

45
24



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G. CLEMIZOL".

T E S I S
Que para obtener el Titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a
JOSE FRANCISCO GALLEGOS TELLO



MEXICO, D. F.

1 9 9 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

	Página
I.- INTRODUCCION	1
1) Asegurar la calidad	1
2) Reducción de costos	3
3) Optimización de proceso	4
4) Cumplir los requisitos de las autoridades sanitarias	5
II.- VALIDACION Y CONTROL EN PROCESO	8
1.- Desarrollo	8
2.- Control y monitoreo en proceso	9
3.- Auditoria	9
4.- Modificaciones	11
III.- LIMITACIONES DE LA VALIDACION	11
IV.- COMPONENTES DE VALIDACION	12
1.- Procedimientos de pruebas analíticas	13
2.- Calibración de instrumentos	13
3.- Sistemas de soporte críticos	15
4.- Calificación de la operación	17
5.- Materias primas y materiales de empaque	17
6.- Equipo	18
7.- Servicios	19
8.- Calificación de las etapas de manufactura	22
9.- Diseño del producto	23

	Página
V.- ORGANIZACION PARA LA VALIDACION	23
A. Departamento de Investigación	25
B. Ingeniería	26
C. Departamento de Producción	26
D. Departamento de Mantenimiento	27
E. Departamento de Control de Calidad	27
F. Departamento de Validación	27
VI.- PROGRAMA DE VALIDACION	28
A. Etapa de prevalidación o calificación	29
B. Etapa de validación	29
C. Etapa de posvalidación o mantenimiento de la validación	30
VII.- PROTOCOLO DE VALIDACION	31
VIII.- VALIDACION DEL LLENADO ASEPTICO	33
IX.- VALIDACION DE LOS SISTEMAS DE AIRE DEL AREA ASEPTICA	34
REPORTE DE VALIDACION DEL AREA ESTERIL	39
X.- VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA	74
1.- Validación de un proceso o sistema nuevo	74
2.- Validación de un proceso o sistema ya existente	75

	Página
1.- MONITOREO AMBIENTAL	76
1.1.- Evaluación del aire y monitoreo microbiano	76
1.1.a.- Métodos cualitativos	77
1.1.b.- Métodos cuantitativos	
REPORTE DE VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS	82
XI.- VALIDACION DE LA OPERACION DE LLENADO ASEPTICO	99
A.- Cuartos de llenado	99
B.- Requisitos para el llenado de medio de cultivo	100
1.- VALIDACION	101
1.1.- Validación sin medio de cultivo	101
1.2.- Validación utilizando medio de cultivo	102
PROTOCOLO DE VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO DE PENICILINA G. CLEMIZOL	111
XII.- VALIDACION DE LA SANITIZACION DE TRAMPAS Y VESTIDORES	127
REPORTE DE LA VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL	132

	Página
XIII.- VALIDACION DE DESINFECTANTES	142
REPORTE DE VALIDACION DE DESINFECTANTES	151
XIV.- CONCLUSIONES	159
XV.- BIBLIOGRAFIA	161

I.- INTRODUCCION

Las formas farmacéuticas que son preparadas sin seguir procedimientos adecuados de manufactura, establecen un alto riesgo para el paciente, los preparados inyectables administrativos por vía intramuscular producen un efecto inmediato, que lo hace prácticamente irreversible (aumento de temperatura, abscesos, necrosis, granuloma vasculares etc.) (1)

Durante la fabricación de parenterales es preciso llevar un control estricto sobre su esterilidad, inocuidad y tolerancia.

Al auditar los procesos se determina que estan "BAJO CONTROL", a menos que esten validados y se sigan los procedimientos adecuados de manufactura, dos conceptos que pueden ir separados.

La finalidad de los profesionistas de la industria farmacéutica al validar los procesos es:

- 1) ASEGURAR LA CALIDAD
- 2) REDUCCION DE COSTOS
- 3) OPTIMIZACION DEL PROCESO
- 4) CUMPLIR LOS REQUISITOS DE LAS AUTORIDADES SANITARIAS

- 1) ASEGURAR LA CALIDAD (2,3,5,6,14,23,35,37)

La validación es una extensión del concepto de aseguramiento de calidad.

En otras palabras, validación y control en proceso son el corazón de las GMPs.

Sin validación y control en proceso es imposible producir consistentemente productos de calidad. En el pasado el control de calidad consistía de inspección y pruebas en el producto final.

Inspeccionar y analizar el producto final tiene muchas deficiencias para el aseguramiento de la calidad. La validación y el control en proceso son métodos superiores para el aseguramiento de la calidad.

la limitación de las pruebas del producto y el valor de la validación para asegurar la calidad del lote fabricados son reconocidas oficialmente por diferentes farmacopeas (USP) (2).

Las pruebas al producto terminado, en ausencia de validación, dan poco aseguramiento de calidad por varias razones entre las cuales estan.

- 1.- Limitado número de muestras.
- 2.- Limitado número de pruebas para las muestras.
- 3.- Limitada sensibilidad de las pruebas.

Estas limitaciones se aplican a todas las pruebas que se realizan a los productos, y se hacen más dramáticas para la prueba de esterilidad.

"La elaboración de productos estériles es probablemente el mejor ejemplo para ilustrar la importancia de GMPs y validación sobre las pruebas finales. Por ejemplo para poder considerar el uso de un producto terminado basado en una prueba de esterilidad es necesario demostrar y asegurar la esterilidad del lote.

La prueba de esterilidad en el producto terminado tiene varias fallas.

Primero, por la naturaleza de la prueba, si no se encuentra crecimento en una pequeña cantidad de muestra analizada, no se puede extrapolar con absoluta certeza las características totales del lote.

Otra falla significativa es la baja sensibilidad inherente en la prueba de esterilidad ya que las muestras requeridas por la USP solo pueden detectar contaminación en un lote que tenga una contaminación del 10% en sus unidades. (2)

10% en un nivel muy alto de contaminación y la prueba da un nivel de seguridad del 90%.

La USP reconoce las limitaciones de la prueba de esterilidad y la importancia de los controles en proceso.

"Es reconocido que la prueba de esterilidad no puede detectar contaminación microbiana en niveles bajos... las limitaciones estadísticas de las muestras tomadas ... son claras ... resultados negativos de la prueba de esterilidad, serán válidos únicamente si se llevan todos los records y controles de esterilización y proceso asépticos que indiquen que todo los procesos se han llevado a cabo de acuerdo con los procedimientos estándar de operación" (2)

2) REDUCCION DE COSTOS

Un estimado conservador de los costos de calidad en la industria farmacéutica es en general alrededor de 10-15% del total de los costos de manufactura (2).

El costo de la calidad en la industria de los parenterales es sin duda más alto, debido a que los productos parenterales en si requieren para su manufactura equipos más sofisticados y pruebas especiales. Por lo que fallas en la manufactura de parenterales eleva el costo debido al alto valor de materiales y del proceso.

Es obvio que la validación y controles en proceso, resultará en pocas fallas internas, pocos rechazos, reprocesos, reinspecciones y desperdicios.

LA VALIDACION HACE POSIBLE HACER EL TRABAJO CORRECTAMENTE DESDE LA PRIMERA VEZ.

Un estudio científico y un proceso bajo control logra productos de calidad que el consumidor no habrá de reclamarlos .

Teóricamente en un proceso validado del cual se tiene absoluto con trol de todas las variables, se pueden reducir las pruebas en el producto terminado, nos acercamos a este ideal cuando control de calidad puede disminuir sus pruebas, por ejemplo:

1.- Disminuir las pruebas de esterilidad de un producto con esterilización terminal, en el cual se tienen los protocolos de validación del equipo y los controles de temperatura y presión de cada proceso de esterilización del producto.

2.- Eliminar la inspección de partículas, cuando se conocen las fuentes generadoras de partículas y se toman acciones correctivas por ejemplo: paredes y pisos deteriorados, muebles, ropa de área aséptica inadecuada, movimientos excesivos del personal durante el llenado de producto, mala calidad de tapones de hule, etc.

3.- Disminuir el número de pruebas de materias primas entregadas por proveedores los cuales tienen validados sus procesos.

Ya que la meta principal de la manufactura es la de producir productos de calidad en un periodo razonable de tiempo y a un costo reducido. El entrenamiento es uno de los componentes de la validación para la reducción de costos. El costo de entrenamiento es mínimo cuando se compara con las pérdidas que pueden ocurrir como resultado de un inadecuado entrenamiento del personal.

De ahí el adagio " SI PIENSAS QUE LA EDUCACION ES COSTOSA, TRATA LA IGNORANCIA ".

Entrenar adecuadamente a los trabajadores ayuda a reducir el tiempo que la compañía gasta por fallas en los procesos.

3) OPTIMIZACION DEL PROCESO

Cuando se estudia a fondo un proceso, siempre es posible encontrar alguna forma de optimizarlo. La optimización de un proceso con una eficiencia manteniendo los estándares de calidad es consecuencia de la validación.

Algunas áreas donde la experiencia ha mostrado la optimización como resultados de la validación son las siguientes:

1.- Optimización del tamaño del lote en base a la capacidad del equipo y personal.

2.- Disminución del tiempo perdido del equipo por mantenimiento correctivo durante el proceso, mediante un plan adecuado de mantenimiento preventivo basado en el conocimiento del equipo y del proceso.

3.- Reducción de tiempos de esterilización como resultado de estudios de big carga, validación y control de autoclave etc.

4.- Reducción de tiempos de mezclado

5.- Reducción de sobre llenado de líquidos debido al conocimiento de límites y capacidades del equipo.

6.- Procedimientos de análisis rápidos y seguros.

7.- Desarrollo de estándares para el proceso.

8.- Mejores productos ó especificaciones de componentes debido al reto de es pecificaciones.

9.- Reducción de costos de energía

4) CUMPLIR LOS REQUISITOS DE LAS AUTORIDADES SANITARIAS. (2,5,6,8,27,34,35,39,47)

En la tabla 1 se marcan algunos antecedentes de la validación.

El término validación cobró popularidad a partir de 1976 como consecuencia de las GMPs en sus partes 210 y 211 CFR 21 y GMPs del Medical Devices, CFR parte 820.

Referido a los procesos de manufactura la FDA (Food and Drug Administration, ha dado la siguiente definición. (2,8,34)

VALIDACION DE PROCESO: ES UN PROGRAMA DOCUMENTADO QUE GARANTIZA EN ALTO GRADO QUE UN PROCESO ESPECIFICO PRODUCIRA CONSISTENTEMENTE UN PRODUCTO SATISFACIENDO SUS ESPECIFICACIONES PREDETERMINADAS, ASI COMO SUS ATRIBUTOS DE CALIDAD.

Cada etapa del proceso de fabricación debe ser controlada para llegar a la máxima probabilidad de que el producto terminado llene las especificaciones de ca lidad de su diseño original.

La FDA reconoce en 1976 que no es posible determinar la esterilidad de pro - ductos fabricados con un proceso de esterilización terminal probando el producto final. Ya que algunas pruebas son de sensibilidad limitada, otras requieren pruebas destructivas para demostrar que los procesos de manufactura son adecuadas y

algunas otras al producto terminado, no son capaces de detectar todas las variaciones que podrían ocurrirle al producto durante el proceso y a su vez tendrían impacto en su seguridad y/o actividad.

El mayor énfasis fue puesto en los productos estériles hasta que en los años 80 la FDA pone atención también en los productos no estériles.

En 1984 reconoce también la validación retrospectiva.

T A B L A 1

ANTECEDENTES DE LA VALIDACION

- 1906 ACTA DE ALIMENTOS Y FARMACOS (EUA)
PREVENIR ADULTERACIONES
- 1938 ACTA DE ALIMENTOS, FARMACOS Y COSMETICOS (EUA)
CERTEZA DE SEGURIDAD
- 1962 PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA
PROBAR EFICACIA, VALIDACION DE METODOS
- 1976 PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA DE ACTUALIDAD (EUA)
VALIDACION DE PROCESOS DE ESTERILIZACION
- 1979 PRACTICAS ADECUADAS DE MANUFACTURA DE ACTUALIDAD (EUA)
SECCION 211.110 VALIDACION GENERAL DE PROCESOS
- 1980 FARMACOPEA EUROPEA ANEXO VOLUMEN II (EUROPA)
VALIDACION DE PROCESOS DE ESTERILIZACION
- 1982 NORMAS PARA LA PRACTICA DE UNA CORRECTA VALIDACION (IFMA)
VALIDACION GENERAL DE PROCESOS
- 1983 GUIA PARA LA VALIDACION DE PROCESOS (FDA-EUA)
VALIDACION DE PROCESOS PARA PRODUCTOS NO ESTERILES
- 1985 TODO PROCESO QUE NO ESTE VALIDADO SE CONSIDERA FUERA DE CONTROL.

II VALIDACION Y CONTROL EN PROCESO

El propósito de la validación es identificar parámetros críticos del proceso, y ver que medidas se tomarán para poder controlarlos.

Sin control en proceso el trabajo de validación llega a ser únicamente un estudio académico, esto es lo mismo que decir que estamos usando un autoclave sin estar llevando un control de temperatura.

Un control adecuado en proceso frecuentemente puede eliminar costosas revalidaciones del proceso.

Una regla importante de control en proceso tiene lugar en un programa de aseguramiento de calidad el cual consta de las siguientes etapas.

- 1.- DESARROLLO
- 2.- CONTROL Y MONITOREO EN PROCESO
- 3.- AUDITORIA
- 4.- MODIFICACIONES

1.- DESARROLLO (2,3)

Los industriales japoneses han encontrado que 40% de los problemas de calidad se localizan en el diseño del producto. Un diseño de alta calidad permitirá reducir considerablemente los problemas potenciales para conseguir calidad en la manufactura.

Consideramos como calidad de diseño o desarrollo al grado en que se han definido las características de calidad de un producto y en que se conocen los factores esenciales que la afectan y la controlan.

Es por lo antes mencionado que la comprobación de que un proceso se encuentra validado se obtiene de preferencia con el análisis de la información generada desde el desarrollo.

A lo largo de la fase de desarrollo es preciso seguir una metodología racio

nal encaminada a la futura validación que incluya las siguientes etapas:

- a) Definición de las características de calidad del producto (variables dependientes)
- b) Selección de la Tecnología y materiales (variables independientes)
- c) Relación de variables
- d) Experimentación racional
- e) Establecimiento de límites y especificaciones
- f) Preparación de Documentos de transferencia de la Tecnología a las áreas productivas.

2.- CONTROL Y MONITOREO EN PROCESO

Se deben establecer procedimientos estándar para llevar a cabo el monitoreo de los procesos, en los cuales se indicará la forma de monitoreo, que puede ser por lote, durante el proceso, diariamente, semanalmente, anualmente etc.

3.- AUDITORIA

La auditoria puede ser definida como el examen y verificación del desempeño de procesos y sistemas en comparación con un estándar.

La auditoria de calidad se basa en la revisión de la estadística (documentación, datos, resultados) y la dinámica (implementación) de cada proceso ó sistema.

Las auditorias proveen importante información al sistema de control de calidad relativa al establecimiento de prioridades, mejora de sistemas y consistencia en calidad del producto.

Las auditorias deben ser conocidas y analizadas por la alta gerencia.

La responsabilidad primaria de una auditoria es el ayudar a identificar y corregir las deficiencias antes que afecten a los productos de la compañía y su reputación de calidad.

Otros propósitos de la auditoria son:

- Medir y evaluar el nivel de desempeño del sistema, proceso, procedimientos y operaciones en el aseguramiento de calidad y la uniformidad de los resultados.
- Detectar desviaciones significativas en planes y operaciones según del grado deseado de uniformidad y cumplimiento de estándares.
- Asegurar la utilización de la información para la prevención, en lugar de la sola corrección de los problemas.

El énfasis de la auditoría debe hacerse en las características que cumplen los cuatro objetivos de calidad básicos en la producción farmacéutica:

- a) Todo aquello que tenga que ver con la seguridad del producto.

Esto incluye puntos como: Identidad, etiquetado impurezas dañinas, ausencia de contaminación cruzada etc.

- b) Todo lo que tenga efecto en la eficacia del producto.

Aquí se trata con los atributos que garantizan el logro de la función deseada. Esto involucra potencia, biodisponibilidad y estabilidad.

- c) Aquello que impacta en la aceptación del producto por parte del consumidor. Esto implica lo concerniente a aquellas propiedades y características del producto que lo hacen aceptables para el paciente, tales como: color, olor, sabor, tamaño, textura, dureza, etc.

- d) Aquello que tiene efecto en los requerimientos impuestos por la regulación sanitaria.

Para que un producto sea aceptado en el mercado farmacéutico debe asegurarse que tanto el producto como sus medios de difusión cumplan con todas las leyes aplicables a ellos.

El auditor de calidad de la validación debe cubrir tres puntos principales:

- 1) La auditoría de las operaciones de manufactura y sus sistemas internos para detectar la efectividad de la operación en su control de calidad.
- 2) La auditoría de los sistemas externos de soporte a las operaciones de ma-

nufactura para establecer si los sistemas son adecuados en términos de proveer los insumos requeridos para la operación y el grado de confianza que puede ponerse en cada sistema según su contribución a la calidad del producto

3) La revisión de los productos obtenidos por el proceso validado para asegurar que el producto, de hecho es el mismo que el originalmente diseñado en todos los aspectos de calidad y en las necesidades clínicas determinadas.

Recordemos que la validación es la demostración de que el sistema es capaz de producir consistentemente productos de calidad lote a lote.

Es por esto que el auditor debe verificar la orientación general del sistema, de su compromiso y coherencia con los objetivos de la calidad.

4.- MODIFICACIONES

Existen gran variedad de razones por la cuales es necesario hacer cambios en un sistema por ejemplo; mejorar la productividad, bajar costos, requerimientos de calidad, nuevo equipo, nuevo proceso etc.

En ocasiones existen cambios muy pequeños en el proceso que son imperceptibles, pero que causan grandes modificaciones en el proceso.

Por lo que cambios en el proceso requieren ser revalidados.

De aquí que los controles en proceso son muy importantes y podemos proveer cartas de control al operador con bases estadísticas, las cuales con 2 ó 3 desviaciones estándar indiquen si el proceso esta bajo control, lo cual nos dará un producto con las especificaciones conocidas.

III.- LIMITACIONES DE LA VALIDACION

No hay limitaciones en el concepto de la validación cuando se relaciona a la habilidad de asegurar la calidad y la reducción de costos, pero por el lado práctico, la validación no es el CURA-TODO.

El personal es la causa de muchos problemas en el proceso.

Un proceso validado requiere que la gente siga los procedimientos, haga el trabajo concientemente y sin error, sin hacer modificaciones al sistema.

Las deficiencias del personal que afectan la calidad y la productividad no se limitan únicamente a los operadores, generalmente las deficiencias de supervisores directores y gerentes son más significativas.

Un operador puede hacer poco si sus superiores no lo provee de herramientas adecuadas para hacer el trabajo y de los controles del proceso, equipo adecuado, servicios, sistemas y procedimientos.

Hay que considerar los costos del proceso de validación ya que la gerencia puede destinar medios para el programa de validación y como estos medios regularmente son limitados, es necesario que el personal de validación asuma un fuerte compromiso con dicho programa de validación.

