON SENSIBLES A DIVERSOS FACTORES AMBIENTALES Y QUE UN BAJO PORCENTAJE DE ELLAS GERMINAN CUANDO ERAN CALENTADAS EN BUFFER DE FOSFATO M/10 Y DESPUÉS CALENTADAS EN AGUA DESTILADA. POR OTRA PARTE BUNLMAN, GAY Y SCHILLER ENCONTRARON QUE ESPORAS DE *B. STEAROTHERMOPHILUS* SUSPENDIDAS EN SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA TUVIERON UNA RESISTENCIA APROPIABLE AL CALOR CUANDO FUERON SUSPENDIDAS EN AGUA DESTILADA. (20)

CON LO MENCIONADO ANTERIORMENTE DE DEBE CONSIDERAR QUE EL EMPLEO DE BIOINDICADORES DEBE VERSE COMO UNA AYUDA PARA EL CONTROL DE LA ESTERILIZACIÓN, YA QUE PUEDE TRATARSE DE PREPARADOS BIOLÓGICOS DE CARÁCTERÍSTICAS SIMILARES A LAS DE LOS MICROORGANISMOS CONTAMINANTES, ASÍ COMO POR POSEER UN NÚMERO CONOCIDO DE ELLOS Y EN CONCENTRACIÓN MUY SUPERIOR A LA QUE SE ENCONTRARÍA COMO CONTAMINANTES PERMITEN PREDECIR CON

UN GRAN MARGEN DE SEGURIDAD AUNQUE NO DE MANERA ABSOLUTA, SI DESPUÉS - DE HABER SIDO SOMETIDO A UN PROCESO DE ESTERILIZACIÓN, EL PRODUCTO HA SIDO ESTERILIZADO CORRECTAMENTE.

LA SEGUNDA ALTERNATIVA EN EL CONTROL DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN ES EL EMPLEO DE TERMOPARES CONOCIDOS COMO DE "ABUJA" . ESTOS TERMOPARES SE COLOCAN DIRECTAMENTE EN EL INTERIOR DEL PRODUCTO A ESTERILIZAR Y CON ESTO ELIMINAN MUCHOS DE LOS INCONVENIENTES EN CUANTO A LA MEDICIÓN DE LA TEMPERATURA, PUES AL ESTAR EN EL INTERIOR DEL RECIPIENTE QUE ESTÁ HERMÉTICAMENTE CERRADO LA DETECCIÓN DE LA TEMPERATURA ES ÚNICAMENTE LA DEL INTERIOR DEL RECIPIENTE, CON LO QUE EL CONTROL SOBRE EL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN ES MUY EFECTIVO. (21)

LOS REQUERIMIENTOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN EL CASO DEL USO DE AUTOCLAVES PARA ESTERILIZACIONES POR VÍA HÚMEDA DEBEN CONTEMPLAR LA EXISTENCIA DE PROCEDIMIENTOS ESCRITOS EN DONDE SE CONSIDERE LO SIGUIENTE:

- a) PROCESO DE VALIDACIÓN DE EFICIENCIA DEL AUTOCLAVE
- b) INSTRUCCIONES DE OPERACIÓN DURANTE LA ESTERILIZACIÓN

LOS PROCEDIMIENTOS DE VALIDACIÓN DE EFICIENCIA DEL AUTOCLAVE DEBEN EFECTUARSE DIARIAMENTE CUANDO SE VAYA A COMENZAR A TRABAJAR.

EL MATERIAL A EMPLEAR PARA LA VALIDACIÓN DE EFICIENCIA SE DETERMINA MÁS DE ACUERDO A LA POLÍTICA DE LA EMPRESA, SIN OMBARRO UNA RECOMENDACIÓN EN BASE A LO MENCIONADO CON ANTERIORIDAD SE REFIERE A QUE EL USO DE TERMOPARES DE "ABUJA" Y DE AMPOLLETAS DE BIOMONITORES PROPORCIONAN UN MARGEN DE SEGURIDAD MÁS AMPLIO QUE EL EMPLEO DE CINTAS REACTIVAS O DE TERMOPARES SIMPLES.

Por otra parte, los procedimientos escritos de instrucciones de Operación durante la esterilización deberán tener las siguientes anotaciones así:

- a) Nombre de la persona que va a efectuar la operación
- b) Fecha
- c) Nombre del producto o material a esterilizar
- d) Número de lote o esterilización
- e) Cantidad a esterilizar
- f) Número de carga
- g) Parámetros iniciales de operación (temperatura, presión)
- h) Hora de arranque
- i) Hora en la cual se llega a la temperatura deseada
- j) Hora en la cual se termina el ciclo de operación
- k) Hora en la cual se termina la operación
- l) Hora en la cual se saca el material o producto de la autoclave.
- m) Parámetros obtenidos.
- n) Nombre de la persona que verifica la operación.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que el uso de hornos para esterilizaciones por calor seco también requiere una validación de eficiencia para lo cual deberán existir procedimientos escritos en donde se establezca la manera de hacerla.

La validación de termopares y equipo graficador de autoclaves y hornos por calor seco se realiza con el empleo de un termopar patrón que registra en un valor determinado de la escala del equipo graficador de

( 33 )

TEMPERATURA CUANDO SE SUMERJA EN UN BAÑO DE GLICERINA CALIENTE EN DON-  
DE SE CHEQUE LA TEMPERATURA CON UN TERMOMETRO DE MERCURIO EN VIDRIO -  
ASTM. LA VALIDACIÓN SE COMPLETA CON LA INTRODUCCIÓN EN EL BAÑO DE GLI-  
CERINA DE LOS TERMOPARES A VERIFICAR EN FORMA INDIVIDUAL Y DESPUÉS CO-  
LECTIVAMENTE. LA TEMPERATURA INDICADA EN EL TERMOMETRO ASTM DEBEÑ -  
CORRESPONDER A LA INDICADA EN LA GRÁFICA DEL EQUIPO CALIFICADOR.

**B.- OBTENCIÓN DE AGUA ESTÉRIL PARA MANUFACTURA DE LIQUIDOS**

**INYECTABLES**

UNO DE LOS CUIDADOS MÁS IMPORTANTES QUE DEBE TENERSE EN CUENTA DURANTE LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INYECTABLES ES EL DE PRESERVARLOS DE LA PRESENCIA DE BACTERIOS, POR LO CUAL EL AGUA QUE SE UTILICE COMO VEHICULO DEBERÁ AJUSTARSE A LAS ESPECIFICACIONES QUE PARA TAL EFECTO MARCA LA FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS.

EL MÉTODO GENERAL CONSISTE EN DE O TRIDESTILAR AGUA PREVIAMENTE DEIONIZADA EN UNA DOBLE COLUMNA DE INTERCAMBIO IÓNICO.

DEBERÁN EXISTIR PROCEDIMIENTOS ESCRITOS QUE DESCRIBAN LA OBTENCIÓN DE AGUA DEIONIZADA, BIDENTILADA O TRIDENTILADA PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INYECTABLES QUE CONSIEREN LO SIGUIENTE:

**a) EQUIPO A UTILIZAR**

- 1.- COLUMNA DE INTERCAMBIO IÓNICO
- 2.- BOMBAS SANITARIAS
- 3.- BI Y/O TRIDENTILADORES Y SU CAPACIDAD
- 4.- CARACTERÍSTICAS DE LOS FILTROS DE VENTOS BACTERIOLOGICOS
- 5.- TERMOMETROS Y MANÓMETROS
- 6.- CAPACIDAD DE LOS TANQUES DE ALMACENAMIENTO

**b) LIMPIEZA DEL EQUIPO**

**c) PROCESO A SEGUIR**

- 1.- FECHA Y HORA EN QUE SE INICIA LA OPERACIÓN
- 2.- CONDICIONES DE LOS PROCESOS DE INTERCAMBIO IÓNICO Y DESTILACIÓN (BI O TRIDENTILACIÓN).
- 3.- FECHA Y HORA DEL TÉRMINO DE LA OPERACIÓN
- 4.- TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DEL AGUA OBTENIDA PARA CONSIDERARLA ADECUADA PARA LA FABRICACIÓN DE GRANULES.

**C.- ANÁLISIS, APROBACION Y USO DEL AGUA ESTERIL PARA**  
**INYECCION**

a) MÉTODO A SEGUIR PARA EL MUESTREO DEL AGUA OBTENIDA CON EL OBJETO DE PRACTICARLE LOS ANÁLISIS:

- 1.- BACTERIOLÓGICO
- 2.- DE PIÑOSCOS
- 3.- DE RESISTENCIA ELÉCTRICA

b) MÉTODO PARA EFECTUAR LA PRUEBA DE PIÑOSCOS E INTERPRETACIÓN DE LA MISMA. (22)

c) REGISTROS DESTINADOS A LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL AGUA OBTENIDA CON RESPECTO A LAS PRUEBAS DE:

- 1.- BACTERIOLOGÍA
- 2.- DE PIÑOSCOS
- 3.- DE RESISTENCIA ELÉCTRICA

d) REGISTROS DE APROBACIÓN DEL AGUA QUE HAYA SIDO ENCONTRADA SATISFACTORIA CON RESPECTO A LOS ANÁLISIS MENCIONADOS, EN DONDE SE HARÁN LAS SIGUIENTES ANOTACIONES:

- 1.- NÚMERO DE APROBACIÓN DEL LOTE DE AGUA ESTÉRIL
- 2.- NOMBRE DEL PRODUCTO EN EL CUAL SE USARÁ, ASÍ COMO SU NÚMERO DE CONTROL.
- 3.- VOLUMEN A UTILIZAR

e) DESTINO DEL AGUA QUE NO HAYA SIDO ENCONTRADA SATISFACTORIA CON RESPECTO A LO MENCIONADO EN EL ÍTEM (c).

0.- MANUFACTURA DE GRANELES

DURANTE LA MANUFACTURA DE GRANELES SE DEBERÁ EVITAR CON PARTICULAR ATENCIÓN LA PRESENCIA DE MATERIA PARTICULADA EXTRAÑA DURANTE LAS ETAPAS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE GRANELES. ESTAS PRECAUCIONES SE PUEDEN CONDENSAR EN LO SIGUIENTES:

a) ANTES DE COMENZAR LA FABRICACIÓN, VERIFICAR QUE TODAS LAS PAREDES Y PISOS DEL CUARTO DE MANUFACTURA, ASÍ COMO PUERTAS Y VENTANAS ESTÉN LIMPIOS.

b) MANTENER LAS PUERTAS DEL CUARTO DE MANUFACTURA CERRADAS.

c) EL EQUIPO DE MANUFACTURA, TANQUES, AGITADORES, BOMBAS Y UTENSILIOS MENORES QUE INTERVIENAN EN LA MANUFACTURA DEL PRODUCTO TENDRÁN QUE ESTAR LIMPIOS, DESINFECTADOS E IDENTIFICADOS.

d) EL OPERADOR DEBERÁ TENER TOTALMENTE CUBIERTO EL CABELLO, USAR ROPA LIMPIA HECHA DE UN MATERIAL QUE NO DESPRENDA PELUSAS, ASÍ COMO GANTES Y CUBREODOSAS.

e) TODO EL EQUIPO DE MANUFACTURA, TANQUES, AGITADORES Y UTENSILIOS MENORES QUE INTERVIENAN EN LA MANUFACTURA DEL PRODUCTO, TENDRÁN QUE SER ENJUAGADOS CON AGUA PARA INYECCIÓN ANTES DE COMENZAR EL PROCESO.

f) SE DEBERÁ VERIFICAR QUE LAS MATERIAS PRIMAS QUE SE RECIBAN DEL ALMACÉN DE MATERIA PRIMA, SEAN LAS CORRECTAS Y COINCIDAN CON LAS CANTIDADES ESPECIFICADAS EN LA FÓRMULA DE MANUFACTURA.

g) SE TENDRÁ QUE SEGUIR AL PIE DE LA LETRA LA TÉCNICA DE MANUFACTURA Y EN CADA PASO SE LLEVARÁ UN REGISTRO ESCRITO DE CADA OPERACIÓN INDICANDO EL NOMBRE DEL OPERADOR QUE LA EFECTUÓ ASÍ COMO SU FIRMA, TAMBIÉN TENDRÁ EL NOMBRE Y LA FIRMA DEL SUPERVISOR ENCARGADO DE VERIFI-



-CAR LA OPERACIÓN.

H) CUANDO EL PRODUCTO A MANUFACTURAR SEA SENSIBLE A LA OXIDACIÓN SE UTILIZARÁ PARA SU FABRICACIÓN Y ALMACENAMIENTO TANQUES VIOPIRADOS Y DURANTE TODO EL PROCESO DE MANUFACTURA SE OMBECARÁ NITRÓGENO AL GRANEL.