Se puede gastar mucho dinero en servicios, equipos, desarrollo de sistemas, controles en proceso y estudios de validación. Y aún así, es imposible asegurar la calidad en 100%.

Una de las definiciones de la validación dice "Que es una evidencia documental que provee un alto grado de aseguramiento que un proceso con adecuado control puede dar un producto con una predeterminada calidad".

Puede esperarse de la validación un alto grado de aseguramiento de la calidad. Este grado de aseguramiento deberá ser evaluado para tener un balance entre el costo y beneficio.

La validación nos proporciona un alto aseguramiento de la calidad y puede ayudar en la reducción de los costos de manufactura, pero también puede involucrar un riesgo, que resulte un producto muy costoso.

IV.- COMPONENTES DE VALIDACION (2,4)

Enseguida se muestran los factores que afectan la calidad de manufactura donde se puede ver que la validación de procesos requiere la calificación de cada uno de los elementos importantes del proceso.

La importancia de cada uno de los elementos puede variar de proceso a proceso, pero de los comúnmente considerados en cualquier tipo de proceso son los siguientes

tes:

- 1.- PROCEDIMIENTOS DE PRUEBAS ANALITICAS.
- 2.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.
- 3.- SISTEMAS DE SOPORTE CRITICOS.
- 4.- CALIFICACION DE LA OPERACION.
- 5.- MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE.
- 6.- EQUIPO.
- 7.- SERVICIOS
- 8.- CALIFICACION DE LAS ETAPAS DE MANUFACTURA
- 9.- DISEÑO DEL PRODUCTO.

- 1.- PROCEDIMIENTOS DE PRUEBAS ANALITICAS.

Estos son usados para determinar por ejemplo la potencia de un principio activo, niveles de impurezas o productos de degradación etc.

La calificación y validación de estos procedimientos de análisis deben tener las siguientes características: Que sea

- SENSIBLE
- LINEAL
- EXACTO
- PRECISO
- REPRODUCIBLE
- ESPECÍFICO

Los criterios de aceptación del método dependen del propósito del método, por ejemplo la determinación de la potencia del ingrediente activo debe ser más preciso que la determinación de productos de degradación no tóxicos.

Como las pruebas analíticas se usan en la calificación de otros elementos del proceso, la calificación de los métodos es uno de las primeras tareas que deberán de ser realizadas.

- 2.- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS.

Muchos equipos e instrumentos de medición son usados en la industria farma

ceútica para controlar los procesos, los cuales pueden ser mecánicos, automáticos ó manuales.

En todos los casos es necesario que todos los instrumentos de medición de pasos críticos del proceso sean calibrados. Algunos de los instrumentos que tienen que ser calibrados incluyen termómetros, manómetros, medidores de humedad relativa, controladores de tiempo, alarma, etc.

Entre los instrumentos de laboratorio que también deben calibrarse están los cromatógrafos, espectrofotómetros, medidores de pH etc.

Por lo mencionado anteriormente se debe tener un programa de calibración el cual debe incluir:

- DECISION DE INCLUSION DEL INSTRUMENTO
- SELECCION DEL INSTRUMENTO
- INSTALACION DEL INSTRUMENTO
- ESTANDARES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS
- CALIBRACION DE INSTRUMENTOS
- ENTRENAMIENTO
- DOCUMENTACION
- PLANEACION A LARGO PLAZO
- CONTROL DEL PROGRAMA QUE INCLUYE:
 - . POLITICAS Y PROCEDIMIENTOS
 - . BITACORA E INTERVALOS ENTRE CALIBRACIONES
 - . MEDICIONES DEL DESEMPEÑO
 - . AGENCIAS EXTERNAS DE CALIBRACION
 - . AUDITORIAS
 - . ACCIONES CORRECTIVAS A RESPUESTAS FUERA DE TOLERANCIA

Antes de que se pueda intentar cualquier estudio de validación, debe asegurarse la exactitud del equipo de medición usado para el monitoreo, control y evaluación del proceso.

Así que la calibración de los instrumentos debe llevarse a cabo en las prime

ras fases del programa de validación

3.- SISTEMAS DE SOPORTE CRITICOS

Un sistema de soporte crítico en general es cualquier sistema que se necesita en la planta para poder operar diariamente, entre los cuales se incluyen sistemas de aire, sistemas eléctricos, vacío, agua etc.

Para los propósitos de validación nos debemos enfocar en los sistemas de soporte críticos, los cuales son sistemas que deben operar a cierto nivel de orden y que deben ser mantenidos dentro de niveles de calidad para dar un producto final adecuado. Es evidente, por ejemplo, que un aire inadecuado para filtración puede darnos como resultado un producto contaminado, especialmente cuando es utilizado en un proceso de llenado aséptico.

Algunos ejemplos de sistemas de soporte críticos son: (2,24,41,42,49,50)

- AIRE ACONDICIONADO
- AGUA PARA INYECCION, AGUA PURIFICADA, AGUA POTABLE (36,38,44,48,51)
- VAPOR
- AIRE COMPRIMIDO
- NITROGENO
- SISTEMAS DE DRENAJE

La calificación de los sistemas de soporte críticos consiste de tres fases:-

(2)

- 1.- DISEÑO
- 2.- INSTALACION Y RETO DEL SISTEMA
- 3.- MONITOREO

La primera fase para la calificación de los sistemas es el diseño de los mismos. Debe localizarse y revisarse los datos técnicos sobre los componentes del sistema (filtros, deionizadores, compresores, válvulas etc.)

Deben prepararse dibujos de distribución de sistemas de aire, agua y drenaje.

Cuando se trata de un sistema ya existente deberán localizarse y corregir-

se las posibles deficiencias (por ejemplo "piernas muertas" en el sistema de tuberías, gradientes de presión incorrectas, inadecuada filtración, etc.)

La segunda etapa involucra hacer la instalación correcta, como fue diseñado y de ser posible retar el sistema para demostrar que es seguro durante el proceso finalmente, el sistema debe de ser monitoreado a intervalos regulares, para asegurar que el sistema sigue funcionando adecuadamente. Por ejemplo, un filtro HEPA es usualmente probado y retado usando la prueba de DOP.

4.- CALIFICACION DE LA OPERACION

La operación es el componente más importante de un proceso.

Así que la calificación del operador, el entrenamiento y la experiencia son absolutamente esenciales en el programa de validación.

Un operador no entrenado puede ser negativo para el trabajo a realizar. El operador debe ser entrenado en todos los aspectos del trabajo.

Es de vital importancia un programa de entrenamiento para hacer del conocimiento del operador la importancia de no hacer cambios en un proceso validado, considerando las consecuencias de cualquier cambio en el proceso validado, como puede ser la necesidad de revalidar el proceso si los cambios son significativos.

Frecuentemente los problemas y fallas que ocurren son causados por cambios hechos a un proceso validado por personal bien intencionado.

5.- MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE EMPAQUE

La calificación de los materiales consiste en conjuntar todas las especificaciones y todos los parámetros críticos de éstos.

Las especificaciones deben cumplir las necesidades que requiere el producto. Frecuentemente las especificaciones de los materiales y las materias primas deben ir más allá de las especificaciones que podemos encontrar en la farmacopea oficial, por ejemplo en algunas materias primas especificaciones como son el tamaño de partícula.

Además se debe calificar al proveedor, para lo cual se puede incluir pruebas a muestras y auditar las instalaciones del proveedor.

Para la fabricación de productos farmacéuticos, los tapones y los envases

tienen que asegurar la compatibilidad con el producto, además que los tapones aseguren la integridad del producto.

6.- EQUIPO

La calificación del equipo empieza con el diseño y selección del proceso, seguido de la instalación y verificación de las funciones del equipo. La calificación del equipo también requiere de procedimientos escritos que describan la operación apropiada del equipo, el desarrollo de un programa adecuado de mantenimiento, validación de procedimientos de limpieza, y el entrenamiento del personal que usará el equipo y la supervisión del uso del equipo.

Los procedimientos de limpieza deben mostrar ser adecuados para remover productos fabricados anteriormente y residuos de suciedad y dejar niveles muy bajos de los agentes sanitizantes, disolventes etc.

Si el equipo tiene que estar libre de pirógenos, el procedimiento usado tiene que mostrar ser efectivo. (5)

Las computadoras se usan con frecuencia como equipo de control de proceso, por ejemplo; el uso de computadoras para controlar esterilizadores. La validación de las computadoras es similar a la calificación de los otros equipos.

Las computadoras que funcionan como controladoras del sistema deben ser retadas para hacer seguro el sistema y que funcionen adecuadamente bajo una variedad de condiciones.

Periodicamente las computadoras tienen que ser revisadas para asegurar que todavía funcionan adecuadamente.

7.- SERVICIOS

El proceso de validación de los servicios en la industria farmacéutica para la producción aséptica de medicamentos para consumo humano es una de las etapas de una larga cadena de eventos.

Primeramente tenemos que preguntarnos porque, qué y dónde.

Examinando el porqué se realiza este proyecto, si el propósito es el de ganar nuevo mercado, ser creativos y trabajar con procesos bajo control, tenemos que hacer primeramente consideraciones de costos.

La siguiente pregunta, ¿qué? estamos planeando construir, se debe diseñar de acuerdo al producto que se va a fabricar, si el producto será empacado en cajas colectivas ó empaques individuales, si requiere esterilización, que espacio se necesitará, etc. La localización de un servicio es de vital importancia, hay varios enlaces entre la localización y validación que deben considerarse.

Por ejemplo, el proceso puede necesitar estar cerca de una fuente de agua de buena calidad. La cantidad de agua disponible puede ser también importante, las restricciones para su uso, pueden ser limitantes para la producción, especialmente para los procesos de lavado el cual también debe ser validado.

Se deben establecer y validar sistemas de entrenamiento, en algunos casos se necesita humedad controlada y aire limpio para algunas áreas las cuales también deben ser validados. La localización de un proveedor es importante ya que será más fácil la calificación de uno cercano que la de uno que está muy lejos de nuestra planta, lo mencionado anteriormente son algunos puntos que debemos tomar en cuenta para determinar la localización de nuestra planta.

Hay cuatro etapas básicas para la iniciación de un proyecto.

- 1.- Planear
- 2.- Documentación

3.- Construcción e instalación

4.- Pruebas.

1.- PLANEAR.

Planear es la más importante de las cuatro etapas, ya que es lo fundamental del proyecto, y es lo que soportará el peso de todo el estudio.

Inicialmente el plan es flexible, sujeto a revisiones para asegurar que se realice el mejor diseño.

Una vez establecido cualquier cambio que se quiera realizar, se deberá fundamentar para poder aceptarlo.

La distribución de los servicios de la planta debe ser completamente entendida por todos los involucrados, especialmente producción y control de calidad.

Estando de acuerdo se podrá poner por escrito y empezar la construcción de los servicios de la planta.

Entre los principales elementos que se deben considerar en el proceso de la planeación tenemos.

- a) Selección del sitio de construcción de la planta y servicios.
- b) Designación del personal responsable.
- c) Propósito del proyecto.
- d) Elaboración de protocolos individuales para cada área.
- e) Cálculos de capacidades.
- f) Consideración de las vías de flujo
- g) Distribución de los departamentos

h) Selección del equipo

i) Tipo de sistema de control ambiental

2.- DOCUMENTACION

Es necesario que todos los servicios instalados tengan su documentación adecuada y debidamente elaborada para evitar en un momento dado problemas ante las autoridades sanitarias, para demostrar el porque fue hecho

Entre la documentación debemos encontrar:

a) Especificaciones

b) Procedimientos de operación de equipos y servicios

c) Protocolos de validación para probar los servicios

d) Control de los dibujos de ingeniería

e) Orden de trabajo para mantenimiento

f) Pruebas de ingeniería

g) Criterios de calidad aceptados

h) Progresos de la construcción de la planta y los servicios

3.- CONSTRUCCION E INSTALACION

Es preferible empezar de fuera hacia adentro, de manera que resulta más útil para entender en esta fase, cómo debemos de validar los procesos.

A) CONSTRUCCION

- PREPARACION DEL TERRENO

- PAREDES EXTERIORES

- CUARTOS

- DRENAJE

- DUCTOS

- TUBERIAS

- DECORACION DEL EXTERIOR

B) INSTALACION

- EQUIPO

4.- PRUEBAS

La fase de instalación concluye cuando todo el equipo esta operando en la forma en que fue documentado inicialmente, esto quiere decir que todo esta operando correctamente.

La fase en el diseño y la validación de los servicios se efectua en dos etapas.

ETAPA I

Validación del sistema: En la cual probaremos que el equipo esta funcionando con seguridad y adecuadamente como marcan las especificaciones.

ETAPA 2

Validación del proceso: En las cuales probaremos que los sistemas para operar el equipo funcionan de la manera en que se requiere y cumplen con el objetivo de los criterios de aceptabilidad de control de calidad, para realizar un buen trabajo y un buen producto.

8.- CALIFICACION DE LAS ETAPAS DE MANUFACTURA

Para cada diferente tipo de forma farmacéutica existen distintas etapas en el proceso de manufactura que necesitan ser calificadas en un orden adecuado y ser validadas en el proceso completo.

Para productos parenterales se puede decir que las etapas más comunes son las siguientes:

- DESPACHO DE MATERIAS PRIMAS
- MEZCLADO
- FILTRACION ESTERIL
- ENVASADO
- ESTERILIZACION TERMINAL
- INSPECCION DE PARTICULAS
- PRUEBAS DE HERMETICIDAD
- EMPACADO

Las etapas pueden ser diferentes para liofilizados y para parenterales que no llevan esterilización terminal.

9.- DISEÑO DEL PRODUCTO

El diseño del producto consiste de la formulación, del sistema de envasado y taponado, del procedimiento de fabricación, y de las especificaciones de control de calidad.

Cronológicamente el diseño del producto es el primer componente de la validación. Aunque el diseño del producto es responsabilidad del departamento de desarrollo e investigación, se involucra al personal de la planta debido a su experiencia en los procesos y a su conocimiento de las capacidades de la planta.

Un diseño pobre hace casi imposible la validación y los controles en proceso.

V ORGANIZACION PARA LA VALIDACION (2)

Los aspectos formales asociados con la organización para la validación son muchos y muy variados. En 1989 la Pharmaceutical Manufacturing Association

(PMA) presentó estrategias específicas para la organización de la validación.

Formular la misión de un departamento es esencial para asegurar la definición del departamento dentro de la organización, esto no solo incluye a los miembros del grupo de validación, sino que también se incluyen otros departamentos que interactúan en el programa de validación.

En general el comité de validación está representado por los siguientes departamentos: Buenas Prácticas de Manufactura, Investigación y Desarrollo, Control de Calidad, Producción, Mantenimiento e Ingeniería, y Validación.

Este comité puede ser de gran valor para la compañía en los aspectos de la validación siempre y cuando tengan bien establecidos y haga decisiones sobre cómo llevarlos a cabo. Para asegurar que las decisiones tomadas son respaldadas por suficiente información, es necesario tener personal con experiencia en validación y suficiente información técnica.

Dentro del comité de validación es importante contar con personal de la siguiente escolaridad, Químicos, Microbiólogos, Farmacéuticos, especialistas en Estadística y en Computación, lo mismo que expertos en diferentes áreas de Ingeniería.

Además deben reunir las siguientes habilidades:

- 1.- Capacidad para resolver problemas
- 2.- Habilidades interpersonales
- 3.- Habilidades de comunicación oral y escrita

Otro requisito es que sean personas que tengan experiencia en producción que hayan sido promovidos a la clasificación siguiente.

Cada departamento tendrá la misión que ha sido establecida en las operaciones de validación, lo mismo que las pruebas a realizar deben ser según el plan establecido. El llevar a cabo los objetivos de la validación dependen de que exista comunicación interdepartamental como interdisciplinaria dentro de la compañía.

Los departamentos involucrados son: (2,5,6)

- A) DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION
- B) INGENIERIA
- C) DEPARTAMENTO DE PRODUCCION
- D) DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO
- E) DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD
- F) DEPARTAMENTO DE VALIDACION

A. DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION

Un grupo de investigación es el involucrado en el lanzamiento de un nuevo producto o en el mejoramiento de un proceso ya existente, y este es uno de los departamentos iniciales en la validación para asegurar la aceptabilidad del nuevo producto o del mejoramiento del proceso en el área de manufactura. Ya que es común que en las compañías existen "Productos Viejos" o procesos que no están bajo control, el departamento de validación debe de asegurar que los productos nuevos y los procesos estén bajo control.

La comunicación en este punto es crítica, porque el departamento de investigación debe estar vigilante del plan de validación y de los criterios de aceptación, como el de tener validados los métodos analíticos durante la fase de desarrollo.

En esta situación Validación, Producción, Control de Calidad y departamento

de investigación no debe permitir que ningún producto o proceso sea introducido al área de manufactura si no fue primero validado en la planta piloto.

B. INGENIERIA

La relación que debe existir entre el departamento de ingeniería y el departamento de investigación es importante debido a la potencial influencia que tienen para beneficiar la validación, ya que el grupo de ingeniería está involucrado en la instalación de nuevos servicios y equipos. En las etapas iniciales de los proyectos existe la oportunidad ideal de asegurar la aceptabilidad de los procesos, esto involucra que la validación debe ser construida en la fase de diseño, y debe ser continuada, durante la construcción, porque por ejemplo, una cosa es diseñar apropiadamente un sistema para obtener agua para inyección y otra cosa es construirlo adecuadamente así, en este ejemplo es necesario para los esfuerzos de validación se incluyan algunas actividades como son las de documentación de la calidad de las soldaduras y la verificación de la inclinación de las tuberías para evitar que el agua quede estática y permita la proliferación de microorganismos que contaminen posteriormente los productos a fabricar.

Una vez terminada la construcción, la fase de calificación puede empezar, se preparan protocolos de calificación definiendo el diseño y los criterios de operación, se aprueban por las partes involucradas, y se asegura que no existan y se verifica que los servicios se instalen como fueron diseñados.

C. DEPARTAMENTO DE PRODUCCION.

La intervención del personal de producción beneficia el programa de validación. Si los beneficios del programa son realmente entendidos, el personal de validación soportará y apoyará estos objetivos, ya que un proceso validado da confianza para la elaboración de productos de calidad (lo cual dará poco rechazos,

reprocesos, reclamos etc.). Ya que un programa de validación bien soportado por un adecuado programa de control de cambios del proceso asegura que el proceso sea real, y no una ficción, estos efectos positivos justifican las razones económicas, así como las regulaciones de las autoridades sanitarias, por lo que la validación puede ser vista como un negocio para la industria farmacéutica.

Las especificaciones encontradas durante la validación deben ser incorporadas a los procedimientos estándar de operación, no deben permitirse cambios en los procesos a menos que el comité de validación los revise, documente y autorice

D. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO

Sin el apoyo y soporte del departamento de mantenimiento, el mejor diseño e implementación del estudio de validación no rendirá frutos, ya que no deben efectuarse cambios en el equipo sin que sean documentados y aprobados. Como resultado es esencial un programa de educación para el personal de mantenimiento para entender el impacto que puede provocar el mantenimiento preventivo o correctivo.

Una vez entendido este punto, se deberá documentar cualquier cambio hecho y avisar al departamento de validación para que pueda evaluar el cambio y si es necesario validar en su totalidad el proceso ó unicamente parte de él.

E. DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

Como en todos los laboratorios de la industria farmacéutica existe un departamento de control de calidad para realizar las pruebas de soporte, debe existir una comunicación adecuada con este departamento ya que en los protocolos de validación existirán pruebas de laboratorio, que deben ser realizadas por control de calidad por ser de vital importancia para la validación, además los resultados obtenidos deben ser registrados por escrito.

F. DEPARTAMENTO DE VALIDACION

El departamento de validación esta encargado de desarrollar los protocolos

de validación y coordinar el trabajo durante el tiempo en el cual se esté realizando la validación, es el departamento que tendrá a su cargo la coordinación del comité de validación, y deberá tener todo el apoyo de los departamentos involucrados.

El comité de validación deberá tener el apoyo de la Empresa para poder llevar a cabo en su totalidad y plena satisfacción sus objetivos.

Como el proceso a ser validado se lleva dentro de la planta, el programa de validación es responsabilidad del gerente de planta el cual, cuando la empresa es grande tiene un coordinador a la cabeza del comité de validación, cuando la planta es pequeña el mismo gerente toma esta tarea.

El coordinador del comité de validación con la ayuda de todo el equipo desarrollan el programa de calificación para cada uno de los componentes del proceso a ser validado.

También verificará que el programa sea ejecutado adecuadamente y los datos sean registrados en el reporte correspondiente, coordinando además la evaluación de los resultados.

VI PROGRAMA DE VALIDACION

Como ya se mencionó anteriormente la validación de procesos y las Buenas Prácticas de Manufactura intentan ayudar a obtener productos de calidad.

La validación la podemos clasificar en: (7,8)

- VALIDACION PROSPECTIVA
- VALIDACION CONCURRENTE
- VALIDACION RETROSPECTIVA

Las tres tienen el propósito de asegurar que los productos terminados han

sido elaborados con procesos bajo control.

Para lograr el objetivo antes mencionado se necesita elaborar un programa de validación el cual tiene como objetivo el de proveer una evidencia documentada de que el proceso esta haciendo, ha hecho o hará lo que tiene el propósito de hacer, enforma exacta, confiable y repetitiva.

la validación la podemos enmarcar en tres fases: (7)

A. ETAPA DE PREVALIDACION

B. ETAPA DE VALIDACION

C. ETAPA DE POSTVALIDACION O MANTENIMIENTO DE LA VALIDACION

A. ETAPA DE PREVALIDACION O CALIFICACION

Es la etapa en la cual todos los instrumentos y equipos críticos son calibrados. La instalación es calificada con el fin de verificar que todos los aspectos de la instalación se apegan al diseño original.

B. ETAPA DE VALIDACION

Al terminar la etapa de prevalidación, las etapas iniciales en la validación de procesos son:

- Identificar cuál es el propósito del sistema
- Separar convenientemente el sistema dentro de etapas ó módulos.
- Identificar el propósito de cada módulo.

Etapas subsecuentes son:

- Identificar los parámetros críticos
- Definir los rangos de operación para cada uno de los parámetros críticos del proceso dentro de cada módulo.

- Desarrollar testimonios documentados de que los rangos de operación dentro de cada módulo son apropiados.
- Demostrar que el proceso completo funciona correctamente cuando todos los módulos se ensamblan.

Probar la aceptabilidad de los rangos de operación para los parámetros, involucra establecer que el producto es de buena calidad y está protegido mientras se manufactura dentro de estos rangos.

La validación se puede llevar a cabo mediante la validación prospectiva, concurrente y retrospectiva las cuales se llevan a cabo con un plan en forma de protocolo de validación.

C. ETAPA DE POSTVALIDACION O MANTENIMIENTO DE LA VALIDACION

Ya validado el proceso es necesario poder preservarlo, por lo que se deben tomar medidas para poder detectar cualquier cambio significativo en el proceso y poder evaluarlo.

Los cambios pueden afectar al equipo, a los procedimientos estándar de operación, a instrucciones de manufactura, a las condiciones ambientales etc. y pueden alterar el estado de control.

Si se considera necesario, en respuesta a los cambios efectuados se puede llevar a cabo revalidación del proceso o de una parte del mismo.

Como reforzamiento de la práctica de control de cambios, el proceso debe ser revisado cuando menos una vez al año como lo marcan las GMP, para poder detectar pequeños cambios que son imperceptibles, pero que pueden afectar el estado de control del proceso.

VII PROTOCOLO DE VALIDACION

La validación de un proceso no deberá de ser iniciada sin tener un protocolo de validación aprobado. Un protocolo es un documento en el cual se determina el plan general del procedimiento para la validación del proceso y la forma en que se checará. (2,5,6,9,10)

Este documento será escrito y aprobado por el comité de validación.

La aprobación del protocolo por el comité es de vital importancia y tiene gran trascendencia para poder derribar las barreras que regularmente existen dentro de la organización de una compañía.

El protocolo deberá reflejar la filosofía a seguir en la validación del proceso, además de que se debe asegurar que el proceso continúa trabajando dentro de parámetros específicos. Cualquier desviación de lo estipulado en el protocolo de validación debe ser justificado y aprobado por el comité de validación. La justificación de cualquier cambio deberá se cuidadosamente reportada.

Un protocolo debe definir claramente el objetivo, equipo, criterios de aceptación y niveles de rechazo y las formas de reporte para cada caso o etapa.

El protocolo debe ser escrito de acuerdo con el proceso que se trate, o de una pieza específica del equipo.

Es difícil dar alguna forma de protocolo general para la validación de procesos, pero para fines de nuestro trabajo daremos un formato que puede ser utilizado por otras personas y modificado según el proceso específico de que se trate.

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION

- I.- TITULO
- II.- PERIODO DE REVISION
- III.- OBJETIVO
- IV.- RESPONSABILIDADES
- V.- CONDICIONES DE OPERACION
- VI.- MEDICION DE LAS CONDICIONES DE OPERACION
- VII.- CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO
- VIII.-LOCALIZACION DEL EQUIPO
- IX.- DIAGRAMA DE FLUJO
- X.- CUADRO DEL PROGRAMA DE VALIDACION
- XI.- PROCEDIMIENTOS PARA LA VALIDACION
- XII.- RESULTADOS Y GRAFICAS
- XIII.-CONCLUSIONES.
- XIV.- APROBACIONES Y FECHAS.

VIII VALIDACION DEL LLENADO ASEPTICO.

Para el proceso de llenado aséptico de polvos algunos de los parámetros del diseño de servicios que se tienen que tomar en la validación son: (2,3,5,6,11,12 13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23).

- EFICIENCIA DE FILTROS HEPA
- PATRONES DE FLUJO
- PRESION DIFERENCIAL DEL AREA ASEPTICA
- NUMERO DE CUARTOS Y CAMBIOS DE AIRE POR HORA
- HUMEDAD
- TEMPERATURA

Entre los parámetros de la operación que deben tomarse en cuenta en la validación están:

- ESTERILIDAD DE MATERIA PRIMA
- ESTERILIZACION Y DESPIROGENIZACION DE COMPONENTES
- CONTACTO ENTRE EQUIPOS Y MATERIAS PRIMAS
- EQUIPO DE ESTERILIZACION

- TECNICAS DE SANITIZACION
- LLENADO ASEPTICO Y TAPONADO
- TECNICAS ASEPTICAS Y TECNICAS DE VESTIDO DEL PERSONAL (46)

En el presente trabajo se desarrollaron los siguientes puntos del programa de validación

- Validación de los sistemas de aire del área aseptica
- Validación microbiológica del área aseptica
- Validación de la operación del llenado aseptico
- Validación de la sanitización de trampas y vestidores
- Validación de desinfectantes

IX VALIDACION DE LOS SISTEMAS DE AIRE DEL AREA ASEPTICA

La importancia del aire como un acarreador ó vector de contaminantes a un área aseptica ha sido determinado por muchos estudios, entre los cuales los más concluyentes han sido hechos por la National Aeronautic and Space Administration (NASA) durante los tempranos días de la era espacial. Tiempo después la industria farmacéutica reconoce que para sus procesos asepticos tiene la necesidad de usar sistemas para prevenir la contaminación, el desarrollo de filtros de alta eficiencia HEPA para limpiar el aire cambió el proceso para el control de la contaminación. (2)

Con el uso de nuevos equipos fue posible limpiar el aire a niveles aceptables.

Como el uso de filtros HEPA se ha hecho popular, se han desarrollado nuevas técnicas para la colocación de los mismos.

Uno de los más sobresalientes es el sistema de flujo laminar que fue introducido en los años sesentas. Este produce aire moviendose continuamente en una

sola dirección y a una misma velocidad con lo cual desplaza los contaminantes que se encuentran en su camino y los elimina de las zonas críticas. (2)

El objetivo principal de los sistemas de aire es el de preservar el ambiente bajo niveles adecuados de calidad, por lo que un trabajo deficiente del sistema puede repercutir en la calidad del producto final.

Las Buenas Prácticas de Manufactura señalan que se tengan procedimientos adecuados para prevenir la contaminación y estos se deben reflejar en el diseño, construcción y en la operación de un sistema de aire, se deben incluir especificaciones de la instalación, tipos de filtros y sistemas de distribución.

La idea primordial de las Buenas Prácticas de Manufactura es la de construir la calidad a través de todo el proceso.

El sistema de aire actúa como un acarreador de todos los elementos indeseables del área aséptica.

La validación en este caso, intenta asegurar el trabajo adecuado y continuo del sistema de control del aire durante cada etapa de manufactura del sistema y del proceso del producto.

Durante la validación se deben conocer los parámetros de diseño, después de la instalación se debe checar que funcione con los parámetros del diseño original, con lo cual deben ser comparados mediante pruebas específicas bajo condiciones normales de operación.

En un sistema validado los parámetros de trabajo del sistema deben ser mejores que los del diseño, y deben de mantenerse durante la operación aséptica. El sistema debe ser retado bajo condiciones estándar y no estándar de operación (caso crítico) que pueden encontrarse en cada día de trabajo.

La idea de retar el sistema bajo condiciones diferentes a las normales, pero que pueden encontrarse durante la operación, es para determinar como cambian los parámetros del ambiente dentro del área aséptica y verificar si el sistema de aire es capaz de volver a los parámetros permisibles el área, para no afectar la ca lidad del producto.

Las pruebas y procedimientos de medición de los sistemas de aire son univer sales, sin embargo cada sistema es único y crea la necesidad para retos específicos para asegurar la operación continua del sistema.

Los sistemas de aire utilizados en la industria farmacéutica varían depen -- diendo del proceso, podemos encontrar.

- a) MEDIO AMBIENTE CRITICO CONTROLADO
- b) MEDIO AMBIENTE CONTROLADO

Las áreas con medio ambiente crítico controlado pueden a su vez subdividirse da la siguiente forma:

- 1.- CUARTOS CON FLUJO LAMINAR
- 2.- CUARTOS CONVENCIONALES EQUIPADOS CON FILTROS TERMINALES
- 3.- CUARTOS CONVENCIONALES EQUIPADOS CON BANCOS DE FILTRO LOCALIZADOS FUERA DEL CUARTO.ASEPTICO.

La selección del sistema de filtración depende de las siguientes caracteristicas:

- a) Eficiencia de retención del filtro y forma de retención
- b) Caída de presión del aire y cantidad de volumen de aire suministrado

c) Vida media

d) Capacidad de retención de la carga de polvo.

Existen varios métodos para la evaluación de los sistemas de filtración de aire entre los cuales estan (2)

I) METODO USANDO POLVO SINTETICO CON UNA MEZCLA CON DIFERENTES TIPOS DE POLVO Y TAMAÑO DE PARTICULA.

Se pesa el filtro y posteriormente se pasa el polvo, mediante una corriente de aire a través del filtro, terminada la operación se vuelve a pesar el filtro.

Conociendo el peso original del polvo sintético, del filtro antes y después de pasar el polvo, se determina la cantidad y peso del polvo retenido.

El resultado del peso de polvo retenido se expresa en porcentaje.

Esta prueba se efectúa en filtros donde el aire de las áreas está extremadamente contaminado con polvos, los filtros son de cuarzo y de baja eficiencia.

II) PRUEBA QUE USA AIRE ATMOSFERICO SIN ADICION DE POLVO

Esta prueba es más rigurosa que la prueba del peso del filtro.

Muestras de aire sucio y aire limpio se pasan a través de muestras de filtro de color blanco. Se pasa aire limpio por el filtro hasta que se decoloran al mismo grado que el del aire sucio.

La decoloración de los filtros se mide con una fotocelda que determina la disminución de la intensidad de luz de una fuente luminosa que se pasa a través del filtro.

El aire atmosférico es usado comunmente como material de prueba, esta prueba es útil para filtros de una eficiencia intermedia.

III) METODO EMPLEANDO PARTICULAS DE UN PESO Y TAMANO UNIFORME

Estas partículas son generadas termicamente por medio de un sistema que las genera en aerosol y en una concentración conocida dentro del flujo de aire que pasa a través de los filtros.

Este método es usado para filtros absolutos de alta eficiencia (HEPA), y es conocida como prueba del DOP.

Es un método exacto y continuo que asegura la calidad de filtros usados en áreas críticas.

Los filtros HEPA son filtros de alta eficiencia capaces de retener partículas tan pequeñas de 0.3 micras.

La presión y el volumen de aire son críticos de mantener la integridad de un ambiente adecuado en el área crítica.

Para asegurar mantener las condiciones de presión positiva y volumen de aire es necesario instalar y diseñar los equipos correctamente.

Para asegurar que el equipo es capaz de recuperar la presión diferencial en ciertas circunstancias como es la apertura de puertas, deben existir equipos de control que estén calibrados antes de ser puestos en operación.

REPORTE DE VALIDACION DEL AREA
ESTERIL

PROTOCOLO PARA AREAS ESTERILES			

"Protocolo para la evaluación de cuartos limpios asépticos, utilizados en la manufactura de productos parenterales líquidos y polvos"

No. 0003

1.0 OBJETIVO

Mostrar que la instalación de las áreas limpias asépticas son confiables y consistentes para la manufactura de productos parenterales.

2.0 INSTRUMENTACION DE PRUEBA

- 2.1 Anemómetro (para velocidad de aire)
- 2.2 Fotómetro (para prueba de integridad de filtros HEPA)
- 2.3 Contador electrónico (para partículas ambientales)
- 2.4 Higrómetro (para temperatura y humedad relativa)
- 2.5 Transductor electrónico (para presión diferencial)
- 2.6 Ampolletas de Dióxido de Titanio (para el diagrama de perfil de flujo de aire)

3.0 PROCEDIMIENTO

- 3.1 Prueba de integridad de filtros HEPA.
- 3.2 Cuento y dimensionamiento de partículas.
- 3.3 Evaluación de la velocidad de aire.
- 3.4 Evaluación de la presión diferencial.
- 3.5 Determinación de temperatura y humedad relativa.
- 3.6 Evaluación de cambios de aire.
- 3.7 Determinación del diagrama de flujo de aire.

--	--	--	--

4.0 CRITERIOS DE ACEPTACION

4.1 Integridad filtros HEPA.

4.1.1 El rendimiento mínimo obtenido deberá ser 99.97% de eficiencia en la penetración de DOP.

4.2 Conteo y dimensionamiento de partículas.

4.2.1 El cuarto deberá cumplir con la especificación clase 100.

4.3 Velocidad de aire.

4.3.1 La velocidad promedio de aire filtrado deberá encontrarse en un rango de 27 m/min \pm 20% (90 fpm \pm 20%)

4.4 Presión diferencial.

4.4.1 La presión diferencial del cuarto debiendo ser positiva hacia los adyacentes deberá encontrarse en un rango de 0.13 cm de agua \pm 10% (0.05 plg de agua \pm 10%)

4.5 Temperatura y humedad relativa.

4.5.1 La temperatura deberá encontrarse en un rango 22°C \pm 2°C de uniformidad.

4.5.2 La humedad relativa deberá encontrarse en un rango de 30-70%.

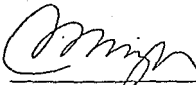
4.6 Cambios de aire

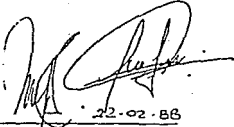
4.6.1 Los cambios promedio del cuarto deberán encontrarse en un rango de 20 cambios por hora \pm 10%.

4.7 Diagrama de flujo de aire.

4.7.1 El diagrama de flujo de aire obtenido deberá indicar laminaridad y paralelismo de la corriente de aire.

5.0 APROBACIONES


2.03.88
I. Q. Jose L. Ortega
DIRECTOR TECNICO


22-02-88
BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA


22/2/88
DEP. O. GUSTOS Y OLORES

REPORTE DE EVALUACION DE CUARTO LIMPIO

DESIGNACION DEL CUARTO:

Area estéril

TIPO DEL CUARTO

ESTADO DEL CUARTO

- Flujo laminar
 Flujo turbulento
 Flujo mixto

- Instalación recién construida
 Instalación en paro
 Instalación en operación

TAMAÑO DEL CUARTO _____

LOCALIZACION DE LOS FILTROS HEPA

ver diagrama de localización anexa.

CONDICIONES ESPECIALES _____

PRUEBA REQUERIDA SI NO

VALORES ESPECIFICADOS:

POR: JH. FECHA 24.VI.88Velocidad promedio fpm. _____ máx.
(m/min) _____ mín.

1. Anemómetro:

Tipo alambre caliente.Rango de uniformidad ⁺ _____ %Fabricante Air Flow.

Porcentaje mínimo de lectura dentro del rango de uniformidad _____ %

Modelo JA-900Calibración octubre 87

VALORES DE PRUEBA:

2. Mediciones tomadas a 10 cm. de los filtros HEPA. 4.7 (plg.)Velocidad promedio 270 fpm. (m/mín)

Rango de uniformidad _____ máx.

3. ¿Se anexa un diagrama de localización de los filtros HEPA?

Porcentaje mínimo de lectura dentro del _____ mín

 SI NO

Rango de uniformidad _____ %

5. Si es afirmativo, la velocidad y uniformidad del flujo en aire, cuando se repitió la evaluación fué la requerida?

SI NO

METODO DE PRUEBA:

IES 5.1 IES 5.2 IES 5.3

NO REQUERIDO

POR: _____ FECHA: _____

1. Método 5.1, Prueba DOP

a) Fotómetro:

Fabricante _____
Modelo _____

LINEAL LOGARITMICO

b) Calibración: _____

c) Lectura aguas-arriba: _____

d) Lectura máx. aguas-abajo: _____

VALORES ESPECIFICADOS

Penetración en filtros HEPA menor a _____
por el método IES 5.1

Penetración en filtros HEPA menor a _____
por el método IES 5.2

Eficiencia total de los filtros HEPA
_____ % mín. por el método IES 5.3

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

Los filtros cubren los requerimientos mínimos de especificación.