I) UNA VEZ QUE SE HA TERMINADO LA FABRICACIÓN DEL GRANEL SE SOLICITARÁ UN MUESTRO AL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD PARA ANÁLISIS.

J) EN CASO DE SER NECESARIO, SE HARÁN LOS AJUSTES NECESARIOS A LAS CONCENTRACIONES DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y/O EXCIPIENTES PARA QUE ESTÉN DENTRO DE LAS ESPECIFICACIONES PREVIAMENTE ESTABLECIDAS.

K) UNA VEZ QUE EL GRANEL SEA APROBADO SE DEBE FILTRAR.

#### E.- FILTRACION DE GRANELES

LA PRODUCCIÓN ADECUADA DE MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN PARENTERAL ESTÁ SUJETA A LOS REQUERIMIENTOS MÁS EXIGENTES E INCLUYE UNA FILTRACIÓN PARA LA ELIMINACIÓN DE PARTÍCULAS FINAS Y MICROORGANISMOS.

LA FILTRACIÓN ESTERILIZANTE DE SUSTANCIAS TERMOINESTABLES COMO SOLUCIONES DE ANTIBIÓTICOS, VITAMINAS, SUEROS, PREPARACIONES PROTEICAS Y VACUNAS VIRALES DEBE LLEVARSE A CABO EN SISTEMAS DE FILTRACIÓN ADECUADOS, CONFORME A LOS REQUERIMIENTOS DE LA TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. DE ACUERDO A ESTA ORIENTACIÓN SE USAN MEMBRANAS DE POMO FILTRANTE QUE PERMITEN LA SEPARACIÓN DE PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN DE LOS LÍQUIDOS. LA CONFIANZA EN EL EMPLEO DE ESTAS MEMBRANAS SE BASA EN LA EXTENSA EXPERIENCIA DE SU USO EN PRÁCTICAS DE PURIFICACIÓN. SIN EMBARGO, ES NECES-

-BAPIO DEFINIR ESTA PROPIEDAD DE LA MEMBRANA EN TÉRMINOS DEL TAMAÑO DEL PORO QUE DEBE SER DE 0,22 MICRAS.

EL PROCESO DE FILTRACIÓN INVOLUEVA DEPENDENCIAS COMPLEJAS ENTRE LOS MATERIALES A SER FILTRADOS Y EL FILTRO. LA RELACIÓN ENTRE EL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS A SER SEPARADAS Y EL TAMAÑO DE LOS POROS DEL FILTRO DEBE CONSIDERAR FENÓMENOS TALES COMO POROS OBSTRUÍDOS, FORMACIÓN DE CARGAS SOBRE EL FILTRO, LA VELOCIDAD DE LA FILTRACIÓN Y LA EXTENSIÓN DEL ÁREA DEL FILTRO QUE PARTICIPA EN ELLA.

EXISTEN EN EL COMERCIO FILTROS DE MEMBRANA FABRICADOS CON DIVERSOS MATERIALES, ENTRE ELLOS LOS MAS USADOS SON: ACETATO DE CELULOSA, NITRATO DE CELULOSA, CELULOSA REGENERADA, POLIAMIDA Y CLORURO DE POLIVINILO, ASÍ COMO VARIANTES DE LOS MISMOS, DE TAL MANERA QUE PARA DECIDIR SOBRE EL TIPO DE MEMBRANA A ESCOGER SE DEBERÁN HACER PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE LA MISMA FRENTE AL SISTEMA A FILTRAR PARA EVITAR LAS INTERFERENCIAS INDISCUTIBLES SISTEMA-FILTRO YA MENCIONADAS. (23)

POR OTRA PARTE ES CONVENIENTE PREVENIR UNA POSIBLE OBSTRUCCIÓN ASPIRADA DEL FILTRO DE MEMBRANA PARA LO CUAL ES RECOMENDABLE PROCEDER A UNA PRECLARIFICACIÓN DEL MEDIO A FILTRAR CON EL USO DE UN PREFILTRO, DE TAL FORMA QUE ESTE SE PUEDE COLOCAR DIRECTAMENTE SOBRE EL FILTRO DE MEMBRANA O SE PUEDE INSTALAR UN APARATO ESPECIAL DELANTE DEL FILTRO DE MEMBRANA, DICHO PREFILTRO PUEDE SER DE FIBRA DE VIDRIO.

DESDE LA PERSPECTIVA DEL PROCESO HAY DOS ASPECTOS IMPORTANTES A CONSIDERAR Y SON LOS SIGUIENTES:

- ARMAR EL ADECUADO DEL EQUIPO DE FILTRACIÓN
- PRUEBA DE BURBUJA A LA MEMBRANA DE FILTRACIÓN

EXISTEN EN EL COMERCIO BÁSICAMENTE DOS TIPOS DE EQUIPO DE FILTRACIÓN PORTAFILTROS Y CARTUCHOS.

EL DE TIPO PORTAFILTROS ES EL MÁS USADO Y ES DEL CUAL A CONTINUACIÓN SE DESCRIBE LA FORMA CORRECTA DE SU ARMADO. (VER DIAGRAMA 1)

ARMADO DEL EQUIPO DE FILTRACION TIPO  
PORTAFILTROS

EL ARMADO DEBERÁ EFECTUARSE ANTES DE PROSEGUIR A LA FILTRACIÓN Y UNA VEZ EFECTUADO EL EQUIPO SE TENDRÁ QUE SOMETER A UN CICLO DE ESTERILIZACIÓN POR VÍA HÚMEDA.

1.- COLOCAR EL EMPAQUE DE TEPÓN DEL PLATO SUPERIOR FIRMEMENTE EN SU LUGAR Y EL EMPAQUE DE SOPORTE DE LA MALLA EN EL PLATO INFERIOR.

2.- PONER CINTA DE TEPÓN A LA CUERDA DE LA VÁLVULA DE VENTEO DEL PLATO SUPERIOR Y ADAPTARLA. NO SE DEBERÁ USAR NINGÚN OTRO TIPO DE CINTA QUE NO SEA TEPÓN.

3.- COLOCAR LA REJILLA DE DRENAJE Y SOBRE ESTA LA MALLA DE TEPÓN QUE SOPORTA LA MEMBRANA EN EL PLATO INFERIOR.

4.- COLOCAR LA MEMBRANA DE LA MANERA SIGUIENTE:

a) SACAR LA MEMBRANA CON SUS PAPELES PROTECTORES.

b) SIN QUITAR LOS DISCOS DE PAPEL, MANEJARLOS DE TAL FORMA QUE LA MEMBRANA SOBREPASEA APROXIMADAMENTE 2 CM.

c) COLOCAR LA MEMBRANA CON SUS PAPELES PROTECTORES SOBRE LA MALLA DE TEPÓN, PROCURANDO QUE QUEDE CENTRADA.

D) CUANDO LA MEMBRANA QUEDE CENTRADA, SUJETAR LA PARTE EXPUESTA CON EL DISCO Y JALANDO AL MISMO TIEMPO LOS DOS PAPELES PROTECTORES DEJAR - LA MEMBRANA SOBRE LA MALLA. RECENTRARLA SI ES NECESARIO.

5.- COLOCAR UN PREFILTRO SOBREPUESTO A LA MEMBRANA.

6.- COLOCAR EL PLATO SUPERIOR EN SU POSICIÓN Y APRETAR LAS LLAVES - CON LA MANO. EL CERRADO SERÁ MAS UNIFORME SI SE APRIETAN LAS LLAVES - DIAMETRALMENTE OPUESTAS SUCESIVA Y GRADUALMENTE. SE DEBERÁ USAR ÚNICAMENTE LA LLAVE ESPECIAL PARA EL CIERRE FINAL.

7.- CONECTAR LAS MANGUERAS AL FILTRO, ASEGURANDOLAS A LA ENTRADA Y SALIDA DEL FILTRO CON ARPAZADERAS METÁLICAS. ENVOLVER LOS EXTREMOS DE LAS MANGUERAS CON UNA ENVOLTURA DOBLE DE PAPEL COMO ASEGURANDOLAS CON HILO DE NYLON.

8.- NO DOBLAR LAS MANGUERAS NI APRETAR FIRMEMENTE LA VÁLVULA DE VENTEO, PARA QUE CUANDO EL EQUIPO SE SOMETE AL CICLO DE ESTERILIZACIÓN - POR VÍA HÚMEDA, EL CALOR HÚMEDO LLEGUE AL INTERIOR DEL PORTAFILTROS Y LA ESTERILIZACIÓN SEA EFECTIVA.

(61)

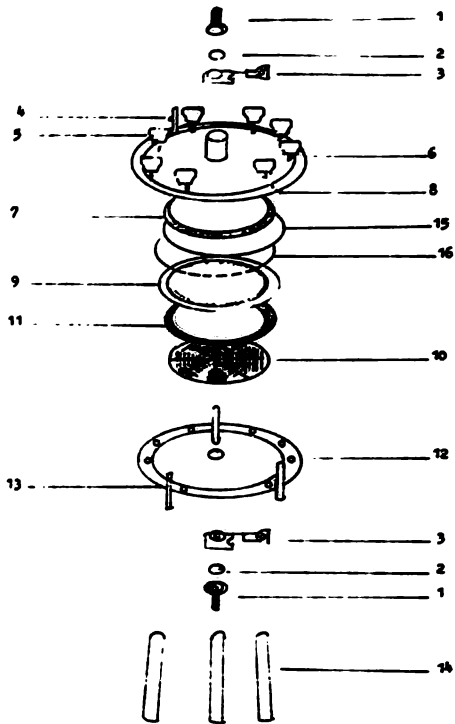


DIAGRAM 1

- 1.- ADAPTADOR
- 2.- EMPAQUE
- 3.- ARMAZADERA
- 4.- VÁLVULA DE VENTEO
- 5.- PERNO PARA CERRAR
- 6.- PLATO SUPERIOR
- 7.- EMPAQUE
- 8.- ENTRADA DEL PERNO PARA CERRAR
- 9.- SOPORTE
- 10.- REJILLA DE BOMBEO
- 11.- EMPAQUE
- 12.- PLATO INFERIOR
- 13.- ADITAMENTOS DE ALINEAMIENTO
- 14.- PATA DEL PORTAFILTRO
- 15.- PREFILTRO
- 16.- MEMBRANA DE 0.22 MICRONS

PRUEBA DE BURBUJA A LA MEMBRANA DE  
FILTRACION

LA APLICACIÓN DE LA PRUEBA DE BURBUJA CONSISTE EN DETERMINAR LA INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA Y MOSTRAR SI SE ENCUENTRA ROYA ANTES Y DURANTE EL PROCESO DE FILTRACIÓN, SI ESTE ES EL CASO NO SE CONSIDERARÁ ESTÉRIL AL LÍQUIDO QUE HAYA SIDO FILTRADO A TRAVÉS DE ELLA.

A CONTINUACIÓN SE MENCIONA LA FORMA DE EFECTUAR LA PRUEBA.

I.- EQUIPO

- 1.- CONTENEDOR DEL LÍQUIDO A FILTRAR, CON UNA LÍNEA INTEGRADA DE - PRESURIZACIÓN.
- 2.- EQUIPO DE FILTRACIÓN TIPO PORTAFILTROS.
- 3.- MEMBRANA DE 0.22 MICRAS.
- 4.- EQUIPO PARA PRUEBA DE BURBUJA FORMADO POR:
  - TANQUE DE NITRÓGENO
  - VÁLVULA DE PASE 1 DE NITRÓGENO
  - FILTRO BACTERIOLÓGICO
  - MANÓMETRO DE 0 A 2 KG.
  - VÁLVULA DE PASE 2 DE NITRÓGENO
  - VÁLVULA DE PASE DEL LÍQUIDO A FILTRAR
- 5.- CARRAPÓN PYREX DE RECEPCIÓN DEL LÍQUIDO FILTRADO
- 6.- MANGUERA DE TUBÓN ESTÉRILES.

II.- PROCESO

- 1.- SE ARMA Y ESTERILIZA EL EQUIPO DE FILTRACIÓN (POR VÍA HÚMEDA) -

SE DESINFECTA CON UNA SOLUCIÓN ADECUADA AL EQUIPO PARA PRUEBA DE BOMBEEO.

2.- TODO EL EQUIPO NECESARIO PARA LA PRUEBA SE ARMA DE ACUERDO CON LO ESQUEMATIZADO EN EL DIAGRAMA 11.

3.- ANTES DE COMENZAR LA PRUEBA SE VERIFICARÁ QUE TODAS LAS CONEXIONES ESTÉN HERMÉTICAMENTE CERRADAS.

4.- CHECAR QUE ESTÉN CERRADAS LAS VÁLVULAS DE PASO 1 Y 2 DE NITRÓGENO ASÍ COMO LA VÁLVULA DE PASO DEL LÍQUIDO A FILTRAR.