SI NO

Aprobado por: _____

Fecha: _____

2. Método 5.2, Conteo de Partículas

a) Contador de Partículas:

Fabricante _____
Modelo _____

Flujo _____ tamaño mín.
partícula _____

Calibración _____

3. Método 5.3, Integridad Total.

a) Fotómetro GALVANOMETRICO

Fabricante _____

Modelo _____

Calibración _____

PRUEBA REQUERIDA

 SI NO

POR: _____ FECHA: _____

1. Higrometro:

Fabricante: _____

Modelo: _____

Calibración: _____

2. Se anexa gráfica de resultado de evaluación de temp. y H.R. cada:

Diario 7 días

3. ¿Se requirieron acciones correctivas al sistema como resultado de estas evaluaciones?

 SI NO

4. En caso afirmativo, especifique: _____
-
- _____
-
- _____

VALORES ESPECIFICADOS

 Uniformidad de temperatura \pm _____ °C.

Rango de humedad relativa _____

RESULTADOS DE PRUEBAS

Diferencial máximo de temperatura _____ °C.

Rango de H.R. _____ a _____ % HR

Aprobado por: _____

Fecha: _____

PRUEBA REQUERIDA

 SI NO

POR: _____ FECHA: _____

1. Se anexa diagrama de ubicación de cuartos asépticos.

 SI NO

2. Se anexa memoria de cálculo por cuarto.

 SI NO

3. ¿Se requirieron acciones correctivas al sistema como resultado de estas evaluaciones?

 SI NO

VALORES ESPECIFICADOS

Núm. de cambios de aire mínimos permisibles _____ cambios /h.

 Rango permisible \pm _____ cambios /h.

RESULTADOS DE LAS PRUEBAS

Cambios de aire mínimos: _____ /h.

Aprobado por: _____

Fecha: _____

CAMBIO DE AIRE

4. En caso afirmativo, especifique:

CONTEO DE PARTICULAS

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Estéril CUARTO No.: microlite flujo laminar FECHA: 29-11-88

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
1 medio filtrante.	0.5 MICRONES= 0
2	No. DE PARTICULAS
3	0.7 MICRONES= 0
4	No. DE PARTICULAS
5	1.5 MICRONES= 0
6	No. DE PARTICULAS
7	3.0 MICRONES= 0
8	No. DE PARTICULAS
9	5.0 MICRONES= 0
10	No. DE PARTICULAS
11	10.0 MICRONES= 0
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: no se detectaron partículas de ningún tamaño, el resultado es satisfactorio para filtro HEPA clase 100.

ANALISTA:

J. Hernández

FIRMA:



Vo. Bo.

FIRMA:



FECHA:

M. JIMENEZ

25. 02 - 88

 H1AC/ROVCO

 02/24/88 18:34:50
 SAMPLE ID = 000008

PARAMETERS
 START TIME =18:34:00
 SF404 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STBL BLV= 005
 SAMPLE TIME= 00M 30S
 NUMBER OF RUNS= 02

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000000
 2 0000000 0000000
 3 0000000 0000000
 4 0000000 0000000
 5 0000000 0000000
 6 0000000 0000000

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000001
 2 0000000 0000001
 3 0000000 0000001
 4 0000000 0000001
 5 0000001 0000001
 6 0000000 0000001

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000001
 2 0000000 0000001
 3 0000000 0000001
 4 0000001 0000001
 5 0000000 0000001
 6 0000000 0000001

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000000
 2 0000000 0000000
 3 0000000 0000000
 4 0000000 0000000
 5 0000000 0000000
 6 0000000 0000000

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Esteril. CUARTO No.: module Flujo laminar FECHA: 24-II-88

FILTRO

No.

- 1
- ~~2~~ bastidor.
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19

No. DE PARTICULAS
0.5 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
0.7 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
1.5 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
3.0 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
5.0 MICRONES= 1

No. DE PARTICULAS
10.0 MICRONES= 0

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: Se detecto una sola partícula en la evaluación
del bastidor de este filtro, por lo tanto el
resultado es correcto.

ANALISTA:

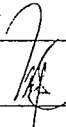
J. Hernández

FIRMA:



Vo. Bo.

FIRMA:



FECHA:

M. JIMENEZ

25-02-88

 HEAD REPORT

 20/24/88 18:57:49
 SAMPLE ID = 000009

PARAMETERS
 START TIME = 18:57:18
 SF#04 ELAP5=00:00:00
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STCL CLV= 035
 SAMPLE TIME= 300 005
 NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000000
 2 0000000 0000000
 3 0000000 0000000
 4 0000000 0000000
 5 0000000 0000000
 6 0000000 0000000

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000002
 2 0000000 0000002
 3 0000000 0000002
 4 0000000 0000002
 5 0000002 0000002
 6 0000000 0000002

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000003
 2 0000000 0000003
 3 0000000 0000003
 4 0000002 0000003
 5 0000001 0000001
 6 0000000 0000000

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000001
 2 0000000 0000001
 3 0000000 0000001
 4 0000000 0000001
 5 0000001 0000001
 6 0000000 0000000

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Esteril. CUARTO No.: modulo flujo laminar FECHA: 24-11-88

FILTRO
No.

- 1
~~2~~ medio filtrante.
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

No. DE PARTICULAS
0.5 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
0.7 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
1.5 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
3.0 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
5.0 MICRONES= 0

No. DE PARTICULAS
10.0 MICRONES= 0

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: El resultado de esta evaluación es satisfactorio
el filtro tiene buena integridad.

ANALISTA:

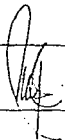
J. Hernández

FIRMA:



Vo. Bo.

FIRMA:



FECHA:

M. Jimenez

25-02-88

```

*****
MERC/ROYCO
*****
92/24/88 19:00:34
SAMPLE ID = 000008

```

```

PARAMETERS
START TIME =19:00:01
SF#04 ECAPS=00:00:30
SAMPLE MODE= TIME
SF#05 STBL DLY= 005
SAMPLE TIME= 00M 00S
NUMBER OF RUNS= 03

```

```

CONDITIONS
SYSTEM NORMAL

```

```

ALARMS
ALL ALARMS DISABLED

```

```

SIZES
CH-1 .50UM
CH-2 .70UM
CH-3 1.50UM
CH-4 3.00UM
CH-5 5.00UM
CH-6 10.00UM

```

DATA

----- RUN 01 -----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000002
2	0000000	0000002
3	0000000	0000002
4	0000001	0000002
5	0000000	0000001
6	0000001	0000001

DATA

----- RUN 02 -----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

DATA

----- RUN 03 -----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

* GC RUN AVERAGE *

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Esteril CUARTO No.: medida flujo laminar FECHA: 24-II-88

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
	0.5 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0
3 medio filtrante.	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 1
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 0
9	No. DE PARTICULAS
10	10,0 MICRONES= 0
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: El resultado de la evaluación es correcto, se detecta una partícula de 3.0 micrones, el filtro está íntegro.

ANALISTA:

J. Hernández

FIRMA:



Vo. Do.

FIRMA:



FECHA:

M. JIMÉNEZ

28-02-88

 NIAC/ROYCO

 02/24/88 19:03:26
 SAMPLE ID = 000000

PARAMETERS
 START TIME =19:02:53
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STSL DLV= 035
 SAMPLE TIME= 00H 30S
 NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .500M
 CH-2 .700M
 CH-3 1.500M
 CH-4 3.000M
 CH-5 5.000M
 CH-6 10.000M

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 000000 000000
 2 000000 000000
 3 000000 000000
 4 000000 000000
 5 000000 000000
 6 000000 000000

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 000000 000000
 2 000000 000000
 3 000000 000000
 4 000000 000000
 5 000000 000000
 6 000000 000000

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 000000 000024
 2 000000 000024
 3 000000 000024
 4 000000 000024
 5 000012 000021
 6 000009 000009

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 000000 000000
 2 000000 000000
 3 000000 000000
 4 000001 000000
 5 000004 000007
 6 000003 000003

mfl. filtro 3 bastidor.

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Estéril CUARTO No.: module flujo laminar FECHA: 24-II-88

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS 0.5 MICRONES=0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES=0
3	No. DE PARTICULAS
4 <u>bastidor.</u>	1.5 MICRONES=0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES=1
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES=0
9	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES=0
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: la cantidad de partículas obtenida en la
evaluación del bastidor de este filtro fue 1 de
3.0 micrones, el resultado es satisfactorio.

ANALISTA: <u>J. Hernández</u>	FIRMA: 
Vo. Bo. <u>M. JIMÉNEZ</u>	FIRMA: 
	FECHA: <u>25-02-88</u>

HIAC/ROYCO

02/24/88 19:05:18
SAMPLE ID = 000008

PARAMETERS
START TIME =19:05:09
SF#04 ELAPS=00:00:30
SAMPLE MODE= TIME
SF#03 STBL DLY= 03S
SAMPLE TIME= 00H 30S
NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
SYSTEM NORMAL

ALARMS
ALL ALARMS DISABLED

SIZES
CH-1 .50UM
CH-2 .70UM
CH-3 1.50UM
CH-4 3.00UM
CH-5 5.00UM
CH-6 10.00UM

DATA
----- RUN 01 -----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000002
2 0000000 0000002
3 0000000 0000002
4 0000001 0000002
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

mfl. Filtro 3 medio filtrante.

DATA
----- RUN 02 -----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000001
2 0000000 0000001
3 0000000 0000001
4 0000001 0000001
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

DATA
----- RUN 03 -----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

* 03 RUN AVERAGE *
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000001
2 0000000 0000001
3 0000000 0000001
4 0000001 0000001
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Esteril CUARTO No.: modulo flege lamin FECHA: 24-IV-88

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
1	0.5 MICRONES= 0
2	No. DE PARTICULAS
3	0.7 MICRONES= 0
4 medio filtrante.	No. DE PARTICULAS
5	1.5 MICRONES= 0
6	No. DE PARTICULAS
7	3.0 MICRONES= 0
8	No. DE PARTICULAS
9	5.0 MICRONES= 0
10	No. DE PARTICULAS
11	10.0 MICRONES= 0
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: no se detectaron partículas de ningún tamaño, el resultado es correcto.

ANALISTA: <u>J. Hernández</u>	FIRMA: 
Vo. Bo. <u>M. JIMENEZ</u>	FECHA: <u>25-02-88</u>

modulo flujo laminar filtro 4 bastidor.

```
*****
H100/00000
*****
02/24/88 19:08:57
SAMPLE ID = 000008
```

```
PARAMETERS
START TIME =19:08:50
SF#04 ELAPS=00:00:01
SAMPLE MODE= TIME
SF#03 STBL DLV= 038
SAMPLE TIME= 000 005
NUMBER OF RUNS= 03
```

```
CONDITIONS
SYSTEM NORMAL
```

```
ALARMS
ALL ALARMS DISABLED
```

```
SIZES
CH-1 .50UM
CH-2 .70UM
CH-3 1.50UM
CH-4 3.00UM
CH-5 5.00UM
CH-6 10.00UM
```

DATA

---- RUN 01 ----		
CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000001
2	0000000	0000001
3	0000000	0000001
4	0000001	0000001
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

mPl. Filtro 4 bastidor

DATA

---- RUN 02 ----		
CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

DATA

---- RUN 03 ----		
CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000003
2	0000000	0000003
3	0000000	0000003
4	0000002	0000003
5	0000001	0000001
6	0000000	0000000

+ 03 RUN AVERAGE +

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000001
2	0000000	0000001
3	0000000	0000001
4	0000001	0000001
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

 AIAC/ROYCO

 02/24 88 19:11:06
 SAMPLE 10 = 000000

PARAMETERS
 START TIME = 19:10:33
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STEL DLY= 035
 SAMPLE TIME= 00M 30S
 NUMBER OF PUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

DATA
 ---- RUN 02 ----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

DATA
 ---- RUN 03 ----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000001
2	0000000	0000001
3	0000000	0000001
4	0000000	0000001
5	0000001	0000001
6	0000000	0000000

* 03 RUN AVERAGE *

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000000
2	0000000	0000000
3	0000000	0000000
4	0000000	0000000
5	0000000	0000000
6	0000000	0000000

 HIAC/ROYCO

 02/24/88 19:46:51
 SAMPLE ID = 000008

PARAMETERS
 START TIME=19:46:18
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STBL DLY= 03S
 SAMPLE TIME= 00H 30S
 NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 000000 0000085
 2 000000 0000085
 3 000000 0000085
 4 000056 0000085
 5 000032 000049
 6 000017 000017

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 000000 0000092
 2 000000 0000092
 3 000000 0000092
 4 000030 0000092
 5 000040 0000054
 6 000014 0000014

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 000000 0001170
 2 000000 0001170
 3 000000 0001170
 4 0000450 0001170
 5 0000437 0000720
 6 0000283 0000283

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 000000 0000449
 2 000000 0000449
 3 000000 0000449
 4 0000174 0000449
 5 0000169 0000274
 6 0000104 0000104

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Esteril. CUARTO No.: Filtro FECHA: 24-II-68
 (de 129. maquina.)

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
	0.5 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0
3	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 3
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 3
9	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES= 2
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: Se detectaron 8 partículas de 3, 5 y 10 micrones,
resultado dentro de especificaciones.

ANALISTA:

J. Hernández.

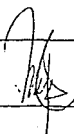
FIRMA:



Vo. Bo.

M. JIMENEZ

FIRMA:



FECHA:

25.02-88

 1100.80000

 02-24/85 14:18:15
 SAMPLE ID = 000008

PARAMETERS
 START TIME =19:18:07
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STBL DLV= 035
 SAMPLE TIME= 00H 30S
 NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED.

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000019
 2 0000000 0000019
 3 0000000 0000019
 4 0000006 0000019
 5 0000008 0000013
 6 0000005 0000005

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000006
 2 0000000 0000006
 3 0000000 0000006
 4 0000003 0000006
 5 0000002 0000003
 6 0000001 0000001

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000001
 2 0000000 0000001
 3 0000000 0000001
 4 0000000 0000001
 5 0000001 0000001
 6 0000000 0000000

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000008
 2 0000000 0000008
 3 0000000 0000008
 4 0000003 0000008
 5 0000003 0000005
 6 0000002 0000002

Filtro Lado Izq. maquina.

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA


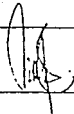
REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Estéril CUARTO No.: Filtro FECHA: 24-II-88
lado derecho máquina.

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS 0.5 MICRONES= 0	No. DE PARTICULAS 0.7 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0	0.7 MICRONES= 0
3	No. DE PARTICULAS	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 0	3.0 MICRONES= 0
7	No. DE PARTICULAS	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 0	5.0 MICRONES= 0
9	No. DE PARTICULAS	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES= 0	10.0 MICRONES= 0
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: En la evaluación de este filtro no se
encontraron partículas de ningún tamaño, por lo
tanto el resultado es correcto.

AVALISTA: <u>J. Hernández</u>		FIRMA: 
Vo. Bo. <u>M. Jimenez</u>	FIRMA: 	FECHA: <u>25-02-88</u>

H19C/R0V00

02/24/88 19:14:04
SAMPLE ID = 000000

PARAMETERS
START TIME =19:10:01
SF#04 ELAPS=00:00:00
SAMPLE MODE= TIME
SF#03 STBL DLY= 008
SAMPLE TIME= 00H 00S
NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
SYSTEM NORMAL

ALARMS
ALL ALARMS DISABLED

SIZES
CH-1 .50UM
CH-2 .70UM
CH-3 1.50UM
CH-4 3.00UM
CH-5 5.00UM
CH-6 10.00UM

DATA

----- RUN 01 -----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

Filtro ledo. der. magnesia.

DATA

----- RUN 02 -----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

DATA

----- RUN 03 -----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

* 03 RUN AVERAGE *
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Estéril. CUARTO No.: Filtro Vestider. FECHA: 24-II-88

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
	0.5 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0
3	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 38
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 33
9	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES= 14.
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: la cantidad de partículas encontrada s.c
encuentra dentro de especificaciones, menos de 100, el
resultado es satisfactorio.

ANALISTA: .

J. Hernández.

FIRMA:



Vo. Bo.

LA JIMÉNEZ

FIRMA:



FECHA:

25-02-88

 ATAC/ROYCO

 02/24/88 19:44:10
 SAMPLE ID = 000003

PARAMETERS
 START TIME =19:43:07
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STBL DLY# 035
 SAMPLE TIME= 00H 30S
 NUMBER OF RINS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000119
 2 0000000 0000119
 3 0000000 0000119
 4 0000050 0000119
 5 0000047 0000069
 6 0000022 0000022

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000081
 2 0000000 0000081
 3 0000000 0000081
 4 0000033 0000081
 5 0000033 0000048
 6 0000015 0000015

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000058
 2 0000000 0000058
 3 0000000 0000058
 4 0000033 0000058
 5 0000020 0000025
 6 0000005 0000005

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000086
 2 0000000 0000086
 3 0000000 0000086
 4 0000038 0000086
 5 0000033 0000047
 6 0000014 0000014

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Esteril.

CUARTO No.: medio ambiente FECHA: 24-IV-88
aica mezcador

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
	0.5 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0
3	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 1
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 1
9	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES= 1
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: Se detectaron solamente 3 partículas mayores de
o 5 micrones, lo cual indica que esta área cumple
con las especificaciones.

ANALISTA: <u>J. Hernández</u>	FIRMA: 
Vo. Bo. <u>M. JIMENEZ</u>	FECHA: <u>25-02-88</u>

 HIRC/ROYCO

 02/24/88 19:26:07
 SAMPLE ID = 000008

PARAMETERS
 START TIME =19:25:34
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE MODE= TIME
 SF#03 STEL DLY= 035
 SAMPLE TIME= 000 305
 NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 5.00UH
 CH-2 .70UH
 CH-3 1.50UH
 CH-4 3.00UH
 CH-5 5.00UH
 CH-6 10.00UH

DATA
 ---- RUN 01 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000000
 2 0000000 0000000
 3 0000000 0000000
 4 0000004 0000000
 5 0000003 0000004
 6 0000001 0000001

DATA
 ---- RUN 02 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000002
 2 0000000 0000002
 3 0000000 0000002
 4 0000000 0000002
 5 0000001 0000002
 6 0000001 0000001

DATA
 ---- RUN 03 ----
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000002
 2 0000000 0000002
 3 0000000 0000002
 4 0000001 0000002
 5 0000000 0000001
 6 0000001 0000001

* 03 RUN AVERAGE *
 CH# DIFF CUM
 1 0000000 0000004
 2 0000000 0000004
 3 0000000 0000004
 4 0000001 0000004
 5 0000001 0000002
 6 0000001 0000001

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA


REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Estéril CUARTO No.: medie ambiente FECHA: 24-11-88
area estéril

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS
	0.5 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0
3	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 0
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 0
9	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES= 1
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: El resultado de la evaluación de esta area es satisfactorio dentro del criterio de aceptación.