5.- PRESURIZAR EL CONTENEDOR DEL LÍQUIDO A FILTRAR PARA PERMITIR EL PASO DEL LÍQUIDO A TRAVÉS DEL PORTAFILTROS PARA LO CUAL SE ABRE LA VÁLVULA DE PASO CORRESPONDIENTE HASTA OBTENER UN VOLUMEN APROXIMADO DE 3 LITROS EN EL CARRAFÓN DE RECEPCIÓN DEL LÍQUIDO FILTRADO.

6.- CESAR LA PRESURIZACIÓN DEL CONTENEDOR DEL LÍQUIDO A FILTRAR Y CERRAR LA VÁLVULA DE PASO DEL LÍQUIDO A FILTRAR.

7.- ABRIR LA VÁLVULA DE PASO 1 DE NITRÓGENO CUANDO LA PRESIÓN CON EL MANÓMETRO HASTA OBTENER 5 LIBRAS DE PRESIÓN.

8.- ABRIR LA VÁLVULA DE PASO 2 DE NITRÓGENO.

9.- CON INTERVALOS DE 30 SEGUNDOS APLICAR 5 LIBRAS DE PRESIÓN HASTA ALCANZAR 45 LIBRAS.

10.- CERRAR LA VÁLVULA DE PASO 1 DE NITRÓGENO OBSERVANDO EN EL MANÓ



( 65 )

-METRO QUE NO SE ADATA EN FORMA BRUSCA LA PRESIÓN Y QUE EL BURBUJEO A LA SALIDA DEL CONDUCTO QUE VA DEL PORTAFILTRO AL BARRAJÓN DE RECEPCIÓN DEL LÍQUIDO FILTRADO SEA LENTO Y UNIFORME.

11.- SI SE OBSERVA QUE ES BRUSCO EL BURBUJEO O LA CAÍDA DE PRESIÓN EN EL MANÓMETRO, EXISTE RUPTURA EN LA MEMBRANA O EL PORO DE LA MISMA ESTÁ ABIERTO, EN CUYO CASO (OTA SE DEBERÁ CAMBIAR Y EL EQUIPO DE FILTRACIÓN SE TENDRÁ QUE REESTERILIZAR ANTES DE REANUDAR LA FILTRACIÓN DEL LÍQUIDO.

12.- LA PRUEBA DE BURBUJA SE REALIZARÁ AL INICIO DE LA OPERACIÓN DE FILTRACIÓN, A LA MITAD Y AL FINAL DEL PROCESO.

SE DEBE MENCIONAR QUE EL LÍQUIDO A GRANEL SE FILTRA DESDE LA ZONA NO ESTÉRIL HACIA LA ZONA ESTÉRIL DONDE SE RECIBE EN BARRAJONES PYREX DE 20 LITROS.

DIAGRAMA II

LÍNEA PARA  
PRESURIZAR EL  
CONTENEDOR DEL  
LÍQUIDO A FILTRAR



CONTENEDOR DEL  
LÍQUIDO A FILTRAR



VÁLVULA DE PASO  
DEL LÍQUIDO A FILTRAR

VÁLVULA DE PASO  
2 DE NITRÓGENO



MANÓMETRO



VÁLVULA DE PASO  
1 DE NITRÓGENO



FILTRO  
BACTERIOLÓGICO



TANQUE DE  
NITRÓGENO



PORTAFILTROS CON  
MEMBRANA DE 0.22 MICRAS

FILTRO DE VENTOS  
CHECK



CONTENEDOR DE RECEPCIÓN  
DEL LÍQUIDO FILTRADO

F.- LAVADO DE AMPOLLETAS Y FRASCOS AMPULA

DESDE EL PUNTO DE VISTA DE PLANEACIÓN DE LA PRODUCCIÓN, SE DEBE REQUISITAR AL ALMACÉN DE MATERIALES DE EMPAQUE LA CANTIDAD DE AMPOLLETAS, FRASCOS VIALES, TAPAS Y/O RETAPAS NECESARIOS PARA EL ACONDICIONAMIENTO DEL PRODUCTO CON LA ANTICIPACIÓN ADECUADA EN LA PERSPECTIVA DEL PROCESO DE MANUFACTURA, CON EL OBJETO DE EVITAR QUE EN UN MOMENTO DADO SE TENGA LISTO EL GRANEL A ENVASAR Y NO SE CUENTE CON LOS ENVASES EN CONDICIONES ADECUADAS PARA PROCEDER AL LLENADO.

EXISTEN DIVERSAS MÁQUINAS LAVADORAS DE AMPOLLETAS Y FRASCOS AMPULA - QUE VARIAN EN CUANTO A CAPACIDAD, VELOCIDAD DE OPERACIÓN Y FUNCIONALIDAD DE ACUERDO A SU DISEÑO, PERO BÁSICAMENTE TIENEN EL MISMO PRINCIPIO DE OPERACIÓN QUE CONSISTE EN TENER UN CICLO DE LAVADO A BASE DE CUATRO LAVADORES DE PASO MÚLTIPLE QUE INTRODUCEN LO SIGUIENTE:

- 1.- AIRE Y AGUA POR FUERA DE LOS RECIPIENTES Y POR DENTRO.
- 2.- VAPOR DE AGUA.
- 3.- AGUA DESTILADA CALIENTE
- 4.- VAPOR DE AGUA
- 5.- AGUA DEIONIZADA
- 6.- AIRE FILTRADO

LA LIMPIEZA DE LAS MÁQUINAS LAVADORAS SE DEBE EFECTUAR OBTAMENTE ANTES DE COMENZAR LAS LABORES. SE DEBE TENER UN REGISTRO ESCRITO DE LA MISMA EN DONDE SE ANOTE LO SIGUIENTE:

- 1.- FECHA Y HORA

( 68 )

2.- NOMBRE DE LA PERSONA QUE LA EFECTÚA

3.- FIRMA DEL SUPERVISOR QUE VERIFICA LA OPERACIÓN.

ANTES DE PROCEDER AL LAVADO SE IDENTIFICARÁN LAS CAJAS EN DONDE SE ENCUENTREN EMPACADAS LAS AMPOLLETAS O FRASCOS IMPURA Y SE DEBERÁN CHECAR QUE CORRESPONDAN A LA CANTIDAD PEDIDA. POSTERIORMENTE SE LIMPIARÁN EXTERIORMENTE CON UNA TELA SINTÉTICA QUE NO DESPRENDA PELUSAS NO NECESARIA CON ALGUNA SOLUCIÓN DESINFECTANTE ANTES DE INTRODUSIRLAS A LA ZONA DE DESEMPAQUE EN DONDE SE SACARÁN LAS AMPOLLETAS O FRASCOS VIALES Y EN UN LAVADO SE PROCEDERÁ A ENJUAGARLAS EXTERIORMENTE CON AGUA DEIONIZADA BAJO EL ÍNCA DE ACCIÓN DE UNA CAMPANA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL CON EL OBJETO DE QUITARLES LA PELUSA ADHERIDA DEBIDO A LAS CONDICIONES DE EMPAQUE.

EL SIGUIENTE PASO ES SOMETER LOS ENVASES AL CICLO DE LAVADO DE LA MÁQUINA QUE DEBE SER SUFICIENTE PARA ASEGURAR LA LIMPIEZA DE LOS MISMOS.

UNA VEZ CUMPLIDO EL CICLO DE LAVADO, LOS ENVASES SE SACAN DE LA MÁQUINA LAVADORA Y SE COLOCAN EN CAJAS DE ACERO INDIVIDUALMENTE LIMPIAS Y DESINFECTADAS, LAS CUALES SE DEBEN IDENTIFICAR CON LOS SIGUIENTES DATOS:

1.- CANTIDAD Y CAPACIDAD DE LOS ENVASES

2.- NOMBRE DEL PRODUCTO ASÍ COMO EL NÚMERO DE LOTE DEL PRODUCTO EN EL CUAL SE EMPLEARÁN.

FINALMENTE SE DEBE PROCEDER A ESTERILIZAR EL MATERIAL A 280°C DURANTE 3 HORAS CON CALOR SECO CON EL OBJETO DE DESPINDRIZARLO.

G.- PROCESO DE LLENADO

ANTES DE TOCAR LOS DETALLES REFERENTES AL ENVASADO DE LOS LÍQUIDOS,  
INYECTABLES ES PERTINENTE ESTABLECER ALGUNOS CONCEPTOS.

**AMPOLLETA.-** ES EL ENVASE DESTINADO A CONTENER PRODUCTOS MEDICINALES  
PARA USO INYECTABLE, ORAL O TÓPICO Y CON UN TERMINADO FINAL SELLADO A  
FUERZO. (24)

**FRASCO AMPOLA.-** ES EL ENVASE QUE GENERALMENTE ESTÁ DESTINADO A CON-  
TENER PRODUCTOS MEDICINALES SÓLIDOS O LÍQUIDOS PARA USO ORAL INECTA-  
BLE O TÓPICO Y EN SU TERMINADO FINAL CERRADO UTILIZANDO TAMBIÉN DE MULE,  
U OTRO MATERIAL Y ENROSCADO. (24)

**CUERPO.-** ES LA PARTE ANCHA DE LA AMPOLLETA O FRASCO AMPOLA DESTINA-  
DA A CONTENER EL PRODUCTO MEDICINAL.

**AGUJA O VÍSTAGO.-** ES LA PARTE SUPERIOR DE LA AMPOLLETA DESTINADA AL  
SELLADO.

**HOMBRO DE LA AMPOLLETA O FRASCO AMPOLA.-** ES DONDE TERMINA LA PARTE  
RECTA DEL CUERPO Y CAMBIA BRUSCAMENTE EL DIÁMETRO A UNO MENOR.

**LABIO.-** BORDO DE VIDRIO PARA ENROSCAR LA TAPA DEL FRASCO AMPOLA

**Boca del frasco AMPOLA.-** ABERTURA EN EL FRASCO AMPOLA POR DONDE SE  
CARGA Y DESCARGA EL PRODUCTO.

**ESTRANGULACIÓN DE LA AMPOLLETA.-** ES LA ZONA DE ESTRECHAMIENTO ENTRE  
EL HOMBRO Y EL NACIMIENTO DEL GLOBO DESTINADA A EFECTUAR LA APERTURA -

PARA DISPONER DE SU CONTENIDO.

**Boca de la ampollita.**- Abertura por donde se descarga el producto.

**Bulbo o globo.**- Es la parte abombada que está entre la estrangulación y la aguja de la ampollita.

**Cuello del frasco ampulla.**- Es la parte comprendida entre el hombro y el labio.

**Capacidad nominal.**- Es una característica del volumen del producto que debe contener y que sirve para denominar las ampollitas o frascos ampulla.

**Capacidad real.**- Es el volumen del producto contenido en el cuerpo de la ampollita o frasco ampulla.

**Eccentricidad.**- Es la desviación del eje central de la aguja de la ampollita o del cuello del frasco ampulla con respecto al eje central del culado.

**Verticalidad.**- Es la perpendicular del eje de la aguja y de las paredes del cuerpo cilíndrico con respecto al plano normal del fondo de la ampollita o frasco ampulla.

Dado que las ampollitas y frascos ampulla destinados a la fabricación de líquidos inyectables están elaborados con tubo de vidrio conviene mencionar que la USP XIX reconoce cuatro tipos de vidrio para los envases y son los siguientes:

TIPO I .- VIDRIO DE BORSILICATO NEUTRO

TIPO II .- VIDRIO DE SODIO CON TRATAMIENTO DE SUPERFICIE

TIPO III .- VIDRIO DE SODIO CON ALCALINIDAD LIMITADA

TIPO NP .- VIDRIO DE SODIO PARA USO NO PARENTERAL

DE LOS MENCIONADOS ANTERIORMENTE SÓLO EL DE TIPO I SE UTILIZA PARA LA FABRICACIÓN DE AMPOLLETAS Y FRASCOS ÁMPULA DESTINADOS A LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS PARENTERALES, ESTE TIPO DE VIDRIO TIENE LA SIGUIENTE COMPOSICIÓN:

SILICA $SiO_2$	-----	66 a 72 %
ALUMINA $Al_2O_3$	-----	4 a 10 %
OXIDO DE SODIO $Na_2O$ Y OXIDO DE POTASIO $K_2O$	-----	7 a 10 %
OXIDO BÓRICO	-----	9 a 11 %
OXIDO DE CALCIO	-----	1 a 5 %
OXIDO DE BARIO	-----	0 a 3 %

LA LEGISLACIÓN MEXICANA RESPECTO A AMPOLLETAS Y FRASCOS ÁMPULA DE VIDRIO BORSILICATO LOS CLASIFICA DE LA SIGUIENTE MANERA: (24)

CLASE I AMPOLLETAS

CLASE II FRASCOS ÁMPULA

Y SUBDIVIDE LA CLASE I DE ACUERDO A SU PRESENTACIÓN EN CUATRO SUBCLASES DENOMINADAS "ESTILOS" Y SON:

ESTILO I AMPOLLETA CORTADA NORMAL

ESTILO II AMPOLLETA ENTERA ADICTA

ESTILO III AMPOLLETA CORTADA MEDIO EMPUÑO

( 72 )

**ESTILO IV AMPOLLETA ENTERA CERRADA**

LA CLASE II SE SUBDIVIDE DE ACUERDO AL DIÁMETRO EXTERIOR DE SUS BOCAS PARA EL EMPAQUE EN DOS SUBCLASES DENOMINADAS "ESTILOS".

**ESTILO I BOCAS DE 20 MM. DE DIÁMETRO**

**ESTILO II BOCAS DE 13 MM. DE DIÁMETRO**

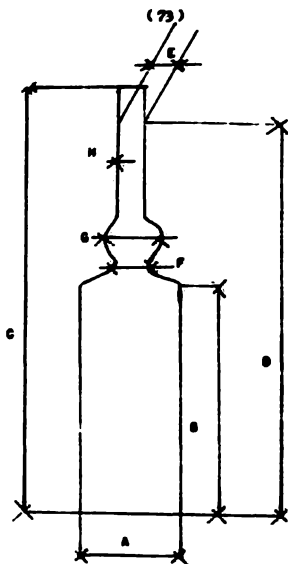
(VER DIAGRAMAS III, IV, V, VI Y VII)

LAS AMPOLLETAS Y FRASCOS AMPULA SE PUEDEN PRESENTAR EN COLOR ÁMBAR E INCOLORO (CLARO) Y SUS CAPACIDADES SON LAS SIGUIENTES:

PARA LAS AMPOLLETAS: 1 ML., 2 ML., 3 ML., 5 ML., 10 ML., 20 ML. Y 30 ML.

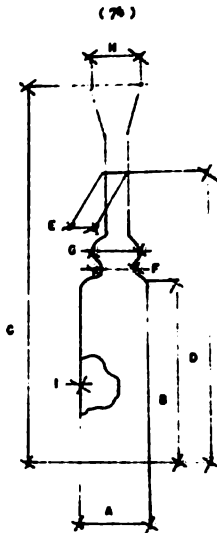
PARA LOS FRASCOS AMPULA: 5 ML., 10 ML., 20 ML. Y 30 ML.





**DIAGRAMA 111**  
**AMPOLLETA CORTADA NORMAL ESTILO I**

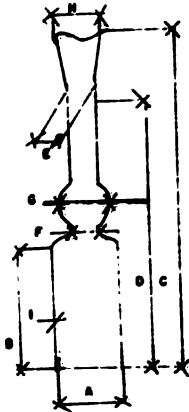
- A.- DIÁMETRO EXTERIOR DEL CUERPO
- B.- LONGITUD DEL CUERPO
- C.- LONGITUD TOTAL DE LA AMPOLLETA
- D.- LONGITUD DE LA BASE AL PUNTO DE CALIBRACIÓN E
- E.- DIÁMETRO EXTERIOR MÁS PEQUEÑO DE LA AGUJA
- F.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA EXTRANGULACIÓN
- G.- DIÁMETRO DEL GLOBO
- H.- ESPESOR



**DIAGRAMA IV**  
**AMPOLLETA ABIERTA ESTILO II**

- |   |  |
|---|--|
| A.- DIÁMETRO EXTERIOR DEL CUERPO                  | F.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA GLOBULACIÓN. |
| B.- LONGITUD DEL CUERPO                           | G.- DIÁMETRO DEL CODO                    |
| C.- LONGITUD TOTAL                                | H.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA BOMBILLA     |
| D.- LONGITUD DE LA BASE AL PUNTO DE CALIBRACIÓN E | I.- ESPESOR                              |
| E.- DIÁMETRO EXTERIOR MÁS PEQUEÑO DE LA BOBUJA.   |  |

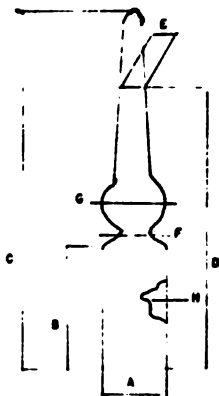
( 75 )



**DIAGRAMA V**  
**AMPOLLETA MEDIO CUELLO ESTILO III**

- A.- DIÁMETRO EXTERIOR DEL TUBO
- B.- LONGITUD DEL CUERPO
- C.- LONGITUD TOTAL DE LA AMPOLLETA
- D.- LONGITUD DE LA BASE HASTA EL PUNTO DE CALIBRACIÓN E
- E.- DIÁMETRO EXTERIOR MÁS PEQUEÑO DE LA BOMBA
- F.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA ENTRANQUELACIÓN
- G.- DIÁMETRO DEL CILINDRO
- H.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA BOQUILLA
- I.- ESPESOR

( 76 )



**DIAGRAMA VI**  
**AMPOLLETA CERRADA ESTILO LV**

- A.- DIÁMETRO EXTERIOR DEL TUBO
- B.- LONGITUD DEL CUERPO
- C.- LONGITUD TOTAL DE LA AMPOLLETA
- D.- LONGITUD DE LA BASE HASTA EL PUNTO DE CALIBRACIÓN E
- E.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA EXTRANGULACIÓN
- G.- DIÁMETRO DEL GLOBO
- H.- ESPESOR

( 77 )

FRASCO AMPULA

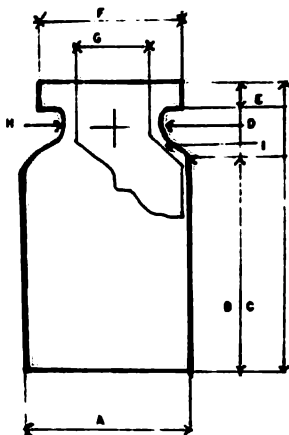


DIAGRAMA VII

A.- DIÁMETRO EXTERIOR DEL CUERPO

F.- DIÁMETRO EXTERIOR DE LA BOCA

B.- LONGITUD DEL CUERPO

G.- DIÁMETRO INTERIOR DE LA BOCA

C.- LONGITUD TOTAL

H.- DIÁMETRO EXTERIOR DEL CUELLO

D.- LONGITUD DEL CUELLO

I.- ESPESOR

E.- GUESO DEL LABIO

EL LLENADO SE EFECTUARÁ EN EL ÁREA ESTÉRIL Y NO SE DEBERÁN TRABAJAR LOS PRODUCTOS CORRESPONDIENTES A LOTES DIFERENTES DENTRO DEL MISMO - CUARTO.

LAS MÁQUINAS LLENADORAS QUE SE HAN DISEÑADO PARA ESTA OPERACIÓN VARIAN EN CUANTO A VELOCIDAD Y A LA INTEGRACIÓN DE ESTACIONES DE TAPADO Y CARGOLADO AUTOMÁTICAS O SEMIAUTOMÁTICAS PARA EL CASO DE FRASCOS - ÍMPULA Y DE SELLADO PARA EL CASO DE AMPOLLETAS; ASIMISMO OTRAS POSEEN ESTACIONES DE INYECCIÓN DE NITRÓGENO PARA EL TRABAJO CON PRODUCTOS SENSIBLES A LA OXIDACIÓN.

EL CONTROL MÁS IMPORTANTE DURANTE EL LLENADO SE REFIERE A LOS RANGOS DE VARIACIÓN DE VOLUMEN.

LA IMPORTANCIA DE ESTOS RADICA EN QUE EL FABRICANTE DEBE GARANTIZAR QUE EL PRODUCTO QUE EL PÚBLICO ADQUIERE, ADEMÁS DE CUMPLIR EN CUANTO A CALIDAD Y POTENCIA, CONTenga EL VOLUMEN QUE DECLARA POSEER.

SI SE LLENAN LAS AMPOLLETAS O FRASCOS ÍMPULA CON EL CRITERIO DE PONER LA CANTIDAD EXACTA QUE SE INDICA EN EL MARBETE, NO SE COTARÁ PROPORCIONANDO REALMENTE TAL VOLUMEN EN VIRTUD DE QUE SE DEBE CONSIDERAR QUE AL SACAR EL PRODUCTO DEL ENVASE, UNA PARTE DE EL SE QUEDA EN EL INTERIOR DEL RECIPIENTE ADHERIDO A SUS PAREDES.

POR LO MENCIONADO ANTERIORMENTE, LA FARMACOPA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS MENCIONA QUE SE DEBE DAR CIERTO EXCESO AL MOMENTO DEL LLENADO DE LAS AMPOLLETAS O FRASCOS ÍMPULA CON EL OBJETO DE GARANTIZAR QUE EL USUARIO RECIBA LA CANTIDAD DE PRODUCTO QUE SE OSTENTA EN EL MARBETE. (22)

DE ACUERDO A LO ANTERIOR, ANTES DE COMENZAR EL PROCESO DE LLENADO -  
SE AJUSTARÁ EL CICLO DE LA MÁQUINA Y UNA VEZ QUE SE HAYA EMPEZADO SE -  
COMPROBARÁ CADA 15 MINUTOS QUE EL VOLUMEN SEA EL CORRECTO.

ADIMÁS SE VERIFICARÁ QUE EL TAPADO Y ENBOLSADO EN EL CASO DE -  
FRASCOS ÍMPULA SEA EFECTIVO YA SEA EL PROCESO AUTOMÁTICO, SEMIAUTOMÁTICO  
O INCLUSO MANUAL, SEPARANDO LAS UNIDADES DEFECTUOSAS.

#### CONTROL EN EL SELLADO DE LAS AMPOLLETAS

LO PRINCIPAL EN ESTA ETAPA CONSISTE EN AJUSTAR ADECUADAMENTE LA FLAMA  
QUE VA A INCIDIR SOBRE EL CUELLO DE LAS AMPOLLETAS A SELLAR. ÉSTO  
SE LOGRA REGULANDO LA CANTIDAD DE OXÍGENO Y AIRE QUE VAN A INTERVENIRSE  
EN EL PROCESO, DE TAL MANERA QUE LA FLAMA NO SEA MUY INTENSA YA QUE -  
EXISTE LA POSIBILIDAD DE QUE DURANTE EL LLENADO, PARTE DEL LÍQUIDO HAYA  
QUEDADO SALPICADO EN FORMA DE GOTITAS SOBRE EL CUELLO DE LA AMPOLLETA  
QUE AL MOMENTO DEL SELLADO SE VAN A QUEMAR PARA DAR ORIGEN A LA FORM  
MACIÓN DE PUNTOS NEGROS EN EL INTERIOR DE LA AMPOLLETA.

EL SELLADO PERFECTO SE MANIFIESTA POR LA PRESENCIA DE UNA ESPECIE -  
DE PUNTA DE DIAMANTE SOBRE LA PARTE SELLADA DEL CUELLO DE LA AMPOLLETA  
QUE ESTUVO EN CONTACTO CON LA FLAMA.

UNA VEZ QUE LAS AMPOLLETAS HAN SIDO SELLADAS Y EN EL CASO DE LOS -  
FRASCOS ÍMPULA TAPADOS Y ENBOLSADOS, EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE -  
CALIDAD TOMARÁ MUESTRAS REPRESENTATIVAS DEL LOTE PARA EFECTOS DE ANÁLISI  
SIS BACTERIOLÓGICO Y DE PIRÓGENOS.

N.- PRUEBA DE DYE TESTER AL PRODUCTO TERMINADO

UNA VEZ QUE LAS AMPOLLETAS HAN SIDO SELLADAS Y LOS FRASCOS ÍMPULA -  
CERRADOS Y ENBOLSADOS, SE PROCEDE A EFECTUARLES UNA PRUEBA DE HERME-  
TICIDAD, ESTA SE COMIENZA COMO LA "PRUEBA DE DYE TESTER".

LOS REQUERIMIENTOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, PARA ES-  
TE PROCESO CONTEMPLAN LA EXISTENCIA DE UN PROCEDIMIENTO ESCRITO EN EL  
CUAL SE INDIQUE LA FORMA CORRECTA DE EFECTUARLO.

LA PRUEBA CONSISTE EN COLOCAR EL PRODUCTO EN EL INTERIOR DE UNA -  
CÁMARA DE VACÍO EN LA CUAL EXISTA UN RECIPIENTE CON SOLUCIÓN COLORIDA,  
ESTA PUEDE SER DE AZUL #1 FBC O DE FLUORESCENCIA A UNA CONCENTRACIÓN  
DE 0.025%.