ANALISTA: <u>J. Hernández</u>	FIRMA: 
Vo. Bo. <u>M. JIMENEZ</u>	FECHA: <u>25-02-89</u>

HIAC/ROYCO

02/24/88 19:23:01
SAMPLE ID. = 000000

PARAMETERS
START TIME = 19:22:28
SF#04 ELAPS=00:00:30
SAMPLE MODE= TIME
SF#03 STBL DLY= 03S
SAMPLE TIME= 000 30S
NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
SYSTEM NORMAL

ALARMS
ALL ALARMS DISABLED

SIZES
CH-1 .50UM
CH-2 .70UM
CH-3 1.50UM
CH-4 3.00UM
CH-5 5.00UM
CH-6 10.00UM

DATA
---- RUN 01 ----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

DATA
---- RUN 02 ----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000010
2 0000000 0000010
3 0000000 0000010
4 0000001 0000010
5 0000005 0000009
6 0000004 0000004

DATA
---- RUN 03 ----
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000000
2 0000000 0000000
3 0000000 0000000
4 0000000 0000000
5 0000000 0000000
6 0000000 0000000

* 03 RUN AVERAGE *
CH# DIFF CUM
1 0000000 0000003
2 0000000 0000003
3 0000000 0000003
4 0000000 0000003
5 0000001 0000003
6 0000001 0000001

media ambiente Area estelil.

BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA

REPORTE: CONTEO DE PARTICULAS

AREA: Estéril. CUARTO No.: medic ambiente FECHA: 24 II. 88
exclusa.

FILTRO No.	No. DE PARTICULAS 0.5 MICRONES= 0
1	No. DE PARTICULAS
2	0.7 MICRONES= 0
3	No. DE PARTICULAS
4	1.5 MICRONES= 0
5	No. DE PARTICULAS
6	3.0 MICRONES= 257
7	No. DE PARTICULAS
8	5.0 MICRONES= 66
9	No. DE PARTICULAS
10	10.0 MICRONES= 23
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

(Ver plano de distribución anexo)

COMENTARIOS: Se encontraron partículas en una cantidad
mayor a 100 y en tamaño mayor de 0.5 micrones

ANALISTA: ..

J. Hernández.

FIRMA:



Vo. Do.

FIRMA:



FECHA:

M. Jiménez

25.02.88

 HIAC/ROYCO

 02/24/88 19:41:16
 SAMPLE ID = 000008

PARAMETERS
 START TIME =19:40:37
 SF#04 ELAPS=00:00:30
 SAMPLE NODE= TINE
 SF#03 STBL DLY= 035
 SAMPLE TIME= 00M 30S
 NUMBER OF RUNS= 03

CONDITIONS
 SYSTEM NORMAL

ALARMS
 ALL ALARMS DISABLED

SIZES
 CH-1 .50UM
 CH-2 .70UM
 CH-3 1.50UM
 CH-4 3.00UM
 CH-5 5.00UM
 CH-6 10.00UM

DATA
 ---- RUN 01 ----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000452
2	0000000	0000452
3	0000000	0000452
4	0000360	0000452
5	0000071	0000092
6	0000021	0000021

media ambiente
 exclusiva.

DATA
 ---- RUN 02 ----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000366
2	0000000	0000366
3	0000000	0000366
4	0000261	0000366
5	0000072	0000105
6	0000033	0000033

DATA
 ---- RUN 03 ----

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000221
2	0000000	0000221
3	0000000	0000221
4	0000150	0000221
5	0000055	0000071
6	0000016	0000016

* 03 RUN AVERAGE *

CH#	DIFF	CUM
1	0000000	0000346
2	0000000	0000346
3	0000000	0000346
4	0000257	0000346
5	0000066	0000089
6	0000023	0000023

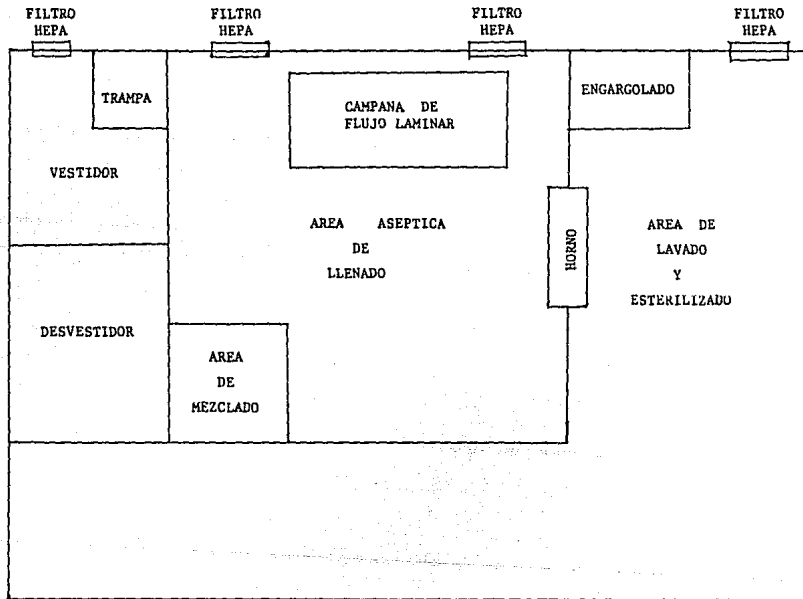


DIAGRAMA DEL AREA ASEPTICA

X.- VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA

Cualquier proceso aséptico demanda una cantidad mayor de operaciones dentro de la industria farmacéutica, y requiere de la validación de procesos con la finalidad de asegurar consistentemente la calidad del producto lote a lote.

Para los procesos asépticos, uno de los puntos principales para la calidad es asegurar la esterilidad del producto.

Los criterios de aceptación para la validación pueden ser tomados de muchas fuentes, entre las que se incluyen las siguientes, aunque cabe aclarar que no son las únicas.

- 1.- PUBLICACIONES DE ESTANDARES (POR EJEMPLO ESPECIFICACIONES DE LA NASA, DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, FDA, USP)
- 2.- DATOS OBTENIDOS PREVIAMENTE EN EL AREA O PROCESO A PROBAR.

Las pruebas llevadas a cabo durante la validación deben ser consideradas en el "caso crítico", para poder determinar que bajo las condiciones más extremas del proceso no pelagra la calidad del producto.

Podemos encontrarnos con los siguientes casos durante la validación:

- 1.- VALIDACION DE UN PROCESO O SISTEMA NUEVO.

Para un nuevo proceso o servicio, podemos seguir los siguientes puntos:

- 1a.- Checar el sistema para asegurar que todas las instalaciones y el equipo instalado satisface los criterios de calidad de diseño y de ingeniería, y que estan funcionando adecuadamente.
- 1b.- Evaluación de los patrones de flujo y la calidad del aire en las áreas críticas usando humo, contador de partículas y monitoreo microbiológico del aire para asegurar la adecuada calidad de los patrones de flujo de aire existente.

Esta evaluación puede realizarse bajo cualquiera de las siguientes situaciones para demostrar que el sistema funciona correctamente.

- EL AREA CRITICA SIN EQUIPO Y PERSONAL PRESENTE.

- EL AREA CRITICA CON EQUIPO PRESENTE (PERO NO FUNCIONANDO) Y SIN PERSONAL PRESENTE.
- EL AREA CRITICA CON EQUIPO PRESENTE (IDEALMENTE TRABAJANDO Y EJECUTANDO LOS MOVIMIENTOS DE FRASCOS, CONTENEDORES Y TAPONES) Y SIN PERSONAL PRESENTE.
- EL AREA CRITICA CON EL EQUIPO TRABAJANDO (LLENANDO EL PRODUCTO) Y CON EL PERSONAL PRESENTE EJECUTANDO SUS OPERACIONES NORMALES.

El área crítica debe ser monitoriada para partículas viables durante las actividades arriba mencionada.

El monitoreo del aire debe ser continuo hasta que los resultados obtenidos demuestren que el equipo tiene la capacidad de mantener las condiciones ambientales para el llenado aséptico.

- 1c.- Llevar a cabo pruebas de simulación y continuar monitoreando el área crítica (aire y superficies) para partículas viables.
- 1d.- Revisión de los datos obtenidos de las actividades antes mencionadas y determinar si los criterios han sido conocidos y aceptados.

Cuando menos dos procesos de simulación aceptados y aprobados consecutivos deben ser llevados a cabo antes de que el producto salga al mercado.

2.- VALIDACION DE UN PROCESO O SISTEMA YA EXISTENTE.

Un proceso o sistema ya existente, por definición tiene que tener un banco de datos históricos de la operación. Estos datos como información mínima deben consistir de: (18).

- CUENTA DE MICROORGANISMOS TOMADOS RUTINARIAMENTE EN EL AREA CRITICA DURANTE LA OPERACION NORMAL CON EL PERSONAL PRESENTE.
- RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE ESTERILIDAD DE LOS PRODUCTOS ENVASADOS ASEPTICAMENTE.

La necesidad de revalidar un proceso o sistema ya existente deberá ser considerado si se presenta cualquiera de estas situaciones:

a) LOS DATOS DEL MUESTREO AMBIENTAL MUESTRAN UN INCREMENTO DE MICROORGANISMOS EN EL AREA CRITICA.

b) INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE FALLAS O RESULTADOS POSITIVOS EN LAS PRUEBAS DE ESTERILIDAD DEL PRODUCTO.

Se debe revalidar cuando estos incidentes ocurren, una revisión del proceso y de cualquier cambio ocurrido desde la última validación.

Revisando los datos obtenidos de la evaluación, se toman acciones correctivas para volver al sistema al "estado de validación"

La validación de un proceso de llenado aséptico involucra la consideración de dos situaciones;

La primera es el ambiente donde los contenedores, materias primas, superficies críticas son llevados después de ser esterilizados.

La segunda es el ambiente donde los materiales previamente esterilizados son conducidos para ser manipulados para obtener el producto envasado.

A continuación se enmarca la evaluación y monitoreo microbiológico del aire y de las superficies de los equipos críticos y las técnicas que se llevan a cabo para evaluar el aire y la sanitización del área aséptica.

1.- MONITOREO AMBIENTAL.

El ambiente del cuarto de llenado es la última ocasión en que la materia prima, contenedores y tapones están en contacto y puede ocurrir la contaminación del producto antes de ser envasado.

La contaminación puede ocurrir por microorganismos suspendidos en el aire, por los procesos de manipulación llevados a cabo por el manejo de los materiales.

1.1.- EVALUACION DEL AIRE Y MONITOREO MICROBIANO.

El equipo utilizado para la evaluación microbiológica y monitoreo del aire debe ser sujeto a calibración y los medios de cultivo deben ser sujetos a la prueba de soporte de crecimiento para demostrar su efectividad.

La persona encargada de realizar estas pruebas, debe conocer los niveles

aceptados de cuentas microbiológicas, para que en el momento que sean mayores, se tomen las acciones correctivas necesarias para volver al sistema a su estado de control.

La localización de los sitios de muestreo de aire, deben ser todo aquel lugar del proceso donde existe el riesgo potencial de contaminación del producto por causa del ambiente, pruebas con humo pueden ayudar a la identificación de estas áreas.

LISTA DE METODOS PARA EL MONITOREO MICROBIANO Y LA EVALUACION DEL AIRE:

1.1a METODOS CUALITATIVOS.

- EXPOSICION DE CAJAS PETRI CON MEDIO DE CULTIVO.

1.1.b METODOS CUANTITATIVOS.

a) MUESTREADOR DE IMPACTO POR RANURA AL AGAR.

b) MUESTREADOR CENTRIFUGO DE AIRE.

c) MUESTREADOR POR IMPACTO EN LIQUIDO.

d) FILTRACION POR MEMBRANA.

e) MUESTREADOR DE CASCADA O TAMIZ POR IMPACTO.

Se debe seleccionar el método más apropiado dependiendo de las necesidades de cada empresa.

1.1.a.- METODOS CUALITATIVOS.

- EXPOSICION DE CAJAS PETRI CON MEDIO DE CULTIVO.

Este es uno de los métodos más frecuentemente utilizados para el monitoreo de organismos viables en el aire de áreas asépticas.

Las cajas petri conteniendo un medio de cultivo estéril son expuestas al medio ambiente. Los microorganismos se depositan sobre la superficie del medio de cultivo y crecen después de una incubación adecuada. Cualquier tipo de microorganismo que crezca debe ser contado e identificado, y en base a los resultados se toman medidas para su eliminación del área aséptica.

Esta técnica cualitativa es de las más simples, manejables y de bajo costo,

debido a que no requiere subcultivos y puede ser una herramienta para el monitoreo continuo. La eficiencia es afectada por las corrientes de aire, el tamaño de partícula y el azar de que se depositen los microorganismos sobre las cajas.

La localización de las cajas petri es muy importante, para efectos de validación se deben poner el doble de cajas petri de las que se ponen para el monitoreo normal.

Durante el proceso de validación una caja deberá estar localizada tan cerca como sea posible de la máquina de llenado y otra debe ser colocada en un sitio que presente ser históricamente el caso crítico.

El medio de cultivo debe ser probado para que soporte el crecimiento microbiano al tiempo y a las condiciones de exposición.

Se recomienda que el tiempo de exposición sea de 30 minutos, después de la incubación se debe tener cuentas de cero colonias u ocasionalmente de uno o dos microorganismos.

Cuentas de tres o más microorganismos en una caja, o cuentas repetidas de uno o dos microorganismos en una zona crítica indican que se debe tomar acciones correctivas.

1.1.b METODOS CUANTITATIVOS.

En los muestreos se puede marcar como nivel de aceptación que las cuentas deben ser menos de 0.1 microorganismos por pie cúbico. Muestreando el aire para flujo laminar (NASA standar NHB 5340.2)

a) MUESTREADOR DE IMPACTO POR RANURA AL AGAR (18)

El muestreador de impacto emplea una caja conteniendo un medio de cultivo, bajo de un orificio en forma de ranura. El volumen de aire muestreado deberá ser relacionado a la contaminación esperada en el cuarto.

Se requiere una fuente de vacío, aunque algunos modelos utilizan con una bomba de vacío, en este caso se debe tener cuidado con la limpieza exhaustiva de la bomba ya que la totalidad de la bomba no puede ser esterilizada, debe ser sanitizada adecuadamente.

Las partes que pueden ser esterilizadas se pueden separar. Este tipo de equipos no puede ser usado durante el llenado de polvos sin tomar la precaución de mo difificar el instrumento, ya que por el polvo puede dañarlo.

b) MUESTREADOR CENTRIFUGO DE AIRE.

Es un equipo operado por baterías el cual puede muestrear 40 litros por minuto, por medio de la rotación de sus aspas.

Las partículas en el aire son lanzadas a una tira de agar nutritivo.

El volúmen del aire muestreado debe ser relacionado con la contaminación en -
contrada en el cuarto.

La unidad es manuable, portátil y no requiere fuente de vacío.

La porción donde se muestrea el aire se puede desmontar y esterilizar en autoclave.

c) MUESTREADOR POR IMPACTO EN LIQUIDO.

El aire es introducido dentro de la unidad por medio de vacío.

El volúmen de aire lo determina un capilar, las partículas y los microorganismos son impactados sobre el líquido a una alta velocidad.

Al final del muestreo la solución es filtrada por membrana y procesado co mo se indica en el método de filtración por membrana.

La unidad es económica, altamente eficiente, debido a que el alto flujo de aire separa los microorganismos del aire por lo que las cuentas obtenidas reflejan el número real.

La parte de vidrio del equipo puede ser esterilizada fácilmente, pero debe manejarse con cuidado por su frágil construcción.

d) FILTRACION POR MEMBRANA.

El aire se pasa a través de la superficie de un filtro de membrana por me dio de vacío por un período determinado de tiempo.

La membrana se coloca sobre un medio de cultivo para promover el crecimiento de los microorganismos.

Existen varios tipos de equipos que pueden utilizar diferentes tipos de mem-

brana, pero se recomiendan las membranas de gelatina, ya que aseguran mantener viables los microorganismos además que se pueden disolver en un medio de cultivo, con lo que se asegura un contacto íntimo entre los microorganismos y el medio de cultivo usado.

Es importante considerar para la interpretación de los resultados, que la filtración por membrana puede tener efectos adversos sobre los microorganismos como es la desecación.

e) MUESTREADOR DE CASCADA O TAMIZ POR IMPACTO.

El equipo colecta las partículas dependiendo del tamaño de dichas partículas sobre cajas con medio de cultivo.

El equipo es manuable, pero requiere una fuente de vacío y puede secar el medio de cultivo.

1.2.- MONITOREO MICROBIANO Y EVALUACION DE SUPERFICIES.

A) CAJAS O TIRAS DE CONTACTO.

Existen en el mercado cajas o tiras de contacto con medios de cultivo apropiados, en tal forma que la superficie del medio sobresale de la caja o de la tira y se pone en contacto con superficies lisas como son los de los equipos, pisos, paredes y guantes de los operadores, lo mismo que la ropa, después la caja o la tira se cierra e incuba.

Cualquier colonia presente se cuenta para determinar la contaminación microbiana por unidad de área.

Se debe tener cuidado de no dejar secar el agar, ya que algunos microorganismos crecen mejor cuando el agar está muy húmedo.

Otro cuidado que se debe tener, es el de remover los residuos de agar que queden en las superficies del equipo, después del muestreo.

Otro punto importante de tomar en cuenta, es que si la superficie es sanitizada con un desinfectante, el medio puede ser inactivado, para evitarlo se recomienda adicionar un neutralizante (como puede ser lecitina o tween) al medio de cultivo.

Es aconsejable muestrear las superficies tan cerca como sea posible de los puntos críticos de la operación aséptica (máquinas de llenado, taponadoras, etc.).

Los pisos y paredes del afea crítica deben ser monitoreadas con frecuencia durante la validación, para asegurar que la sanitización es capaz de eliminar a los microorganismos.

Para las superficies críticas las cuentas deben ser cero, cuentas repetidas de uno o dos microorganismos deben investigarse y se deben ser atendidas y tomar acciones correctivas.

Para pisos y paredes, las cuentas bajas repetidas deben ser atendidas y tomar acciones correctivas para eliminarlas.

b) HISOPO

Se utilizan para muestrear hisopos esterilizados e introducidos en un medio de cultivo o en un diluyente estéril.

Usando técnicas asépticas los hisopos se sacan del medio y se frota la superficie a muestrear y nuevamente son introducidos al tubo con el medio de cultivo.

Las unidades formadoras de colonias por unidad de área pueden ser cuantificadas utilizando técnicas estandarizadas como es la cuenta en placa.

Los hisopos son apropiados para superficies irregulares, la superficie de muestreo debe ser estandarizada según las necesidades, las cuentas deben ser cero para superficies críticas.

c) INMERSION EN AGAR

Se coloca cerca de la máquina de llenado, una lámina de acero inoxidable durante un periodo determinado de tiempo, y después esta es sumergida completamente en un medio de cultivo.

Esta técnica es exacta en terminos de recobrar los microorganismos y obtener una observación cuantitativa, sin embargo es muy engorrosa para ser usada.

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM

PERIODO DE REVISION:
ANJAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL

INDICE

- 1.- OBJETIVO.
- 2.- RESPONSABILIDADES.
- 3.- INSTRUMENTOS Y EQUIPO DE PRUEBA.
- 4.- PROCEDIMIENTO.
- 5.- CRITERIOS DE ACEPTACION.
- 6.- CUADRO DE VALIDACION.
- 7.- DESCRIPCION DEL EQUIPO DE MUESTREO.
- 8.- RESULTADOS.
- 9.- CONCLUSIONES.