LAS CONDICIONES DE OPERACIÓN CONSISTEN EN LO SIGUIENTE:

a) COLOCAR LAS UNIDADES A INSPECCIONAR EN EL INTERIOR DEL RECIPIEN-  
TE QUE CONTIENE LA SOLUCIÓN COLORIDA.

b) CERRAR LA CÁMARA DE VACÍO.

c) APLICAR UN VACÍO DE 20 PULGADAS DE MERCURIO DURANTE 10 MINUTOS.

d) RETIRAR EL VACÍO AL TÉRMINO DE LOS 10 MINUTOS Y ESPERAR 5 MINU-  
TOS.

e) ABRIR LA CÁMARA DE VACÍO Y SACAR EL RECIPIENTE DE LA SOLUCIÓN CO-  
LORIDA QUE CONTIENE LAS UNIDADES A INSPECCIONAR Y LAVARLAS CON AGUA PA-  
RA QUITAR LOS RESIDUOS DE COLORANTE.

SI LAS UNIDADES ESTUVIERON MAL SELLADAS O CERRADAS, AL SOMETERSE A



(81)

LA PRUEBA, PERMITIRÁN EL PASO DEL COLORANTE A SU INTERIOR Y EN LA INSPECCIÓN APARECERÁN COLORIDAS, ESTAS DEBERÁN RETIRARSE DE LA PRODUCCIÓN POR SER UNIDADES DEFECTUOSAS. LAS UNIDADES QUE NO ESTEN COLORIDAS PASARÁN A LA SIGUIENTE FASE DE CONTROL QUE ES LA REVISIÓN ÓPTICA.

SE LLEVARÁ UN REGISTRO ESCRITO DE ESTA PRUEBA EN UNA HOJA DE CONTROL EN DONDE SE ANOTARÁ LO SIGUIENTE:

- A) NOMBRE DEL PRODUCTO
- B) NÚMERO DEL LOTE
- C) PRESENTACIÓN Y VOLUMEN
- D) CANTIDAD RECIBIDA
- E) NÚMERO DE UNIDADES APROBADAS
- F) NÚMERO DE UNIDADES RECHAZADAS
- G) FECHA DE LA OPERACIÓN
- H) NOMBRE Y FIRMA DEL OPERADOR
- I) NOMBRE Y FIRMA DEL SUPERVISOR QUE VERIFICA LA OPERACIÓN.

#### 1.- REVISIÓN ÓPTICA DEL PRODUCTO TERMINADO

UNO DE LOS TEMAS MÁS DISCUTIDOS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN PRODUCTO INYECTABLE ES EL QUE SE REFIERE A LA CLARIDAD DEL PRODUCTO TERMINADO. LA OPINIÓN GENERALIZADA ES QUE DEBE ESTAR EXENTO DE PARTICULAS EXTRAÑAS, PERO TAMBIÉN SE RECONOCE QUE ES PRÁCTICAMENTE IMPOSIBLE PRODUCIR A ESCALA INDUSTRIAL, AÚN EN LAS MEJORES CONDICIONES, UNA TOTALIDAD ABSOLUTA DE PRODUCTOS INYECTABLES LIBRES POR COMPLETO DE PARTICULAS EXTRAÑAS.

LA DETECCIÓN DE ESTAS SE LLEVA A CABO MEDIANTE UNA PRUEBA DE CLARIDAD QUE CONSISTE EN LA INSPECCIÓN VISUAL INDIVIDUAL BAJO UNA LÁMPARA - FRENTE A UN FONDO CLARO Y OTRO OSCURO, OBSERVÁNDOSE LAS PARTÍCULAS - EXTRAÑAS SUSPENDIDAS EN LA SOLUCIÓN POR REFLEXIÓN DE LA LUZ AL DAR UN MOVIMIENTO ROTATORIO A LAS AMPOLLETAS O FRASCOS LÁMPARA. ESTA INSPECCIÓN VISUAL ESTÁ SUJETA A LIMITANTES TALCS COMO FATIGA VISUAL, DISTRACCIONES, DISTURBIOS EMOCIONALES Y OTROS FACTORES HUMANOS, ADEMÁS DE QUE NO PROPORCIONA EL NÚMERO, TAMAÑO NI NATURALEZA DE LAS PARTÍCULAS POR UNIDAD INSPECCIONADA.

LOS REQUERIMIENTOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DEBEN CONTEMPLAR EN ESTE CASO LA EXISTENCIA DE PROCEDIMIENTOS ESCRITOS EN DONDE SE CONSIGNE LA FORMA CORRECTA DE EFECTUAR ESTE CONTROL Y DONDE SE MENCIONE LO SIGUIENTE:

A) ESPECIFICACIÓN DE LA DISTANCIA QUE SEPARE LA FUENTE LUMINOSA DE LOS OJOS DEL OPERADOR. NORMALMENTE DEBERÁ SER DE 25 A 30 CM.

B) INTENSIDAD DE LA ILUMINACIÓN QUE DEBERÁ SER SEMEJANTE A LA DE LA LUZ DEL DÍA. UN VALOR RECOMENDADO ES QUE LA INTENSIDAD NO SEA MENOR DE 100 NI MAYOR DE 350 PIE-CANDIAS.

C) ROTACIÓN DEL PERSONAL QUE EFECTÚE LA PRUEBA. DE PREFERENCIA SE DEBERÁ HACER CADA CUATRO HORAS.

D) EMPLEO DE PERSONAL QUE HAYA APROBADO SATISFACTORIAMENTE UN EXÁMEN DE LA VISTA.

E) REGISTROS ESCRITOS QUE INCLUYAN:

1.- NOMBRE DEL PRODUCTO

2.- NÚMERO DE LOTE

( 83 )

3.- PRESENTACIÓN Y VOLUMEN

4.- FECHA

5.- CANTIDAD RECIBIDA

6.- NOMBRE DEL OPERADOR Y FIRMA

7.- IDENTIFICACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO EN DONDE SE INDIQUE LO SIGUIENTE:

- NOMBRE DEL PRODUCTO

- NÚMERO DE LOTE

- FECHA

P) IDENTIFICACIÓN DE LAS DIVISIONES EN LAS CUALES SE SEPARARÁN LAS UNIDADES A REVISAR:

1.- AMPOLLETA REQUENADA (SÓLO PARA AMPOLLETAS)

2.- AMPOLLETA PUNTIAGUDA (SÓLO PARA AMPOLLETAS)

3.- UNIDAD CON PELUZAS Y ESCAMAS.

4.- UNIDAD CON PARTICULAS DE VIDRIO.

5.- UNIDAD ROTA.

6.- UNIDAD CON PARTICULAS BLANCAS O FIBRAS.

7.- UNIDAD CON PARTICULAS NEGRAS O COLORIDAS.

Q) IDENTIFICACIÓN DE LOS RECIPIENTES QUE CONTENGAN LAS UNIDADES REVISADAS QUE SEAN SATISFACTORIAS CON LO SIGUIENTE:

1.- NOMBRE DEL PRODUCTO

2.- NÚMERO DE LOTE

R) DESGLOSE DE LAS CANTIDADES PARCIALES DE LOS DIVERSOS DEFECTOS OBSERVADOS CON EL OBJETO DE DETECTAR LAS FUENTES DE RECHAZO Y PODER ASÍ CORREGIR LAS FALLAS DURANTE EL PROCESO DE PRODUCCIÓN.

OTROS METODOS DE DETECCION DE PARTICULAS EXTRALAS

LA CUENTA DEL MATERIAL EXTRAÑO POR MEDIO DE APARATOS ELECTRONICOS - PROPORCIONA UNA MEDIDA RAPIDA Y CONTINUA DEL NUMERO DE PARTICULAS BASÁNDOSE EN LOS CAMBIOS DE RESISTENCIA ELECTRICA, POR LA LUZ ESPARCIDA\_ O POR LA OBSTRUCCIÓN DE LA MISMA, SIN EMBARGO TIENEN LIMITACIONES TALES COMO MEDIR EL VOLUMEN DE UNA PARTICULA Y NO SU TAMAÑO DIMENSIONAL\_ Y NECESITAR UNA CALIBRACIÓN FRECUENTE, TENER LÍMITES DE DETECCIÓN DE - TAMAÑOS MÍNIMOS Y MÁXIMOS. OTRA DESVENTAJA ES QUE LAS BUBUJAS DE - - AIRE QUE SON COMPLETAMENTE INSENSIBLAS (EN EL CASO DE PRODUCTOS NO SENSIBLES A LA OXIDACIÓN) SE CUENTAN COMO PARTICULAS.

J.- ACCIONAMIENTO DEL PRODUCTO TERMINADO

UNA VEZ QUE LOS PRODUCTOS TERMINADOS HAN SIDO REVISADOS Y APROBADOS EN LO QUE RESPECTA A LA PRUEBA DE REVISIÓN ÓPTICA, SE DEBERÁ PROCEDER\_ A SU ACONDICIONAMIENTO.

CONVIENE ANTES DE SEGUIR ADELANTE ESTABLECER EL CONCEPTO DE EMPAQUE.

UN EMPAQUE ES UN ARTÍCULO MANUFACTURADO QUE PARCIAL O TOTALMENTE DELIMITA UNA CANTIDAD DE PRODUCTO CON EL OBJETO DE:

- A) FACILITAR SU TRANSPORTACIÓN Y ALMACENAMIENTO
- B) PROTEGERLO CONTRA LA CONTAMINACIÓN
- C) PREVENIR DERRAMES ACCIDENTALES
- D) PROTEGERLO CONTRA EL DETERIORO
- E) IDENTIFICAR EL PRODUCTO CONTENIDO Y SU CANTIDAD
- F) MENCIONAR EL NOMBRE DEL FABRICANTE DEL PRODUCTO QUE CONTIENE
- G) EXPLICAR COMO SE DEBE USAR EL PRODUCTO. (25)

LOS MATERIALES DE EMPAQUE UTILIZADOS EN EL ACONDICIONAMIENTO DE PPO\_

-DUCTOS INYECTABLES VAN DESDE CAJAS INDIVIDUALES DE CARTÓN, SOPORTES - DE PLÁSTICO O ESPONJA CONOCIDOS CON EL NOMBRE DE BANCOS PARA LAS AMPOLLETAS O FRASCOS ÁMPULA, CEBUETAS PARA CORTAR LAS AMPOLLETAS, INSTRUMENTOS DE USO DEL PRODUCTO Y EN ALCUNOS CASOS JERINGAS ESTÉRILES.

EL ACONDICIONADO COMPRENDE EN GENERAL DOS OPERACIONES:

- 1.- ETIQUETADO
- 2.- EMPAQUE

LOS REQUERIMIENTOS DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DEBEN COMTEMPLAR LA EXISTENCIA DE PROCEDIMIENTOS ESCRITOS EN LOS CUALES SE INDIQUE LA FORMA DE CONTROLAR Y ASEGURAR QUE SOLAMENTE AQUELLOS PRODUCTOS QUE HAYAN CUMPLIDO CON LAS ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS A LO LARGO DEL PROCESO DE PRODUCCIÓN SEAN LOS QUE FINALMENTE SE ACONDICIONEN.

PARA PREVENIR CONFUSIONES EN CUANTO A LA IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO, SE ASEGURARÁ QUE LAS ETIQUETAS Y LA OPERACIÓN DE ETIQUETADO SEAN CORRECTAS, PARA LO CUAL CADA PRODUCTO SE IDENTIFICARÁ CON UN NÚMERO DE LOTE.

EN EL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO DEL PRODUCTO SE DISTINGUEN TRES FASES DEFINIDAS:

- a) EMISIÓN DE MATERIALES DE EMPAQUE Y ETIQUETAS
- b) EMPAQUE Y ETIQUETADO
- c) INSPECCIÓN DE LOS PRODUCTOS TERMINADOS

A CONTINUACIÓN SE DESGLOSA CADA UNA DE ELLAS.

a) EMISION DE MATERIALES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO

1.- SE TENDRÁ UN CONTROL ESTRICTO SOBRE LOS MATERIALES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO DE TAL MANERA QUE SE DÉ PRIORIDAD EN USO A LOS MATERIALES - MAS ANTIGUOS EN STOCK.

2.- SE DISEÑARÁN FORMAS DE ADQUISICIÓN DE MATERIALES DE EMPAQUE Y - ETIQUETADO POR MEDIO DE LAS CUALES EL DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN SOLI- CITE AL ALMACÉN DE MATERIALES DE EMPAQUE LAS CANTIDADES DE ESTOS QUE - SEAN NECESARIOS PARA EL ACONDICIONAMIENTO DE LOS PRODUCTOS INJECTABLES

3.- LOS MATERIALES SE SURTIRÁN AL DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN POR EL PERSONAL IDÓNEO Y ESTO SE HARÁ CONSTAR POR ESCRITO FIRMANDO DE CONFOR- MIDAD LA PERSONA QUE LOS SURTE Y LA QUE LOS RECIBE.

4.- EN EL MOMENTO DE LA RECEPCIÓN DE LOS MATERIALES, ÉSTOS SE REVI- SARÁN CUIDADOSAMENTE VERIFICANDO QUE CORRESPONDAN A LAS ESPECIFICACIO- NES PREVIAMENTE ESTABLECIDAS AL RESPECTO.

5.- EN EL CASO DE ETIQUETAS Y MATERIAL DE EMPAQUE QUE SEA NECESARIO QUE LLEVEN IMPRESO EL NÚMERO DE LOTE, FECHA DE CADUCIDAD, PERMISO MÉDI- CO O ALGUNA OTRA ANOTACIÓN SE PROCEDERÁ A DICHA OPERACIÓN A TRAVÉS DE - LA EXISTENCIA DE UN DEPARTAMENTO DE CODIFICADO AL CUAL EL DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN SOLICITARÁ EL TIPO DE IMPRESIÓN QUE DEBE.

6.- EL DEPARTAMENTO DE CODIFICADO DEBERÁ POSEER UNA LISTA DE PRE- CIOS ACTUALIZADA PARA EL CASO DE PRODUCTOS DE VENTA AL PÚBLICO, UNA DE PERMISOS MÉDICOS PARA MUESTRAS MÉDICAS Y EN EL CASO DE PRODUCTOS QUE - DEBEN LLEVAR IMPRESA LA FECHA DE CADUCIDAD, EL DEPARTAMENTO DE PRODUCC- IÓN PROPORCIONARÁ AL DATO QUE DEBERÁ SER AVALADO PREVIAMENTE POR EL -

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD EN FUNCIÓN DE LA ESTABILIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS UTILIZADAS PARA LA MANUFACTURA DEL PRODUCTO A GRANEL.

7.- DEBIDO A QUE EN OCASIONES NO ES POSIBLE LLENAR LA TOTALIDAD DE UN LOTE A GRANEL EN UN SOLO DÍA POR PROBLEMAS TÉCNICOS, SERÁ NECESARIO AUMENTAR UNA LETRA Y/O NÚMERO AL NÚMERO DE LOTE QUE SIRVA PARA IDENTIFICAR A LOS "SUB-LOTES" POR CADA DÍA ADICIONAL, PUES SE DEBE TENER PRESENTE QUE LAS CONDICIONES BACTERIOLÓGICAS DE LLENADO DEL LOTE PUEDEN VARIAR, EXISTIENDO LA POSIBILIDAD DE CONTAMINACIÓN BACTERIANA O PIROGÉNICA. DE ESTA FORMA SERÁ POSIBLE IDENTIFICAR LAS FRACCIONES DEL LOTE QUE NO CUMPLAN CON LAS ESPECIFICACIONES ESTABLECIDAS DE CALIDAD.

#### 8) OPERACION DE EMPAQUE Y ETIQUETADO

DEBERÁN EXISTIR PROCEDIMIENTOS ESCRITOS PARA LAS OPERACIONES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO QUE CONTEMPLÉN LOS SIGUIENTES ASPECTOS:

1.- EXISTENCIA DE UNA SEPARACIÓN FÍSICA DE LAS OPERACIONES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO DE DIVERSOS PRODUCTOS CON EL OBJETO DE PREVENIR CONTAMINACIONES CRUZADAS. EN UN MISMO CUARTO NO SE DEBERÁN EMPACAR Y/O ETIQUETAR AL MISMO TIEMPO DOS PRODUCTOS O MÁS CORRESPONDIENTES A LOTES DIFERENTES.

2.- VERIFICAR QUE LOS MATERIALES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO SEAN LOS CORRECTOS ANTES DE EMPEZAR LAS OPERACIONES.

3.- INSPECCIÓN DEL LÍNEA DE EMPAQUE Y ETIQUETADO PARA ASEGURAR QUE TODOS LOS PRODUCTOS ASÍ COMO MATERIALES DE EMPAQUE UTILIZADOS ANTERIORMENTE SEAN REMOVIDOS.

4.- DESTRUCCIÓN DE TODOS LOS MATERIALES DE EMPAQUE CODIFICADOS SOB-  
RANTES AL TÉRMINO DE LAS OPERACIONES DE EMPAQUE Y ETIQUETADO PREVIA  
CONTABILIZACIÓN PARA EFECTOS DE BALANCE DE MATERIALES DE TAL MANERA -  
QUE LA SUMA DE MATERIALES USADOS, RECHAZADOS, SOBANTES Y DESTRUIDOS  
DEBERÁ COINCIDIR CON EL TOTAL REQUISITADO AL ALMACÉN DE MATERIALES DE  
EMPAQUE. CUALQUIER DISCREPANCIA AL RESPECTO DEBERÁ SER INVESTIGADA.

c) INSPECCION DE LOS PRODUCTOS

PARA ASEGURAR QUE LOS PRODUCTOS DURANTE LA ETAPA DE AGREGACIONA-  
MIENTO LLEVAR LOS MATERIALES DE EMPAQUE ADECUADOS SE EFECTUARÁ UNA -  
INSPECCIÓN VISUAL DE LAS OPERACIONES INVOLUCRADAS.

SE CONSERVARÁN MUESTRAS REPRESENTATIVAS DEL LOTE QUE SE ALMACENA-  
RÁN EN UN LUGAR ESPECÍFICO CON EL OBJETO DE TENER UNA REFERENCIA PARA  
ANÁLISIS EN CASO DE QUE SE PRESENTEN QUEJAS SOBRE LA CALIDAD DE LOS -  
PRODUCTOS. UN TIEMPO RECOMENDABLE DE ALMACENAJE ES DE DOS AÑOS. SE  
CONSERVARÁ EL DOBLE DE MUESTRAS NECESARIAS PARA EFECTUAR LOS ANÁLISIS  
TENDIENTES A LA APROBACIÓN DEL PRODUCTO.



**IV.- MATERIAS PRIMAS, REGISTROS MAESTROS DE  
PRODUCCION Y CONTROL, REGISTROS DE DIS-  
TRIBUCION, ESTABILIZADOR, FORMAS DE CREDI-  
TIDAD Y ARCHIVO DE GACIAS**

EN ESTA ÚLTIMA PARTE SE INCLUYE UNA BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS PUNTOS DE LA REGULACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA QUE NO SE CONSIDERARON ANTERIORMENTE PUES COMO SE MENCIONÓ EL TRABAJO SE ORIENTÓ BÁSICAMENTE A LOS ASPECTOS DE PRODUCCIÓN, INSTALACIONES, EQUIPO Y PERSONAL EN DONDE SE ABRDARON LAS SIGUIENTES SECCIONES DE LAS GMP :

- EDIFICIOS
- EQUIPO
- PERSONAL
- PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL
- EMPAQUE Y ETIQUETADO
- ENVASES
- CONTABLES DE LABORATORIO

LAS SECCIONES QUE NO SE TOCARON Y QUE A CONTINUACIÓN SE MENCIONAN SON LAS SIGUIENTES:

- MATERIAS PRIMAS
- REGISTROS MAESTROS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL
- REGISTROS DE DISTRIBUCIÓN
- ESTABILIDAD
- FECHA DE CADUCIDAD
- ARCHIVO DE QUEJAS

#### 4) MATERIAS PRIMAS

EN ESTA SECCIÓN DE LAS GMP SE EXIGE QUE SE ESTABLEZCAN PROCEDIMIENTOS ESCRITOS QUE DESCRIBAN LA RECEPCIÓN, IDENTIFICACIÓN, ALMACENAMIENTO, MUESTREO, PRUEBAS Y ACEPTACIÓN O RECHAZO DE LAS MATERIAS PRIMAS.

EL MANEJO Y ALMACENAMIENTO DE EFECTUARÁ DE TAL MANERA QUE SE EVITE - LA POSIBILIDAD DE CONTAMINACIÓN CAUZADA.

EN LA RECEPCIÓN SE VERIFICARÁ VISUALMENTE LA HERMETICIDAD DE LOS ENVASES Y EL CONTENIDO DEL MISMO ASÍ COMO LA INTEGRIDAD DE LOS SELLOS. - POSTERIORMENTE LAS MATERIAS PRIMAS PASARÁN A UNA ZONA DE CUARENTENA HASTA QUE SEAN APROBADAS PARA SU USO O RECHAZADAS. SE ESTABLECERÁN LOS PLANES DE MUESTREO PARA DICHO FIN POR PARTE DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD.

EN OCASIONES VARÍA LA PUREZA DE LAS MATERIAS PRIMAS EN LOS EMBARQUES RECIBIDOS ASÍ COMO EN SU CONTENIDO DE HUMEDAD POR LO CUAL, PARA CONSERVAR UNIFORMIDAD EN LA FABRICACIÓN DEL PRODUCTO A GRANAL ENTRE LOTE Y LOTE, EL ALMACÉN DE MATERIA PRIMA DEBERÁ EFECTUAR LOS AJUSTES NECESARIOS PARA UNIFORMIZAR LAS CANTIDADES.

UN REQUERIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA ES QUE EN EL MANEJO DE LAS MATERIAS PRIMAS CADA PESADA SE REALICE POR UNA PERSONA Y SE VERIFIQUE POR OTRA, PARA LO CUAL SE IMPLEMENTARÁ UN PROGRAMA DE REVISIÓN PERIÓDICA DE LAS BALANZAS DESTINADAS A DICHO FIN, VERIFICANDO SU BUEN FUNCIONAMIENTO.

MENCIÓN ESPECIAL MERCE EL USO DE NARCÓTICOS Y PSICOTRÓPICOS QUE SON DROGAS QUE PUEDEN CAUSAR ADICCIÓN POR SU ABUSO. SU EMPLEO PARA LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS ESTÁ REGLAMENTADO RÍGIDAMENTE POR LA SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA DE MÉXICO Y SE REQUIERE SU AUTORIZACIÓN ESCRITA Y LA PRESENCIA DE UN INSPECTOR QUE VERIFIQUE EL USO DE DICHAS SUSTANCIAS, PARA ESTO EXISTIRÁ UN REGISTRO ESCRITO POR PARTE DEL ALMACÉN DE MATERIA PRIMA EN DONDE SE ABIENTEN LAS CANTIDADES EMPLEADAS. -

DENTRO DE LA ESTRUCTURA ORGANIZATIVA DE DICHO ALMACÉN EXISTIRÁ UNA ZONA FÍSICA CON ACCESO RESTRIBIDO PARA EL ALMACENAMIENTO DE LOS NARCÓTI-  
COS Y PSICOTRÓPICOS.

EJEMPLOS DE SUSTANCIAS DE ESTE TIPO SON: LA DIFORMORFINA, LA -  
FENAZOCINA, LA NEPERIDINA, LA PENTAZOCINA Y LA COCAÍNA.

EL MANEJO DE ANTIBIÓTICOS SERÁ EN ÁREAS TOTALMENTE SEPARADAS DEL --  
RESTO DE LAS MATERIAS PRIMAS PARA EVITAR LA POSIBILIDAD DE CONTAMINA-  
CIÓN CRUZADA POR ESTE MOTIVO.

#### b) REGISTROS MAESTROS DE PRODUCCIÓN Y CONTROL

SE DEBERÁ POSEER UN ARCHIVO DE FÓRMULAS MAESTRAS DE TODOS LOS PRO-  
DUCTOS CON EL OBJETO DE GARANTIZAR LA UNIFORMIDAD ENTRE LOTE Y LOTE FA-  
BRICADO. ESTE DE MANERA GENERAL DEBERÁ ABRUMAR LOS SIGUIENTES CUATRO -  
ASPECTOS :

##### 1.- CONTROL

1.- NOMBRE Y DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO ASÍ COMO UNA LISTA DE SUS PRE-  
SENTACIONES DE VENTA Y MUESTRAS MÉDICAS.

2.- MATERIAS PRIMAS QUE COMPONEN EL PRODUCTO, SUS MÉTODOS DE ANÁLIS-  
IS Y SU DESCRIPCIÓN.

3.- CONTROLES INTERMEDIOS EN EL PROCESO DE MANUFACTURA Y DESCRIP-  
CIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS EMPLEADOS.

4.- DETERMINACIONES ANALÍTICAS AL PRODUCTO A GRAN EL PREVIAS A SU -  
APROBACIÓN PARA EL ACONDICIONAMIENTO.

5.- DETERMINACIONES Y MÉTODOS ANALÍTICOS AL PRODUCTO TERMINADO PRE-  
VIOS A SU LIBERACIÓN DE CUARENTENA Y DISTRIBUCIÓN.

**II.- MATERIALES DE EMPAQUE**

1.- DESCRIPCIÓN DE LOS MATERIALES DE EMPAQUE DEL PRODUCTO TERMINADO INCLUYENDO UNA MUESTRA DE LOS DISEÑOS RESPECTIVOS CON EL OBJETO DE QUE SERVAN DE COMPROBATA CON RESPECTO A LOS DESIGNADOS PARA SU USO EN PRODUCCIÓN.