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
BRPM 002

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL

" PROTOCOLO PARA LA EVALUACION MICROBIOLÓGICA DE CUARTOS
ASEPTICOS UTILIZADOS EN LA MANUFACTURA DE PRODUCTOS
PARENTERALES LIQUIDOS Y POLVOS "

1.- OBJETIVO

demostrar que la instalación del área aséptica y las técnicas de sanifi-
cación y operación utilizadas son confiables y consistentes para la ma-
nufactura de productos parenterales.

ecc.

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS

PROTOCOLO KNOLLMEK FBPM 002	PERIODO DE REVISION: ANUAL	FRECUENCIA DE LA VALIDACION: TRIMESTRAL
--------------------------------	-------------------------------	--

2.- RESPONSABILIDADES

- a) La elaboración del protocolo de validación será responsabilidad del supervisor del departamento de antibióticos.
- b) La revisión del protocolo de validación, del Jefe de Producción y del Jefe de Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) La aprobación del protocolo de validación, de la dirección Técnica y Control de Calidad.
- d) Efectuar el muestreo y evaluación de resultados, del supervisor del departamento de antibióticos y Control de Calidad.

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLHEX
PBPM 002

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL

3.- INTRUMENTOS Y EQUIPO DE PRUEBA:

- 1.- Muestreador centrífugo de aire RCS (BIOTEST) (Para muestreo de aire).
- 2.- Cajas Petri con medio de cultivo (Para método de cuenta microbiana).
 - 2.1 Agar de Soya tripticasefna.
 - 2.2 Agar de dextrosa sabouraud.
- 3.- Tubos de ensayo con medio de cultivo (Para prueba de esterilidad).
 - 3.1 Caldo de soya tripticasefna.
 - 3.2 Medio fluido de tioglicolato.
- 4.- Placas de contacto GK - A con medio de cultivo.
 - 4.1 Agar de soya tripticasefna.

ecc.

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROYECTO
KNOLLMEX
PBPM 002PERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL4.- PROCEDIMIENTOS

4.1 Procedimiento para determinar la cuenta microbiana (Muestreo con hisopo).

Nota: Se hara la determinación de cuenta microbiana de las superficies y se determi -
nara la esterilidad de los hisopos utilizados para el muestreo con - - -
el fin de hacer más estricta la prueba.

4.1.1 Frotar asépticamente con un hisopo previamente humedecido en solución estéril
la superficie marcada en el plano de muestreo de aproximadamente 25 cm². Y re -
gresar el hisopo a el tubo con solución salina (El tubo contendra 3 ml., de so -
lución salina estéril).

Nota: El muestreo de cada punto se hara por duplicado.

4.1.2 Llevar los tubos al laboratorio y agitarlos en el vortex 10 segundos.

4.1.3 Vaciar el contenido del 1er. tubo en una caja petrí estéril y enseguida agregar
aproximadamente 15 ml., de soya tripticasena fluido y enfriado a 45°C y girar
en forma circular para una buena distribución de los microorganismos.
El hisopo introducirlo en un tubo de ensaye conteniendo caldo de soya triptica -
sena.

4.1.4 Vaciar el contenido del 2o. tubo y girar en forma circular para una buena dis -
tribución de los microorganismos.
El hisopo introducirlo en un tubo de ensaye conteniendo medio fluido de tioglicolato.

4.1.5 Incubar a las siguientes temperaturas, durante los períodos de tiempos siguien -
tes.

Agar de soya tripticasena: 48 Horas 32° - 35°C.

Caldo de soya tripticasena: 7 Días 25°C.

Medio fluido de tioglicolato: 7 Días 32° - 35°C.

4.1.6 Los resultados que se obtengan, deberán ser reportados en una hoja en la cual
se indique el departamento en donde se tomo la muestra, el número de muestras,
el nombre de la persona que tomo las muestras, diagrama de muestreo, el desin -
fectante utilizado, firma del Analista y del Supervisor.

ecc.

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 002

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
CION: TRIMESTRAL

4.2 PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON PLACAS DE CONTACTO).

- 4.2.1 Mediante placas de contacto con agar de soya tripticasina muestrear las superficies marcadas en el plano de muestreo.
- 4.2.2 Introducir las placas de contacto en su estuche y cerrarlas.
- 4.2.3 Llevar las placas de contacto al laboratorio.
- 4.2.4 Incubar a la temperatura y tiempo siguientes:
48 Horas de 32° - 35°C.
- 4.2.5 Los resultados que se obtengan, deberán ser reportados en una hoja en la cual se indique el departamento en donde se tomo la muestra, el número de muestras nombre de la persona que tomo la muestra, diagrama de muestreo, el desinfectante que se utilizo, firma del Analista y del Supervisor.

4.3 PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA CUENTA MICROBIANA (MUESTREADOR CENTRIFUGO DE AIRE RCS).

- 4.3.1 Colocar en el muestreador centrifugo previamente esterilizado a 121°C durante 20 minutos una tira de agar con penasa cuidando no tocar con los dedos.

Nota: La superficie del agar deberá estar colocado de frente hacia las aspas del abanico.

- 4.3.2 Muestrear 160 litros (4 minutos) de los siguientes lugares:

- 4.3.2.1 Bajo la campana de flujo laminar.
4.3.2.2 Areas de materiales estériles.
4.3.2.3 Trampa.
4.3.2.4 Vestidor.
4.3.2.5 Desvestidor.

Nota: Usar una tira para cada muestreo.

- 4.3.3 Sacar la tira de agar del muestreador y colocarla en su estuche e identificarla correctamente.

- 4.3.4 Mandar las tiras al laboratorio.

- 4.3.5 Incubar a la temperatura y tiempo siguientes:

48 Horas de 32° - 35°C.

ecc.

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS

PROTOCOLO
KNOLLHEX
PBPM 002

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL

- 4.3.6 Calcular el No. de microorganismos detectados según se requiera.
- CFU/lit = $\frac{\text{Colonias en la tira de Agar}}{40 \times \text{tiempo del muestreo (minutos)}}$
- CFU/m³ = $\frac{\text{Colonias de la tira de Agar} \times 25}{\text{Tiempo del muestreo (minutos)}}$
- CFU/ft³ = $\frac{\text{Colonias de tira de Agar} \times 0.708}{\text{Tiempo del muestreo (minutos)}}$
- CFU = Unidades formadoras de colonias.
- 4.3.7 Los resultados que se obtengan, deberán ser reportados en una hoja en la cual se indique el departamento, donde se tomo la muestra, Nombre de la persona que tomo la muestra, el número de muestras tomadas, diagrama de muestreo, el desinfectante utilizado, firma del Analista y del Supervisor.
- 4.4 PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR LA CUENTA MICROBIANA (CUALITATIVAMENTE CON CAJAS PETRI).
- 4.4.1 Colocar cajas petri conteniendo los siguientes medios de cultivo en el área aséptica según el diagrama de colocación de placas.
- Agar de soya tripticaseína
Agar de dextrosa sabouraud
- 4.4.2 Se incrementarán al doble las cajas petri que normalmente se usan para el monitoreo diario procurando colocarlas en posiciones adicionales donde normalmente no se colocan.
- 4.4.3 Exponer las cajas al medio ambiente del área aséptica durante 30 minutos.
- 4.4.4 Llevar las cajas al laboratorio.
- 4.4.5 Incubar las cajas a las temperaturas y tiempos siguientes:
- Agar de soya tripticaseína 48 horas 32° - 35°C
Agar de dextrosa sabouraud 7 días 25°C
- 4.4.6 Los resultados que se obtengan, deberán ser reportados en una hoja en la cual se indique el departamento donde se tomo la muestra, nombre de la persona que coloco las cajas, número de cajas colocadas, diagrama de colocación, desinfectante utilizado, firma del Analista y del Supervisor.
- ecc.

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS

PROTODCOLO
KNOLLMEK
PBPM 002

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL

5.- CRITERIOS DE ACEPTACION.

5.1 La cuenta microbiana con el muestreo del hisopo debe ser cero/25 cm², para superficies críticas.

5.2 Con el muestreo de placas de contacto debe ser cero para superficies críticas. Cuentas repetitivas de 1 ó 2 microorganismos se deben tomar acciones correctivas.

5.3 Con el muestreador centrifugo debe ser no mayor de 0.1 microorganismos por pie cúbico debajo del flujo laminar (NASA Standard NHB 5340.2

5.4 Con exposición de cajas petri debe ser cero con ocasionales cuentas de 1 ó 2 microorganismos en área crítica.

Reincidencia en los resultados de 1 ó 2 microorganismos en el mismo punto del área crítica deberán de tomarse acciones correctivas.

ecc.

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

6.-

VERIFICAR	ETAPA	EQUIPO UTILIZADO.	METODO USADO	ESPECIFICACIONES	FRECUENCIA
FUNCIONAMIENTO CORRECTO DE SISTEMA DE AIRE Y CORRECTA TECNICA DE SANITIZACION	DESPUES DE SANITIZACION.	H I S O P O	CUENTA MICROBIANA Y PRUEBA DE ESTERILIDAD	0 COLONIAS EN SUPERFICIES CRITICAS	CADA 3 MESES O DESPUES DE REPARACIONES MAYORES DEL AREA ESTERIL
	DESPUES DE SANITIZACION	PLACAS DE CONTACTO	CUENTA MICROBIANA	0 COLONIAS PARA SUPERFICIES CRITICAS	
	AL INICIAR Y AL TERMINAR EL TURNO DE TRABAJO	MUESTREADOR CENTRIFUGO BIOTEST RCS	CUENTA MICROBIANA	0.1 UFC/ft ³	
	DURANTE EL TURNO DE TRABAJO	CAJAS PETRI	CUENTA MICROBIANA	0 COLONIAS EN AREAS CRITICAS	

ecc.

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

6.-

VERIFICAR	ETAPA	EQUIPO UTILIZADO.	METODO USADO	ESPECIFICACIONES	FRECUENCIA
FUNCIONAMIENTO CORRECTO DE SISTEMA DE AIRE Y CORRECTA TECNICA DE SANITIZACION	DESPUES DE SANITIZACION.	H I S O P O	CUENTA MICROBIANA Y PRUEBA DE ESTERILIDAD	0 COLONIAS EN SUPERFICIES CRITICAS	CADA 3 MESES O DESPUES DE REPARACIONES MAYORES DEL AREA ESTERIL
	DESPUES DE SANITIZACION	PLACAS DE CONTACTO	CUENTA MICROBIANA	0 COLONIAS PARA SUPERFICIES CRITICAS	
	AL INICIAR Y AL TERMINAR EL TURNO DE TRABAJO	MUESTREADOR CENTRIFUGO BIOTEST RCS	CUENTA MICROBIANA	0.1 UFC/ft ³	
	DURANTE EL TURNO DE TRABAJO	CAJAS PETRI	CUENTA MICROBIANA	0 COLONIAS EN AREAS CRITICAS	

ecc.

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
FBFM 007

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: TRIMESTRAL

7.- DESCRIPCION DEL EQUIPO DE MUESTREO

DETECTOR AMBIENTAL CENTRIFUGO BIOTEST RC 3

PESO:	1 Kg.
CORRIENTE:	Directa 6 V
CAPACIDAD MUESTREO DE AIRE MINIMA:	20 Lts.
CAPACIDAD DE MUESTREO DE AIRE MAXIMA:	320 Lts.
VELOCIDAD DE MUESTREO:	40 Litros/min. (1.4124 ft ³ /min.)
MARGEN DE ERROR:	+ 2%.
NIVEL DE SONIDO:	APROX. 49 db.
VELOCIDAD DE ROTACION:	4096 rpm.
DISTANCIA DE ASPIRACION DE AIRE:	40 cm.
CONTROLADOR DE TIEMPO:	30 seg. - 8 min.

ecc.

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 002

PERIODO DE REVI-
SION: ANUAL

FRECUENCIA DE VA-
LIDACION:
TRIMESTRAL

HOJA DE RESULTADOS PARA DETERMINAR CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON HISOPO)

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS FECHA: 14/11/88
 MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERAS ANALIZO: [Signature]
 SANITIZANTE EMPLEADO: CLORURO DE BENZALCONIO SUPERVISO: [Signature]
 FECHA DE PREPARACION: 20/11/88 FECHA DE CADUCIDAD: 20/11/88

MUESTRA	LOCALIZACION	No. DE COLONIAS	OBSERVACIONES
1	Fiso área aséptica	0	
2	Máquina llenadora	0	
3	Pared área aséptica	0	
4	Mesa de trabajo	0	
5	Trampa	0	Dos muestras tomadas una en piso y una en pared.
6	Tolva de polvo	0	
7	Tolva de tapón	0	
8	Disco alimentador	0	
9	Desvestidor	0	Dos muestras tomadas una en piso y una en pared.
10	Vestidor	0	Dos muestras tomadas una en piso y otra en pared.
11	Antecámara	0	Dos muestras tomadas una en piso y una en pared.
12	Campana Flujin laminar	0	

VALIDACION MICROBIOLÓGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOKOLO
KNOLLMEX
PBP 002PERIODO DE REVI-
SION: ANUALFRECUENCIA DE VA-
LIDACION:
TRIMESTRAL

HOJA DE RESULTADOS PARA DETERMINAR CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON HISOPO)

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS FECHA: 15/11/88MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERAS ANALIZO: [Firma]SANITIZANTE EMPLEADO: CLORURO DE BENZALCONIO SUPERVISO: [Firma]FECHA DE PREPARACION: 20/11/88 FECHA DE CADUCIDAD: 20/11/88

MUESTRA	LOCALIZACION	No. DE COLONIAS	OBSERVACIONES
1	Piso área aséptica	0	Se tomaron dos muestras
2	Máquina llenadora	0	
3	Pared área aséptica	0	Se tomaron dos muestras
4	Mesa de trabajo	0	Se tomaron dos muestras
5	Trampa	0	dos muestras tomadas, una en piso y una en pared
6	Tolva de polvo	0	
7	Tolva de tapón	0	
8	Disco alimentador	0	
9	Desvestidor	1	Se muestreo en pared
10	Vestidor	1	Se muestreo en piso
11	Antecámara	0	
12	Campana flujo laminar	0	
13	Balanza	0	

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 002

PERIODO DE REVI-
SION: ANUAL

FRECUENCIA DE VA-
LIDACION:
TRIMESTRAL

HOJA DE RESULTADOS PARA DETERMINAR CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON HISOPO)

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS

FECHA: 16/3/88

MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERAS

ANALIZO: [Firma]

SANITIZANTE EMPLEADO: CLORURO DE BENZALCONIO

SUPERVISO: W.F.B. [Firma]

FECHA DE PREPARACION: 20/11/88

FECHA DE CADUCIDAD: 20/11/89

MUESTRA	LOCALIZACION	No. DE COLONIAS	OBSERVACIONES
1	Piso área aséptica	0	
2	Máquina llenadora	0	
3	Pared área aséptica	0	
4	Mesa de trabajo	0	
5	Trampa	0	Se tomarón 2 muestras
6	Tolva de polvo	0	
7	Tolva de tapón	0	
8	Disco alimentador	0	
9	Desvestidor	0	Muestras de pared y piso
10	Vestidor	0	Muestras de pared y piso
11	Antecámara	0	
12	Campana de Flujo Laminar	0	

VALIDACION MICROBIOLOGICA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS

PRCTOCOLO
KNOLLMEK
PRPM 002PERIODO DE REVI-
SION: ANUALFRECUENCIA DE
VALIDACION:
TRIMESTRAL

HOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON PLACAS DE CONTACTO).

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS FECHA: 14/III/88MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALCERAS ANALISTA: [Signature]SANITIZANTE EMPLEADO: CLOPORG DE BENZALCONIG SUPERVISOR: [Signature]FECHA DE PREPARACION: 20/II/88 FECHA DE CADUCIDAD: 20/III/88

MUESTRA	No. DE COLONIAS	O B S E R V A C I O N E S
1	0	Dos muestras en Máquina llenadora
2	0	Tolva de tapón
3	0	Tolva de polvo
4	0	Campana de flujo laminar
5	0	Dos muestras piso de área aséptica
6	0	Dos muestras pared de área aséptica
7	1	Dos muestras 1 en piso y 1 en pared
8	0	Dos muestras mesa de trabajo

VALIDACION MICROBIOLÓGICA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS

PROTOKOLO
KNOLLMEX
PBPM 002

PERIODO DE REVI-
SION: ANUAL

FRECUENCIA DE
VALIDACION:
TRIMESTRAL

1

HOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON PLACAS DE CONTACTO).

=====

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS FECHA: 15/III/88

MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERAS ANALISTA: [Signature]

SANITIZANTE EMPLEADO: CLORURO DE BENZAL CONIO SUPERVISOR: [Signature]

FECHA DE PREPARACION: 20/II/88 FECHA DE CADUCIDAD: 20/III/88

MUESTRA	No. DE COLONIAS	OBSERVACIONES
1	0	Dos muestras campana de flujo laminar
2	0	Dos muestras máquina llenadora
3	0	Mesa de balanza
4	0	Piso área aséptica
5	0	Pared área aséptica
6	0	Tolva de polvo
7	0	Tolva de tapón
8	0	Pared desvestidor

VALIDACION MICROBIOLOGICA ASEPTICA DE LLENADO DE POLVOS

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PRPM 002PERIODO DE REVI-
VISION: ANUALFRECUENCIA DE
VALIDACION:
TRIMESTRAL

HOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE CUENTA MICROBIANA (MUESTREO CON PLACAS DE CONTACTO).

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS FECHA: 16/III/68MUESTRA TOMADA POR: SEBASTIAN BALDERAS ANALISTA: [Signature]SANITIZANTE EMPLEADO: CLORURO DE BENZALCONIO SUPERVISOR: [Signature]FECHA DE PREPARACION: 20/II/68 FECHA DE CADUCIDAD: 20/III/68

MUESTRA	No. DE COLONIAS	OBSERVACIONES
1	0	Dos muestras en trampa
2	0	Dos muestras en máquina llenadora
3	0	Tolva de tapón
4	0	Tolva de polvo
5	0	Campana flujo laminar
6	0	Piso área aséptica
7	0	Pared área aséptica
8	0	Mesa de trabajo
9	0	Pared de desvestidor

VALIDACION MICROBIOLOGICA DEL AREA ASEPTICA DE LLENADO POLVOS

PROTOCOLO
KNOLLMEXPERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE
VALIDACION: TRIMESTRALHOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE CUENTA MICROBIANA
(MUESTREADOR CENTRIFUGO DE AIRE)DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOSFECHA: 24/4/88MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERASANALISTA: [Signature]SANITIZANTE EMPLEADO: CLORURO DE BENZALCONIOSUPERVISOR: [Signature]

14/3/88

15/3/88

15/3/88

MUESTRA	CFU/ft ³		CFU/ft ³		CFU/ft ³	
	PRINCIPIO DE TRABAJO	AL FINAL DEL TRABAJO	PRINCIPIO DE TRABAJO	AL FINAL DEL TRABAJO	PRINCIPIO DE TRABAJO	AL FINAL DEL TRABAJO
CAMPANA DE FLUJO LAMINAR	0	0	0	0	0	0
AREA ASEPTICA	0.17	0	0	0	0	0
TRAMPA	0.17	0	0	0	0	0
VESTIDOR	0.53	0.53	0	0	0	0.35
DESVESTIDOR	0.7	0.7	0.35	0.53	0.35	0.7

XI VALIDACION DE LA OPERACION DEL LLENADO ASEPTICO

Las instalaciones y servicios utilizados para el llenado y proceso de polvos estériles probablemente representan la más diversa y compleja área dentro de la industria farmacéutica, en adición a las áreas y equipo, los servicios incluyen sistemas para la preparación de viales como son de limpieza, lavado y esterilización y despirogenización de contenedores de vidrio, ráquinas de llenado bajo flujos laminares, exclusas, autoclaves, hornos máquinas taponeras, tuneles y cuartos especiales en los cuales se coloca el equipo. Como ya se mencionaron algunas de las operaciones y dificultades encontradas dentro de la operación de llenado pueden ser minimizadas por un adecuado diseño y localización del equipo.