2.- COPIAS DE LOS OFICIOS DE REGISTRO PRESENTADOS ANTE LA SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA PARA SU APROBACIÓN.

3.- DESCRIPCIÓN DE LOS PLANES DE MUESTREO INTERNOS DE LA COMPAÑÍA - PARA SU APROBACIÓN Y USO EN PRODUCCIÓN.

**III.- CONTROLES DE PROCESO**

1.- VERIFICACIONES SOBRE EL EQUIPO A USAR DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO.

2.- MUESTREO EN EL PRODUCTO A GRAVEL Y EN EL PROCESO DE ACONDICIONAMIENTO.

3.- INSPECCIÓN EN LAS LÍNEAS DE MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO. - PERIODICIDAD DE LAS MISMAS, PLANES DE MUESTREO, TOMA DE MUESTRAS PARA ARCHIVO, PARA ANÁLISIS QUÍMICO DEL PRODUCTO TERMINADO, BACTERIOLÓGICOS Y DE PARÁSITOS.

4.- CRITERIOS DE APROBACIÓN DEL PRODUCTO TERMINADO EN CUARENTENA PARA SU LIBERACIÓN Y DISTRIBUCIÓN.

**IV.- PROCESO DE MANUFACTURA**

1.- DESCRIPCIÓN DE TODOS LOS PASOS DE MANUFACTURA DEL PRODUCTO.

2.- PRECAUCIONES DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA.

J.- LÍMITES TÉCNICOS EN TODOS LOS PASOS DE MANUFACTURA Y LÍMITES DE RENDIMIENTO.

**c) REGISTROS DE DISTRIBUCIÓN**

SE TENDRÁ UN REGISTRO DE DISTRIBUCIÓN EN EL ALMACÉN DE PRODUCTOS — TERMINADOS A TRAVÉS DEL CUAL SE PODRÁ CONOCER EL DESTINO DE CADA LOTE\_ DE PRODUCTO TERMINADO EN EL CASO DE QUE SEA NECESARIO LOCALIZARLO PARA RETIRARLO DEL MERCADO. ESTOS REGISTROS SE DEBERÁN CONSERVAR POR LO ME\_ NOS DESPUÉS DE DOS AÑOS DE LA DISTRIBUCIÓN DEL PRODUCTO O DESPUÉS DE \_ UN AÑO DE VENTA O FECHA DE CADUCIDAD.

EL ALMACÉN DE PRODUCTO TERMINADO TENDRÁ UN SISTEMA DE DISTRIBUCIÓN\_ PEPS (EL PRIMERO QUE ENTRA ES EL PRIMERO QUE SALE) PARA EVITAR LA RE\_ TENCIÓN DE LOS PRODUCTOS MÁS ANTIGUOS.

**d) ESTABILIDAD**

DURANTE LA ETAPA DE INVESTIGACIÓN DE UN NUEVO PRODUCTO FARMACÉUTICO TIENE UNA IMPORTANCIA FUNDAMENTAL LA NECESIDAD DE ASEGURAR QUE UNA VEZ EN EL MERCADO, LA DEGRADACIÓN DEL MEDIO DENTRO DEL RECIPIENTE QUE LO \_ CONTIENE OCURRA A UNA VELOCIDAD QUE SE PUEDA PREVER Y QUE COMO CONSE\_ CUENCIA DE ESTO, SE PUEDA DETERMINAR EL MOMENTO DE LA PÉRDIDA DE SU \_ EFECTIVIDAD CLÍNICA, DE MANERA QUE SE MANTENGA LA POTENCIA DEL PRODU\_ CTO DURANTE SU "TIEMPO DE VIDA MEDIA" CONSERVANDO SUS PROPIEDADES FÍSIC\_ CAS Y QUÍMICAS EN EL MOMENTO DE SU ADMINISTRACIÓN AL PACIENTE.

EN ESTOS ESTUDIOS, EN EL CASO DE LÍQUIDOS INYECTABLES SE DEBE CONSE\_ GUIR QUE HAYA UNA MIGRACIÓN MÍNIMA DE INGREDIENTES ACTIVOS Y EXCIPIEN\_

-VER DEL PRODUCTO) AL RECIPIENTE Y VICEVERSA, ASÍ COMO LA POSIBILIDAD -  
DE INTERACCIONES QUÍMICAS ENTRE LAS MATERIAS PRIMAS QUE PUDIERAN PONER  
EN PELIGRO LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD CLÍNICA DEL PRODUCTO. SE DEBE -  
TENER PRESENTE QUE EL USO DE AMPOLLETAS O FRASCOS IMPURA INCOLOROS -  
TRANSPARENTES COMO ENVASES DE SOLUCIONES FOTOSENSIBLES NO ES ADECUADO -  
Y EN ESTE CASO SE DEBERÁ INVESTIGAR LA INFLUENCIA DEL COLOR DEL ENVASE  
EN LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO.

LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DEL PRODUCTO PUEDEN SER DE DOS TIPOS. -  
UNO ES EL DE LAS VARIACIONES FÍSICAS Y QUÍMICAS EN CONDICIONES DE TEM-  
PERATURA, HUMEDAD E ILUMINACIÓN SEMEJANTES A LAS QUE TEMORÍA EN EL MER-  
CADO, CON ANÁLISIS Y PRUEBAS DE CONTROL A INTERVALOS CONSTANTES. ES-  
TAS CONDICIONES SE PUEDEN EVALUAR EN DIFERENTES ZONAS GEOGRÁFICAS PARA  
CONOCER LA INFLUENCIA DE LOS DIFERENTES AMBIENTES CLIMATOLÓGICOS SOBRE  
LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO.

EL OTRO TIPO SE REFIERE A ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACCELERADOS EN DON-  
DE SE EXAMINAN LAS CONDICIONES AMBIENTALES Y EN UN CORTO TIEMPO SE PUE-  
DEN ESTABLECER EN BASE A INVESTIGACIONES DE CINÉTICA QUÍMICA APROXIMA-  
CIONES DE LAS VELOCIDADES REALES DE DEGRADACIÓN DEL PRODUCTO.

#### e) FECHA DE CADUCIDAD

SE DEBERÁ ESTABLECER LA FECHA DE CADUCIDAD DE LOS PRODUCTOS INVESTI-  
GADOS CON EL OBJETO DE DETERMINAR EL TIEMPO DURANTE EL CUAL CONSERVEN -  
SU IDENTIDAD, POTENCIA, CALIDAD Y PUREZA NECESARIAS PARA MANTENER SU -  
ACCIÓN TERAPÉUTICA.

ESTE DATO SE OBTENDRÁ DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EFECTUADOS - -  
SIMULANDO LAS CONDICIONES DE ALMACENAJE Y APARECERÁ EN LA ETIQUETA DEL  
PRODUCTO.

LOS CENTROS DE DISTRIBUCIÓN DEBERÁN ESTAR ACTUALIZADOS CON RESPECTO  
A LA FECHA DE CADUCIDAD MANTENIENDO UN SISTEMA PEPS (EL PRIMERO QUE EN  
TRA ES EL PRIMERO QUE SALE).

EN MÉXICO LA SECRETARÍA DE SALUD Y ASISTENCIA CASI A LOS FA-  
BRICANTES DE MEDICAMENTOS QUE AQUELLOS QUE CONTENGAN ANTIBIÓTICOS EN -  
SU FORMULACIÓN LLEVEN IMPRESA EN LA ETIQUETA LA FECHA DE CADUCIDAD. -  
SIN EMBARGO, PARA OTRO TIPO DE PRODUCTOS CON MATERIAS PRIMAS QUE NO -  
SEAN ANTIBIÓTICOS NO SE PIDE ESTA CONDICIÓN, EN ESTE SENTIDO LAS LEGIS-  
LACIONES SANITARIAS DEBERÁN AVANZAR MÁS EN ESTE ASPECTO PARA ASEGURAR  
LA EFECTIVIDAD DE TODOS LOS MEDICAMENTOS QUE EL PÚBLICO ADQUIERE.

#### P) ARCHIVO DE QUEJAS

TODAS LAS QUEJAS QUE SE PRESENTEN SOBRE LA CALIDAD DE UN MEDICAMEN-  
TO YA SEAN VERBALES O ESCRITAS SE SOMETERÁN A UNA REVISIÓN POR PARTE -  
DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD CON EL OBJETO DE DETERMINAR SI  
PROCEDE O NO EFECTUAR UNA INVESTIGACIÓN SOBRE LA QUEJA.

SE LLEVARÁ UN REGISTRO ESCRITO DE LAS QUEJAS Y SUS INVESTIGACIONES  
EN DONDE SE ASIENTE EL NOMBRE, POTENCIA Y NÚMERO DE LOTE DEL PRODUCTO;  
EL NOMBRE DEL QUEJOSO, LA NATURALEZA DE LA QUEJA Y LA RESPUESTA DE LA  
COMPAÑÍA.



v.- CONCLUSIONS

NO ES FÁCIL DESDE NINGÚN PUNTO DE VISTA DISEÑAR UN PLAN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA APLICADO A LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS INYECTABLES EN MÉXICO POR LA GRAN DIVERSIDAD DE ASPECTOS QUE ESTO IMPLICA, TANTO MÁS AÚN POR EL CRECIENTE IMPULSO TECNOLÓGICO DE NUESTRO TIEMPO, QUE ORIGINA CONTINUAMENTE LA APARICIÓN DE NUEVAS METODOLOGÍAS, MÁQUINAS, NUEVOS MATERIALES DE LOS CUALES DISPONEMOS, EN FIN NUEVOS AVANCES.

UBICÁNDOSE EN EL MARCO CONCRETO DEL TRABAJO SE DEBE ACLARAR QUE TODO LO QUE SE DESARROLLÓ ABARCA DE UNA MANERA GENERAL UN PLAN PRÁCTICO QUE DE NINGUNA MANERA ABOYA EL TEMA Y QUE EN SUS PARTES MEDULARES DEBE OBSERVARSE DESDE EL PUNTO DE VISTA PRODUCTIVO EN CUATRO ASPECTOS BÁSICOS:

- 1.- EQUIPO E INSTALACIONES
- 2.- MATERIALES
- 3.- PERSONAL
- 4.- MÉTODOS

LO MENCIONADO ANTERIORMENTE DEBE CONTEMPLARSE EN LA PERSPECTIVA DE LOS PROBLEMAS CLAVES DE LA FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS INYECTABLES ENTRE LOS CUALES SE ENCUENTRA PRINCIPALMENTE EL DE LA CONTAMINACIÓN MICROBIANA Y PIROGÉNICA, SIN DEJAR DE LADO OTROS COMO EL DE LA CONTAMINACIÓN PARTICULAR (YA SE TRATE DE PUNTOS NEGROS, PELUZAS O VIDRIOS) Y FINALMENTE EL DEL ACONDICIONADO DEL PRODUCTO.

EN LO QUE TOCA AL EQUIPO E INSTALACIONES ES CLARO QUE SE DEBE CONTAR CON LAS ÁREAS Y MÁQUINAS, TANQUES, BOMBAS, ETC., ADECUADOS AL FIN QUE SE PERSEQUE Y QUE SE ENCUENTREN EN CONDICIONES DE OPERACIÓN.

CON RESPECTO A LOS MATERIALES ES IMPORTANTE CONTAR CON UNA PLANEACIÓN QUE PERMITA POR UN LADO, UNA BUENA APLICACIÓN DEL EQUIPO E INSTALACIONES Y POR OTRO UNA MAYOR EFICIENCIA EN LAS LÍNEAS DE PRODUCCIÓN QUE FINALMENTE SE TRADUZCA EN UNA MAYOR CALIDAD DE LOS PRODUCTOS.

EL ASPECTO DEL PERSONAL ES EL MÁS COMPLEJO PUES EL COMPORTAMIENTO HUMANO ES VARIABLE POR NATURALEZA Y AÚN RESALTA LA IMPORTANCIA FUNDAMENTAL DE CONTAR CON GENTE CAPACITADA A TODOS LOS NIVELES. EN EL CASO DEL PERSONAL OBRERO SE DEBE IMPLEMENTAR TODO UN PROGRAMA DE CAPACITACIÓN LO MÁS AMPLIO POSIBLE CON EL OBJETO DE CONCIENTIZARLO SOBRE LA GRAN RESPONSABILIDAD QUE TIENE EN SUS MANOS.

POR LO QUE RESPECTA A LOS MÉTODOS, ES AQUÍ DONDE EL PROGRAMA DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA COBRA REALIDAD, PUES LO MENCIONADO ANTERIORMENTE DEBE CONTEMPLARSE COMO UN TODO EN EL CUAL NO SE PUEDE SEPARAR NINGUNA DE SUS PARTES, SINO ANTES BIEN SE DEBEN INTEGRAR.