Pisos, paredes y techos deben ser diseñados cuidadosamente para facilitar la limpieza y sanitización, lo mismo que exclusas y trampas para la transferencia de componentes, ya que el equipo y la entrada de personal son los factores principales que contribuyen a la contaminación y dificultan mantener las condiciones asépticas.

A.- CUARTOS DE LLENADO

El riesgo de contaminación de un área aséptica es mayor mientras más grande sea el área, por lo que es recomendable se diseñe a los requerimientos mínimos de espacio.

El diseño debe proveer una fácil sanitización y limpieza, donde el producto y los componentes son expuestos al medio ambiente, el aire debe ser de alta calidad, se debe buscar la manipulación mínima de componentes y equipo y tener una humedad y temperatura adecuada para el confort de los operadores.

Es necesario poner atención en los detalles del diseño, para asegurar que las operaciones de llenado puedan ser ejecutadas con el mínimo riesgo de contaminación.

Se reconoce que el llenado aséptico de medio de cultivo es una de las funciones más difíciles de ejecutar en un programa de validación

Una etapa necesaria en la preparación del llenado aséptico del medio de cultivo es haber terminado satisfactoriamente el programa de validación, debe darse énfasis particular a la validación de esterilización y sanitización de materiales, componentes y superficies de contacto .

Para reducir el potencial de contaminación, deben considerarse los conceptos de sanitización y esterilización en el lugar. Otro punto importante a considerar es el de esterilización y manipuleo para llevar el material esterilizado dentro del área aseptica.

B.- REQUISITOS PARA EL LLENADO DE MEDIO DE CULTIVO

Antes que se lleve a cabo la validación del llenado aséptico, es necesario que todo el equipo y los procesos sean calificados ó validados, estos elementos incluyen la limpieza y sanitización de las superficies del cuarto (paredes, pisos y techos), sanitización de todas las superficies del equipo (tanques, máquinas taponadoras, tuneles etc.) y herramientas.

Es esencial que el aire sea de calidad y la presión positiva del cuarto este dentro de parámetros previamente establecidos durante la calificación y validación del los sistemas de aire.

Es importante mantener dentro de niveles aceptables las cuentas del partículas viables y las no viables dependiendo del tipo de área que se trate, lo mismo que otros procesos (como los de lavado, esterilización con vapor, filtración aséptica, etc.).

1.- VALIDACION

Existen varias rutas principales para llevar a cabo la validación de las operaciones de llenado aséptico, algunas empresas han elegido emplear medio de cultivo para de mostrar que son capaces de llenar esterilmente, mientras que otras piensan que el llena do de medio de cultivo tiene muchas limitantes inherentes, otras han elegido el medio de cultivo para algunos procesos, pero no para otros.

La decisión de utilizar medio de cultivo es una decisión importante, porque en algunas de las guías de asociaciones autorizadas lo piden como requisito, aunque también pueden ser igualmente aceptado el hacer el llenado sin medio de cultivo.

1.1.- VALIDACION SIN MEDIO DE CULTIVO

La Food and Drug Administration de los Estados Unidos, señala que no se requiere el llenado de medio de cultivo, siempre y cuando la industria que es auditada, pueda de mostrar la aceptabilidad del proceso de llenado aséptico por otros medios.

Algunas industrias han sido capaces de demostrar su capacidad de mantener las condiciones para área 100, (menos de 100 partículas de 0.5 micras por pie cúbico) (22), mientras los componentes y materiales están expuestos al medio ambiente durante el proceso del llenado.

Se debe documentar las condiciones de área 100 en toda el área aséptica, y principalmente en los lugares claves como son las máquinas de llenado y taponado.

El conteo de partículas con o sin producto debe ser realizado, aunque el monitoreo en ausencia de producto es a menudo utilizado para demostrar la calidad del aire para el llenado de polvos. Algunas compañías además de el conteo de partículas han adiciona

do la prueba de la validación microbiológica del área aséptica y de sus superficies, con estas técnicas se demuestra que las áreas donde los componentes y el producto son expuestos al ambiente están libres de microorganismos y partículas.

1.2.- VALIDACION UTILIZANDO MEDIO DE CULTIVO

Para las compañías que eligen usar medio de cultivo para la validación del llenado aséptico, existen varias metodologías que pueden emplearse dependiendo de las necesidades de la validación, es decir si se trata de validar el llenado de polvos, líquidos o liofilizados.

El objetivo al validar el proceso de llenado de polvos es asegurar que el producto esté libre de la contaminación microbiológica.

Los frascos son llenados con una cantidad determinada de medio de cultivo, se incuban durante 14 días para determinar si hay crecimiento bacteriano.

Algunas empresas han seleccionado llenar polvo placebo como puede ser el polietilenglicol 8000, manitol, lactosa etc., que deben tener como característica ser solubles en el medio de cultivo que se adicionará.

Uno de los medios de cultivo de elección para la validación es el de soya triptica seina por soportar el crecimiento de un amplio rango de microorganismos, aunque se pueden seleccionar otros, dependiendo de las necesidades de cada industria.

Al medio de cultivo esterilizado por medio de rayos gamma se le debe de efectuar la prueba de soporte de crecimiento, que consiste en muestrear parte del medio irradiado y envasarlo en frascos esterilizados, se le adiciona agua grado inyectable y se resuspende. La mitad de los frascos son inoculados con *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ajustados

a una concentración de menos de 100 microorganismos por 0.1 ml, otra mitad se inocula con una suspensión de menos de 100 microorganismos por 0.1 ml de *Candida albicans* ATCC-10231. (2)

Los viales son tapados con su tapón de hule y casquillo de aluminio, quedando cerrados herméticamente, y posteriormente se incuban por un periodo de 7 días. Si el 50 % de los viales presentan crecimiento dentro de este periodo de tiempo, se considera que el medio de cultivo está en condiciones óptimas para ser utilizado para la prueba de validación.

La prueba del llenado aséptico para probar el procedimiento de manufactura usando un medio de cultivo adecuado, es una herramienta en el aseguramiento de la aceptabilidad microbiológica del proceso.

Esta prueba sirve para la evaluación de todas las etapas previas del proceso, y nos provee una indicación real del control del proceso desde el punto de vista microbiano. Otro atributo de este método es que los resultados son útiles en la detección e identificación de etapas del proceso que puedan ser un riesgo potencial para el producto.

Aunque el método tiene las ventajas anteriores para la validación y el monitoreo, tiene algunas limitaciones entre las cuales encontramos que el medio de cultivo utilizado en la prueba tiene el riesgo que si no se lleva a cabo una limpieza adecuada promoverá el crecimiento de microorganismos y por lo tanto la contaminación masiva del área aséptica. Sin embargo también con esto podemos evaluar la eficacia de los procedimientos de limpieza y sanitización.

La prueba del llenado aséptico nos mostrara la verificación de la aceptabilidad de las operaciones de la manufactura aséptica.

1.3 CARACTERISTICAS DEL MEDIO DE CULTIVO

Como se mencionó hay una gran variedad de medios de cultivo que se pueden utilizar, los cuales deben tener las siguientes características:

1.3.a) S E L E C T I V I D A D

El medio debe ser poco selectivo, es decir que pueda soportar el crecimiento de una amplia gama de microorganismos incluyendo hongos y levaduras.

1.3.b) C L A R I D A D

El medio de cultivo al reconstituirse debe ser transparente para facilitar la observación del crecimiento microbiano, ya que medios turbios pueden dificultar la observación y la interpretación de los resultados.

1.4 PARAMETROS DE LA PRUEBA DEL LLENADO SIMULADO

1.4.A) PLAN DE TRABAJO

El llenado simulado de medio de cultivo debe efectuarse cuando no se este llenando producto, con la línea de llenado exclusivamente para la prueba, deberá ser llenado en tiempo normal como cuando se llena el producto.

1.4.B) NUMERO DE VIALES A ENVASAR

El número de viales que se deben llenar durante la prueba debe determinarse tomando

do en cuenta los siguientes criterios:

1.4.B.1) El número de viales requeridos para la prueba de llenado simulado puede definirse, como el número de viales que se llenen durante un proceso normal de trabajo cuando el equipo trabaja a su velocidad normal, por ejemplo en productos donde los lotes de producción son pequeños.

1.4.B.2) El número de viales requeridos para la prueba de llenado simulado puede definirse, como el número de viales que se llenan en un periodo de tiempo determinado cuando el equipo trabaja a su velocidad normal, por ejemplo; los viales que se llenan en una hora de producción normal.

1.4.B.3) El llenado simulado deberá llevarse a cabo durante el tiempo suficiente para llenar la cantidad de viales necesarios para poder determinar correctamente el grado de contaminación, basados en lo siguiente:

Para determinar el número de viales que se necesitan llenar para tener la probabilidad del 95% de detectar cuando menos un vial contaminado, se aplica la siguiente fórmula $P(x > 0) = 1 - C = 0.95$

La fórmula es válida donde la probabilidad de encontrar una falla es no mayor de 0.1%.

A la probabilidad de falla de 0.1%, $N=2996$ ó alrededor de 3000 viales que tienen que llenarse para la prueba de llenado simulado, para asegurar un 95% de probabilidades de encontrar un vial contaminado, la prueba demanda que no se encuentren más de 3 viales contaminados de los 3,000 que se llenen con el medio de cultivo. (12,18).

1.4.C) VELOCIDAD DE LLENADO

El equipo de llenado debe ser operado a la velocidad normal de producción.

1.4.D) VOLUMEN DEL MEDIO LLENADO

El volumen o el peso con el que se llenan los viales deben ser equivalentes al peso a que se llena el producto. Si se llena el medio de cultivo con menor peso que el del producto, esta desviación debe ser documentada.

1.5 PARAMETROS DE LA INCUBACION DEL MEDIO DE CULTIVO

1.5. A) TECNICA

El vial lleno con el medio de cultivo, debe invertirse totalmente antes de la incubación con el fin de asegurar que toda la superficie del vial (incluyendo el tapón) sea humedecido por el medio de cultivo.

Los viales deben incubarse con el tapón hacia arriba, es decir que el medio de cultivo no debe estar en contacto con el tapón, para evitar que componentes del tapón inhiban la capacidad del medio de permitir el crecimiento de microorganismos. (18)

1.5.B) TIEMPO DE INCUBACION

El medio de cultivo dentro de los viales debe incubarse por un tiempo mínimo de 14 días.

1.5.C) TEMPERATURA DE INCUBACION

Los viales deben ser incubados a una temperatura adecuada .

La temperatura se tiene que monitorear a través del periodo de prueba y mantenerse dentro del rango de temperatura especificada , cualquier desviación debe ser evaluada y efectuar acciones correctivas necesarias.

1.5.D) CONTROLES POSITIVOS

Los controles positivos deben ser incubados dentro de los mismos parámetros que los viales de la prueba de llenado.

1.6 PRUEBAS DE CONTROL PARA EL MEDIO

Debe demostrarse la capacidad del medio de cultivo (con que se llenarán los viales) de permitir el crecimiento de microorganismos inoculandolos con cuentas bajas de microorganismos.

1.6.A) MICROORGANISMOS

Los microorganismos que se usan para la prueba son los que se mencionan en la prueba de promoción de crecimiento en la USP XXI, entre los cuales estan:

- Bacillus Subtilis (esporas) ATCC 6633

6

Micrococcus Lutea ATCC 9341

- Candida albicans ATCC 10231

6

Clostridium sporogenes ATCC 11437

Como alternativa se pueden usar los microorganismos que se encuentran regularmente durante el monitoreo del área aséptica.

Se puede usar como controles una combinación de microorganismos indígenas encontrados en el área aséptica y los mercados en la USP XXI, sin embargo es fundamental que se tome en cuenta para la prueba tanto hongos como bacterias.

1.6.B) PARAMETROS PARA LA PRUEBA

La cantidad de microorganismos inoculados no deben exceder de 100 microorganismos por vial, con el fin de simular niveles bajos de contaminación.

Pueden usarse diluciones de crecimiento activo o cultivos stock congelados.

Se debe hacer una cuenta en caja Petri para saber la dilución final de cada microorganismo y conocer la cantidad de microorganismos usados en la prueba.

La prueba de promoción de crecimiento debe realizarse por duplicado con cada tipo de microorganismo.

1.6.C.) INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

El medio es aceptable si se observa crecimiento al menos en uno de los dos viales para todos los microorganismos de prueba.

En la repetición de la prueba se debe observar crecimiento en los dos viales de cada microorganismo (18).

1.7 INTERPRETACION Y ANALISIS DEL LLENADO SIMULADO

1.7.A) REVISION DE LOS VIALES

Después del período de incubación, los viales llenos con el medio deben revisarse uno a uno ópticamente para ver si se observa crecimiento microbiano.

Los viales contaminados deben ser examinados para ver que no estén dañados, lo cual pueda comprometer la esterilidad del sistema de empaque.

Los viales contaminados que muestren falla en el sistema de sellado no deben ser tomados en cuenta para los resultados, pero se debe buscar la causa de esta falla y tomarse acciones correctivas.

Se deberán identificar los microorganismos encontrados en los viales, esta identificación como mínimo deberá incluir su morfología celular y colonial, lo mismo que una tinción de Gram.

1.7.B) LIMITES DE LA PRUEBA Y ACCIONES CORRECTIVAS

En el proceso de llenado simulado el nivel de contaminación debe ser determinado usando la siguiente fórmula (18).

$$\text{Z del nivel de contaminación} = \frac{\text{No. de viales no dañados con crecimiento microbiano}}{(\text{No. de viales que se llenaron} - \text{No. de viales contaminados dañados})} \times 100$$

Un método para identificar viales dañados puede ser efectuado con la prueba de hermeticidad, que consiste en sumergir los viales en una solución coloreada y expuestos a vacío bajo parámetros específicos.

Es responsabilidad de cada compañía establecer sus parámetros para la prueba del llenado simulado. Pero un nivel aceptado es el de 0.3% (WHO. 1973). Sin embargo se sugiere que el nivel de contaminación debe ser menos de 0.1%

Siguiendo los estudios iniciales de validación, si un proceso de llenado simulado cae fuera de límites durante el monitoreo se deberá de llevar a cabo una revisión por el comité de validación de los siguientes puntos.

- a) DATOS DEL MEDIO AMBIENTE DEL AREA ASEPTICA
- b) RECORDS DE ESTERILIZACION
- c) BITACORAS DE OPERACION
- d) OTROS DATOS RELACIONADOS CON LA PRUEBA DEL LLENADO SIMULADO

Un nuevo proceso de llenado simulado deberá efectuarse pronto como sea posible.

Si el nivel de contaminación obtenido es mayor que el primer llenado, el proceso se considera no validado.

Debe realizarse una investigación de las causas y efectuar acciones correctivas.

Hasta que dos corridas del llenado simulado salgan satisfactorias el proceso se puede considerar validado.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO DE PENICILINA G CLEMIZOL			
PROTOCOLO KNOLLMEX PBPM - 001	PERIODO DE REVISION: ANUAL	FRECUENCIA DE LA VA- LIDACION: SEMESTRAL	

INDICE

- 1.- Objetivo.
- 2.- Responsabilidades.
- 3.- Condiciones de operación.
- 4.- Localización del Equipo.
- 5.- Descripción del Equipo: Llenadora de Polvo Perry ESUA.
- 6.- Descripción del Equipo: Engargoladora Perry PC 120.
- 7.- Descripción del Equipo: Lavadora de Frasco Lara y Montaña.
- 8.- Descripción del Equipo: Lavadora de Tapones Crolls.
- 9.- Descripción del Equipo: Autoclave Asmed.
- 10.- Descripción del Equipo: Horno Veco.
- 11.- Plano del Área Estéril.
- 12.- Cuadro del Programa de Validación.
- 13.- Procedimiento para la Validación.
- 14.- Resultados.
- 15.- Conclusiones.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL.

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PRPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

1.- OBJETIVO:

Tener una evidencia documentada de que el proceso de llenado aséptico fué puesto a -- prueba con él objeto de garantizar la operación repetitiva del llenado de Penicilina- G Clemizol con la calidad y especificaciones con las cuales fué diseñado y desarro -- llado.

Determinar las variables del proceso que pueden afectar la calidad y especificaciones del producto.

Disminuir el número de muestras ó el de pruebas de esterilidad cuando el proceso este validado con una significativa reducción de costos.

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G. CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEY
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA
VALIDACION: SEMESTRAL

2.- RESPONSABILIDADES

- a) La elaboración del protocolo de validación será responsabilidad del supervisor del departamento de antibióticos.
- b) La revisión del protocolo de validación, del Jefe de Producción y del Jefe de Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) La aprobación del protocolo de validación, de la Dirección Técnica y Control de Calidad.
- d) Llevar a cabo las pruebas y evaluación de resultados, del supervisor del departamento de antibióticos y Control de Calidad.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

3.- CONDICIONES DE OPERACION:

AIRE: Estéril inyectado a través de filtros HEPA al área de llenado.

Estéril inyectado a través de filtros HEPA sobre máquina llenadora mediante campana de flujo laminar.

Presión Diferencial:	0.02 - 0.03 Pulgadas de Agua.
Temperatura:	15 - 25°C.
Humedad Relativa:	40% ± 10.
Número de Cambios por Hora:	20.
Esterilización de Frasco:	Calor seco 2 Hrs. a 200°C.
Esterilización tapón de Hule:	Calor Humedo 1 Hora a 121°C.
Esterilización de Material y Piezas de Máquina	Calor Seco 2 Horas a 200°C.
Esterilización de Ropa y Material:	Calor Húmedo 1 Hora a 121°C.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PRPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

4.- LOCALIZACION DE EQUIPO:

Llenadora de Polvos Perry ESUA:

Departamento de Antibióticos
(Area de llenado).

Engargolado Perry PC-120:

Departamento de Antibióticos
(Area de Engargolado).

Lavadora de Frascos Viales Lara y Montaño:

Departamento de Antibióticos
(Area de lavado).

Lavadora de Tapones Crolls:

Departamento de Antibióticos
(Area de Lavado).

Autoclave ASHED:

Departamento de Antibióticos
(Area de Esterilizado).

Horno VECO:

Departamento de Antibióticos
(Area de Esterilización).

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

5.- Llenadora de Polvos Perry:

Modelo: ESUA

Tamaño de Lote: El tamaño de lote depende de la dosificación del producto a llenar.