LOS MÉTODOS QUE EN FORMA GENERAL SON LOS QUE SE HAN MENCIONADO EN EL PRESENTE TRABAJO, DEBEN FUNCIONAR COMO UNA GUÍA PARA LA FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS INYECTABLES, PERO POR SU MISMA NATURALEZA SON SUSCEPTIBLES DE MODIFICACIONES. UN CASO CONCRETO DE ESTO ÚLTIMO SE PRESENTA EN LA PRUEBA DE PIRÓGENOS, EN LA CUAL SE ENCUENTRA EN ETAPA EXPERIMENTAL UN MÉTODO CONOCIDO COMO LA "PRUEBA DE LIMULUS" CUYA BASE ES UNA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE PROTEÍNAS, DE LA CUAL SE DICE, REVOLUCIONARÁ EL MÉTODO ACTUAL DE DETERMINACIÓN DE PIRÓGENOS. (26)

EN LA IMPLANTACIÓN DE UN PROGRAMA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA SE DEBE PENSAR EN LA NECESIDAD DE LA EXISTENCIA EN LA COMPAÑÍA DE

UN EQUIPO FORMADO POR PERSONAL ALTAMENTE CAPACITADO CON AMPLIOS CONOCIMIENTOS SOBRE LA MATERIA Y FACULTADO PARA SEÑALAR DIRECTRICES A LOS MÉTODOS DE TRABAJO Y MODIFICACIONES A ESTOS. SE DEBE TENER PRESENTE QUE ESTO REQUIERE UNA COMUNICACIÓN CONSTANTE A NIVEL GERENCIAL DE LOS DEPARTAMENTOS QUE INTEGRAN UNA COMPAÑÍA: PRODUCCIÓN, MANTENIMIENTO, CONTROL DE CALIDAD, MATERIALES, COMPRAS, RELACIONES INDUSTRIALES, ETC., CON EL OBJETO DE HACER POSIBLE Y EFECTIVA LA IMPLANTACIÓN DE LOS NUEVOS MÉTODOS DE TRABAJO Y LA MODIFICACIÓN A LOS YA EXISTENTES QUE LO REQUIERAN.

LO ANTERIOR IMPLICA LA NECESIDAD DE CONTAR CON UN PROGRAMA DE CAPACITACIÓN Y ADIESTRAMIENTO QUE SEA CAPAZ DE TRANSMITIR AL PERSONAL DE LA COMPAÑÍA A TODOS LOS NIVELES, LAS NUEVAS ORIENTACIONES DE LA EMPRESA. DICHO PROGRAMA DEBE CONTEMPLAR COMO REAL EL HECHO DE QUE EN OCASIONES LA IMPLANTACIÓN DE NUEVOS MÉTODOS DE TRABAJO EN SU ETAPA INICIAL TIENE COMO CONSECUENCIA LATERAL DESCENSOS EN LOS ESTÁNDARES DE PRODUCTIVIDAD DEBIDO A LA NATURAL RESISTENCIA AL CAMBIO POR PARTE DEL PERSONAL ENCARGADO DE LLEVARLO A CABO.

FINALMENTE SE DEBE DECIR QUE EL FUTURO DE LAS CIMP EN MÉXICO ES GRAN DE, PERO SE TIENEN QUE TOMAR EN CUENTA LAS LIMITACIONES QUE EN ESTE SENTIDO IMPONE EL ASPECTO SOCIOECONÓMICO DE NUESTRO PAÍS, CUYA INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA ES PRÁCTICAMENTE INEXISTENTE, LO QUE ORIGINA QUE NO POSEAMOS UNA TECNOLOGÍA PROPIA.

EN ESTA DIRECCIÓN ES QUE SE DEBE DAR UNA REDIRECCIÓN A LA EDUCACIÓN DE LA FARMACIA PARA QUE EN UN FUTURO CERCAÑO PUEDA RESPONDER A LA FORMACIÓN DE LOS PROFESIONALES QUE ATENDAN ADECUADAMENTE LAS NECESIDADES DE SALUD PÚBLICA QUE EL DESARROLLO DE NUESTRO PAÍS EXIGE.

VI.- SECURED

SE PRESENTA UNA APLICACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE LA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA A LA FABRICACIÓN DE LÍQUIDOS INYECTABLES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO, QUE SE ORIENTA ÚSICAMENTE A LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS INSTALACIONES, EQUIPO Y PERSONAL NECESARIO PARA TAL EFECTO.

SE CONSIDERAN TAMBIÉN LOS SIGUIENTES ASPECTOS DE PRODUCCIÓN: ESTERILIZACIÓN POR VÍA HÚMEDA, OBTENCIÓN, ANÁLISIS Y APROBACIÓN DE AGUA ESTÉRIL; MANUFACTURA Y FILTRACIÓN DE GRANULOS, LAVADO DE ENVASES, PROCESO DE LLENADO - ASÍ COMO CONTROLES DURANTE LA FABRICACIÓN Y ACONDICIONAMIENTO.

FINALMENTE SE INCLUYE UNA BREVE DISCUSIÓN SOBRE LAS SECCIONES DE LA REGLAMENTACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA NO MENCIONADAS EXPLÍCITAMENTE EN LA PARTE TÉCNICA DEL TRABAJO.

**VII.- SILICONE**

- (1) CATTORI, RODARTE, DE VECCHI, GENTIV, OCHOA  
CURSO TÉCNICO PRÁCTICO DE INGENIERÍA QUÍMICA  
ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA A.C.  
MÉXICO D.F. 1974
- (2) CHASE, DEYO, GERHARD, GIBSON, HARVEY, KING, MARTIN,  
SVENYARD, VAN METER, WITLIN, OGBEL, HOOVER.  
REMINSTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES  
MARK PUBLISHING CO. | EASTON PENNSYLVANIA  
FOURTEENTH ED. 1970 | PP. 1519 - 1520 ; 1526 - 1530
- (3) GORDON R. PERSONEUS  
PYROGEN TESTING OF BIOLOGICALS AND SMALL VOLUME  
PARENTERALS.  
BULLETIN OF THE PARENTERAL DRUG ASSOCIATION  
VOL. 23 No. 5 SEPTEMBER - OCTOBER 1969  
PHILADELPHIA USA | PP. 201 - 207
- (4) ROSARIO GALLARDO DE SÁNCHEZ MARITAE  
MEMO RESUMIDA SOBRE SISTEMAS DE DETECCIÓN DE PIRÓGENOS.  
XII CONGRESO NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS  
GUANAJUATO, MÉXICO 1979



- 1 GORDON L. FLYNN  
ISOTONICITY-COLLIGATIVE PROPERTIES AND DOSAGE FORM  
BEHAVIOR.  
JOURNAL OF THE PARENTERAL DRUG ASSOCIATION  
VOL. 33 No. 5 SEPTEMBER-OCTOBER 1976  
PHILADELPHIA USA ; pp. 292-314
- (6) PHILIP R. AUSTIN  
DESIGN AND OPERATION OF CLEAN ROOMS  
BUSINESS NEWS PUBLISHING Co. ; MICHIGAN USA  
REVISED ED. 1970 ; pp. 437-440
- (7) RAN MURTY, JOHN KAPFOR AND GARY FRANKLIN  
IN PROCESS CONTROLS DURING THE MANUFACTURE OF INJECTABLES  
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY  
VOL. 1 No. 6 NOVEMBER 1977  
PROTEUS PUBLISHING EDITORIAL; CALIFORNIA USA; pp. 52,78,79.
- (8) CODE OF FEDERAL REGULATION  
FEDERAL REGISTER, PROPOSED CURRENT GOOD MANUFACTURING  
PRACTICE IN THE MANUFACTURE, PACKAGING OR HOLDING OF  
LARGE VOLUME PARENTERALS FOR HUMAN USE.  
VOL. 41 JUNE 1976 ; WASHINGTON D.C. USA ; pp. 475-521

- (9) STANDARD METHODS OF ANALYSIS FOR WATER AND WASTEWATER.  
14 TH ED. AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION.  
NEW YORK 1975 ; PP. 875 - 1004
- (10) HOWARD W. FISHER  
ESPECIALIDADES ELÉCTRICAS. LECTURA DE PLANOS.  
ELABORACIÓN DE DIAGRAMAS.  
ED. DIANA ; MÉXICO 1978 ; PP. 133 - 134
- (11) DONALD F. OTHMER, JANET D. SCOTT, ANTHONY STANBEN  
ENCYCLOPEDIA OF CHEMICAL TECHNOLOGY ; VOL. 7  
INTERSCIENCE JOHN WILEY, NEW YORK 1972 ; PP. 406 - 407
- (12) BLOCK I. AND SEYMOUR STANTON  
DESINFECTIION, STERILIZATION AND PRESERVATION  
LEA AND FEBIGER, PHILADELPHIA USA 1977 ; PP. 167 - 348
- (13) ALCENT L. LENNINGER  
BIORQUÍMICA. LAS BASES MOLECULARES DE LAS ESTRUCTURA  
Y LA FUNCIÓN CELULAR. EDICIONES OMEGA S.A. BARCELONA  
ESPAÑA 1978 ; PP. 318

- (14) **CONTAMINOTICIAS VECCO**  
NO. 5/1977. VECCO S.A. DE C.V. MÉXICO D.F. PP. 1-3
- (15) **ESTERILIZACIÓN. MESA REDONDA SOBRE LA ESTERILIDAD EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.**  
PUBLICACIONES DE LA ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA A.C.  
MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 1966 ; PP. 45-48
- (16) **LEONARD A. DELL**  
ASPECTS OF MICROBIOLOGICAL MONITORING FOR NONSTERILE AND STERILE MANUFACTURING ENVIRONMENTS.  
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY  
VOL. 2 NO. 8 AUGUST 1979  
PROTEUS PUBLISHING EDITORIAL ; CALIFORNIA USA ; PP. 47-51
- (17) **FRANCO A. DI VECCHI**  
TRAINING PERSONNEL TO WORK IN STERILE ENVIRONMENTS.  
PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY  
VOL. 2 NO. 8 AUGUST 1978  
PROTEUS PUBLISHING EDITORIAL ; CALIFORNIA USA ;

- (18) BENITO DAVID COUPEL COHEN  
ESTRUCTURACIÓN DE UN PROGRAMA DE ADIESTRAMIENTO PARA -  
PERSONAL NO CALIFICADO QUE LABORA EN ÁREAS ESTÉRILES.  
TESIS PROFESIONAL. FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M. 1975;  
pp. 3, 4, 21 y 22
- (19) SERVICIO INFORMATIVO MERCE No. 20  
ALEXONIA TÉCNICA MERCE DE MÉXICO  
MÉXICO D.F., 1978; pp. 1-4
- (20) IRVING J. PFLUG, GERALDINE M. SMITH, MIRA SCHWEYER AND  
PAUL CHAPMAN.  
BULLETIN OF THE PARENTERAL DRUG ASSOCIATION  
VOL. 30 No. 3 MAY-JUNE 1976  
PHILADELPHIA USA; pp. 128-138
- (21) TEMPERATURE MEASUREMENT HANDBOOK 1979  
OMEGA ENGINEERING INC.; CONNECTICUT USA 1979;  
pp. 8-12
- (22) FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS  
CUARTA EDICIÓN.  
SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA. DIRECCIÓN GENERAL  
DE CONTROL DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y MEDICAMENTOS  
MÉXICO 1974; pp. 181, 199 y 200

- (23) **SANTORIUS MEMBRAN FILTER.**  
**PROGRAMA DE FILTROS.**  
**SANTORIUS MEMBRANFILTER QMBH; MÉRICO 1976;**  
**PP. 3-15**
- (24) **AMPOLLETAS Y FRASCOS SÍMULA PARA USO MEDICINAL**  
**ELABORADOS CON TUBO DE VIDRIO OROPOSITIVADO.**  
**NORMA OFICIAL MEXICANA DGN-BC-17-1975**  
**SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIRECCIÓN GENERAL DE NORMAS; MÉRICO D.F. 1975;**  
**PP. 1-8**
- (25) **ROBER C. GRIFFIN AND STANLEY SACHAROW**  
**DRUG AND COSMETIC PACKAGING**  
**NOYES DATA CORPORATION, LONDON ENGLAND 1975;**  
**PP. 15-20**
- (26) **JAMES F. COOPER**  
**PRINCIPALES AND APPLICATIONS OF THE LIMULUS TEST**  
**FOR PYROGEN IN PARENTERAL DRUGS.**  
**BULLETIN OF THE PARENTERAL DRUG ASSOCIATION**  
**VOL. 29 No. 3 MAY-JUNE 1975**  
**PHILADELPHIA USA; PP. 122-130**