Generalmente de: Lote mínimo: 15,000 Frascos.

Lote máximo: 30,000 Frascos.

Capacidad: Máxima: 7,200 Frascos por hora.

Mínima: 4,800 Frascos por hora.

Velocidad: Variable: 80 - 120 Frascos por minuto.

Modelo: Modelo: 5-C.

Voltaje: 220 Volts.

Corriente: Trifásica.

Frecuencia: 50 Ciclos.

No. de Serie: 914.

Taponadora Integrada:

Motor: Voltaje: 110 DC.

No. de Serie: 52691.

Tipo de Construcción:

Todas las partes que estan en contacto con recipientes y materia prima como son:
Discos alimentadores y dosificadores, bandas transportadoras, tolva de taponer,
son de acero inoxidable, así como las cubiertas.

Su compresor es no lubricado y el aire es filtrado por membrana de 0.22 micras

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

6.- Engargoladora Perry:

Modelo: PC - 120

Tamaño de Lote:

El tamaño de lote depende de la dosificación del producto a llenar:

Generalmente de:

Lote Mínimo:	15,000 Frascos.
Lote Máximo:	30,000 Frascos.

Capacidad:

Máxima:	7,200 Frascos por Hora.
Mínima:	4,800 Frascos por Hora.

Velocidad: Variable 80 - 120 Frascos por minuto.

Motor:

Modelo: 5K43MG 1074.

Voltaje: 220 Volts.

Corriente: Trifásica.

Frecuencia: 50 Ciclos.

No. de Serie: 1113

Motor de Banda Transportadora:

Voltaje: 110 DC

No. de Serie: B-53226

Tipo de Construcción:

Banda transportadora y cubierta en acero inoxidable disco de celerón, tolva alimentadora de casquillo con vibrador.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMTIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

7.- Lavadora de Frascos Viales:

Modelo: MLM - 436

Tamaño de Lote:

Depende de la Dosificación del producto a llenar.

Generalmente de:

Lote Mínimo: 15,000 Frascos.
Lote Máximo: 30,000 Frascos.

Capacidad:

Máxima: 3,000 Frascos por Hora.
Mínima: 2,400 Frascos por Hora.

Velocidad variable:

40 - 50 frascos por minuto.

Motor:

Voltaje:

440/220 Volts.

Corriente:

Trifásica

No. de Serie:

10100 - 87

Tipo de Construcción:

Todas las piezas en contacto con el producto son de acero inoxidable tipo 304, así como la charola y la cubierta.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO KNOLLMEX PBPM - 001	PERIODO DE REVISION: ANUAL	FRECUENCIA DE LA VA- LIDACION: SEMESTRAL	1
-------------------------------------	-------------------------------	---	---

8.- Lavadora de Tapones Crollis:

Modelo: 33

Tamaño de Lote: Depende de la dosificación del producto a llenar.

Generalmente: Lote mínimo: 15,000 Frascos

Lote máximo: 30,000 Frascos

Capacidad: 10,000 Tapones

Velocidad: 2 Velocidades

Motor:

Modelo: 350/850 W

Voltaje: 127 Volts + 10% VCA

Corriente: Monofásica

Frecuencia: -60 Ciclos

No. de Serie: 1565 89

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOKOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

9.- AUTOCLAVE ASMED HORIZONTAL DE UNA PUERTA:

Modelo: S/M

Tamaño de lote:

Depende de la dosificación del producto a llenar.

Generalmente de: Lote Mínimo: 15,000 Frascos

Lote Máximo: 30,000 Frascos

Capacidad: 10,000 Tapones.

Tipo: Horizontal eléctrica.

Voltaje: 220 V.

Presión de Diseño: 2.1 Kg/cm².

Presión Máxima: 2.94 Kg/cm².

Presión de la prueba hidrostática: 3.2 Kg/cm².

Superficie: 5.71 m².

Tipo de Construcción:

Generador de vapor, cámara de esterilización y tuberías en acero inoxidable con manómetro, vacuomanómetro y termómetro para programar ciclos de esterilización.

(P R O T O C O L O)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

10.- Horno de Calor Seco Veco:

Modelo: 85

Unidad: HE II

Tamaño de Lote: Depende de la dosificación del producto a llenar.

Generalmente: Lote mínimo: 15,000 Frascos.

Lote máximo: 30,000 Frascos.

Capacidad: 7,000 Frascos por carga.

Serie: FL 1932

Motor:

Voltaje: 220/440 Volts

Potencia: 3/4 H.P.

No. de Serie: 5168304

Tipo de Construcción:

Con aislamiento reforzado para impedir la pérdida de calor, con resistencias blindadas de acero inoxidable, cierre especial de puertas, tablero de mando con graficador de -- temperaturas, equipado con filtros absolutos y doble puerta.

(PROTOCOLO)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOLPROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001PERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL

12.-

VERIFICAR	ETAPA	EQUIPO UTILIZADO	METODO USADO	ESPECIFICACIONES	FRECUENCIA
ESTERILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO	DESPUES DE SER IRRADIADO		SEGUIR METODO USP XXI	NO DEBE HABER CRECIMIENTO	
ESTERILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO	DESPUES DE SER LLENADO	MAQUINA LLENADORA PERRY ESUA.	RECONSTITUCION E INCUBACION DEL MEDIO DE CULTIVO	0.1% DE CRECIMIENTO O MENOS	CADA 6 MESES O DESPUES DE REPARACION MAYORES DEL AREA ESTERIL
PROMOCION DE CRECIMIENTO	DESPUES DE SER LLENADO E INCUBADO	MAQUINA ENGARGOLADORA PERRY PC 120		DEBERAN CRECER TODOS LOS MICROORGANISMOS PROBADOS	

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO
DE PENICILINA G CLEMIZOLPROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM - 001PERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE LA VA-
LIDACION: SEMESTRAL13.- Procedimiento Para la Validación:

1.- Esterilidad del Medio de Cultivo.

Se tomarán aproximadamente 1 gramo de cada recipiente de medio de cultivo, irradiado a 2.5 Mrad con Cobalto 60 y se demuestra su esterilidad siguiendo la prueba de esterilidad marcada en la USP XXI.

2.- Esterilidad del Medio de Cultivo.

Se llenarán aproximadamente 3,000 Frascos con el medio de cultivo irradiado a 2.5 Mrad en la máquina llenadora Perry ESUA.

Se solubilizará con agua estéril grado inyectable y se incubarán en la forma siguiente:

Caldo de Soya Trypticasefna 14 días 20 - 25°C

Se observarán y anotarán los resultados 3,5,7,10 y 14 días.

3.- Promoción de Crecimiento.

Con el medio de cultivo que fue llenado en los frascos viales hidratados e incubados colocar los siguientes:

microorganismos a una concentración de menos de 100 CFU

Microorganismos de prueba.

Bacillus subtilis	ATCC	6633
Candida albicans	ATCC	10231
Escherichia coli	ATCC	10536
Staphylococcus aureus	ATCC	6538 P

Incubar por 7 días y observar y anotar resultados a los 1,3,5 y 7 días.

DIAGRAMA DE FLUJO DEL LLENADO SIMULADO.

ELABORO:

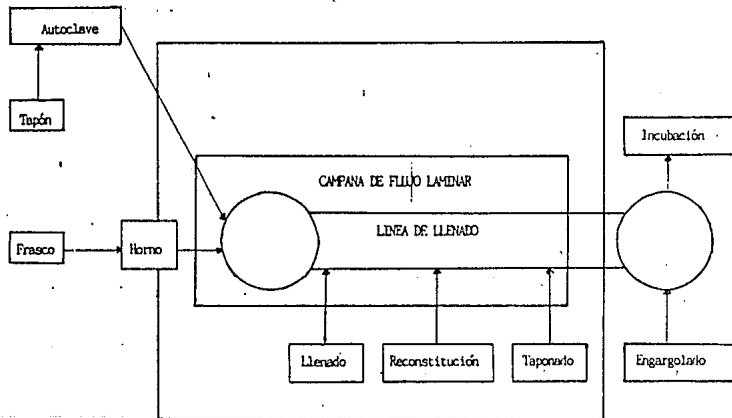
[Handwritten signature]

FECHA: 12/2/88

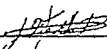

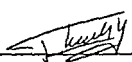

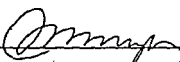


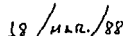
REVISO:

[Handwritten signature]

FECHA: 27/2/88



(PROTOCOLO)

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO DE PENICILINA G CLEMIZOL			
PROTOCOLO KNOLLMEX PBPM - 001	PERIODO DE REVISION: ANUAL	FRECUENCIA DE LA VA- LIDACION: SEMESTRAL	1
ELABORADO POR:			
	SUPERVISOR DEPTO. DE ANTIBIOTICOS.	FECHA	12/2/88
REVISADO POR:			
	JEFE DE PRODUCCION	FECHA	24/2/88
APROBADO POR:			
	DIRECCION TECNICA	FECHA	24.02.88
APROBADO POR:			
	CONTROL DE CALIDAD	FECHA	19/MAR/88

VALIDACION DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO DE PENICILINA G CLEMIZOL

PROTOCOLO
KNOLL MEX
PRPM 001PERIODO DE REVI -
SION: ANUALFRECUENCIA DE VA-
LIDACIONHOJA DE RESULTADOS DEL LLENADO DE MEDIO DE CULTIVO
=====ESTERILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO: CORRECTAFECHA: 12/11/88 FIRMA: C.F.B. L. PalomaresFECHA DEL LLENADO SIMULADO: 17/11/88CANTIDAD DE FRASCOS LLENOS: 3,096CANTIDAD DE FRASCOS CONTAMINADOS: 2PORCENTAJE: 0.06%MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS: Staphylococcus spPRUEBA DE PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO: CORRECTOFECHA: 8/IV/88 FIRMA: C.F.B. L. Palomares

XII VALIDACION DE LA SANITIZACION DE TRAMPAS Y VESTIDORES

En cualquier planta de productos estériles (aun en las más sofisticadas del mundo, en las cuales se utilizan robots para la manufactura de productos en áreas críticas), es imposible evitar el tener que pasar materias primas, materiales, equipos etc. de un área menos limpia a una área aséptica.

En plantas farmacéuticas donde se tiene que utilizar personal para la manufactura de productos estériles, se han tenido que diseñar las trampas y vestidores.

De aquí la importancia vital de la validación y monitoreo de la sanitización de todo aquello que pasa a través de las trampas y vestidores, llámese personal, materia prima, materiales equipo, herramienta, máquinas, etc.

El término sanitización se refiere a la reducción del número de microorganismos a un nivel de seguridad (2)

Para esto se hace uso de desinfectantes que deben estar validados para conocer a que dilución es su mayor efectividad, para evitar que cualquier microorganismo pase a un área aséptica y pueda crecer y multiplicarse.

Se debe conocer el grado de toxicidad y la adherencia de los residuos del desinfectante sobre el equipo sanitizado.

Se pueden tener varios tipos y tamaños de trampas.

Una trampa es una cámara entre el área aséptica y un área adyacente, en otras palabras de un ambiente menos limpio a uno más limpio, con una doble puerta.

El flujo del aire filtrado en el área aséptica por filtros HEPA de alta eficiencia y con procedimiento estándar de operación de sanitización adecuados, son suficientes para mantener un ambiente limpio dentro de las trampas y los vestidores.

Estas zonas pueden ser equipadas con lámparas de luz ultravioleta, las cuales deben chequearse periódicamente, se debe tomar en cuenta sus deficiencias como son nula penetración de los rayos, ya que actúan únicamente sobre las superficies que deben estar completamente pulidas.

La localización de las lámparas debe ser planeada cuidadosamente, para obtener su mayor efectividad. Además deberán, de ser posible, conectarse a controladores de tiempo y registradores, para poder marcar y registrar los tiempos de exposición. El tiempo de exposición para cada objeto que pasa al área aséptica puede y debe determinarse en base a la carga microbiana de cada objeto.

En las trampas y vestidores es recomendable colocar dispositivos de seguridad para evitar que se puedan abrir las dos puertas al mismo tiempo debido a que éste es un riesgo inminente de contaminación que puede afectar la concentración, seguridad, estabilidad, pureza y apariencia del producto.

Existen mecanismos tan simples como son señales por medio de focos que nos indiquen que una puerta esta abierta y no debemos abrir la otra.

Otros mecanismos más elaborados no permiten que se puedan abrir dos puertas al mismo tiempo, lo cual en un momento dado, tienen también sus inconvenientes en caso de ocurrir un siniestro, aunque deben existir salidas de emergencia en las áreas asépticas.

Como es conocido el hombre es la mayor fuente de contaminación en un proceso aséptico, es importante la validación y monitoreo de los vestidores.

Los vestidores deben ser diseñados para el cambio de ropa de una sola persona.

Algunos tienen inyección de aire el cual suministra "un baño de aire" al operador para eliminar partículas, aunque hay personas que objetan este tipo de instalaciones debido a que puede incrementarse las partículas dentro del área aséptica.

(2)

Otro tipo de vestidores no tiene el "baño de aire" y funcionan como trampas.

La entrada del personal por vestidor es distinta a la entrada de otros objetos debido a que el personal tiene que equiparse de diferente manera para entrar al área aséptica, por lo que se prohíbe que el personal entre por la trampa al área aséptica.

Entre los objetos que pasan a través de las trampas y no se pueden esterilizar debido a que se afectan por el calor del horno y autoclave, e inclusive por el oxido de etileno, tenemos los siguientes:

- Flujos laminares
- Máquinas de llenado
- Contenedores
- Materias primas
- Mesas, Sillas, etc.
- Materiales y utensilios de limpieza
- Cartas de mantenimiento
- Hojas de control de peso
- Partes para reparar máquinas, motores, grasa, etc.
- Equipo para monitoreo ambiental
- Cajas petri
- Partes electrónicas
- Basculas
- Herramientas

Los materiales y equipo deben ser sanitizados antes de pasar a la trampa con desinfectante, el cual puede ser forma de spray para permitir la acción en los lugares de difícil acceso.

Se recomienda usar como mínimo dos desinfectantes para prevenir la resistencia de los microorganismos sobre los que actúan.

Deben existir procedimientos estandar de operación en los cuales se incluyan todas las instrucciones de la aplicación de los desinfectantes (spray, inmersión, limpieza con trapo, etc.) a cada objeto que se pasará al área aséptica, indicando también el tiempo de contacto que requiere cada objeto.

Además si se utilizan lámparas de luz ultravioleta se deberá marcar en los procedimientos los tiempos de exposición.

Para la validación y monitoreo de trampas y vestidores lo más recomendable

es determinar la carga microbiana de los objetos antes y después de la sanitización.

La biocarga nos proporcionará datos importantes del tipo de microorganismos comunmente encontrados sobre los objetos con el fin de calcular la concentración requerida del sanitizante.

En cuanto a los microorganismos encontrados es recomendable determinar el género y especie, otra recomendación es utilizarlos como microorganismos de prueba en la validación de desinfectantes, además de los marcados en las técnicas.

Para efectos de validación se deben seleccionar los objetos los cuales se determinen sean el caso crítico y se hace un formato para documentar la localización del muestreo elegido sobre el objeto, además de adicionar el diagrama.

Los métodos para el muestreo y pruebas que deben desarrollarse se incorporan a los procedimientos estándar de operación.

Entre las técnicas que se pueden emplear tenemos:

- a) CONTACTO CON PLACAS CON AGAR
- b) TECNICAS DE HISOPO
- c) TECNICA DE INMERSION

El método de placa de contacto con tiras de plástico con pequeñas cavidades conteniendo medio de cultivo es el más sencillo, pero solo se puede utilizar sobre superficies planas.

Las tiras vienen ya estériles dentro de una caja de plástico, se sacan y se ponen en contacto con la superficie plana de los objetos y se vuelven a introducir a su estuche para su incubación a la temperatura adecuada.

Es importante limpiar perfectamente la superficie después del muestreo ya que si queda agar es un riesgo de contaminación.

Ya incubadas las tiras con agar durante el tiempo necesario se cuentan e identifican los microorganismos por su morfología macroscópica y microscópica. Se

puede determinar la especie mediante pruebas bioquímicas específicas.

Las tiras de contacto se consiguen ya preparadas con una variedad de medios de cultivo.

Comunmente se utiliza agar con lecitina y polisorbato 80, el cual tiene efecto neutralizante para el sanitizante catiónico y fenólico.

La técnica de hisopo nos da facilidad para muestrear esquinas, grietas y cualquier otra área con la cual no podemos muestrear mediante las tiras de contacto.

El hisopo se puede encontrar de diferentes materiales como son algodón, dacrón y de alginato de sodio y de calcio, estos últimos pueden ser los de elección debido a que pueden ser disueltos en el diluyente con lo cual permiten dejar todos los microorganismos en el diluyente.

El tamaño de la muestra tomada debe ser constante y el diluyente puede ser por ejemplo una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.2, de fosfatos con sulfonato de magnesio pH 7.2, aunque también es común usar solución salina isotónica.

Cualquiera de los diluyentes seleccionados y utilizados deberá probar que no provoque bacteriostasis como lo marca la USP XXI.

La cantidad del diluyente varía dependiendo de la cantidad de microorganismos presentes, se recomienda usar para superficies limpias de 2.5 a 3 mililitros por tubo, que al ser inoculados en caja petrí será distribuido 1 ml en cada una, para determinar aerobios, anaerobios, hongos y levaduras.

El hisopo debe ser previamente humedecido en el diluyente estéril, se muestra la superficie seleccionada y se regresa el hisopo al tubo con el diluyente, de inmediato se lleva al laboratorio, agitar para desprender del hisopo los microorganismos.

Se coloca en cajas petrí el diluyente y se adiciona el medio de cultivo seleccionado, se incuban las cajas y se cuentan los microorganismos presentes.

Es importante hacer la prueba de promoción de crecimiento al medio de cultivo seleccionado como lo indica la USP XXI.

VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLL MEX
BPPM 003

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDACION:
MENSUAL

INDICE

- 1.- OBJETIVO.
- 2.- RESPONSABILIDADES.
- 3.- MATERIALES DE PRUEBA.
- 4.- PROCEDIMIENTO.
- 5.- CRITERIOS DE ACEPTACION.
- 6.- CUADRO DE VALIDACION.
- 7.- RESULTADOS.
- 8.- CONCLUSIONES.

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROCOLO
KNOLLMEX
PBPM 003

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDA-
CION: MENSUAL

PROCOLO PARA VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL.

"Protocolo para la evaluación de trampas y exclusas utilizadas para paso de materias primas y materiales de una área no aséptica a una área aséptica".

1.- OBJETIVO

Demostrar que la instalación de trampas y exclusas y las técnicas de sanitización y operación utilizadas son confiables y consistentes.

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLLMEK
PBPM 003PERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE
VALIDACION: MENSUAL2.- RESPONSABILIDADES

- a) La elaboración del protocolo de validación será responsabilidad del supervisor del departamento de antibióticos.
- b) La revisión del protocolo de validación, del Jefe de Producción y del Jefe de Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) La aprobación del protocolo de validación, de la Dirección Técnicas y Control de Calidad.
- d) Llevar a cabo las pruebas y evaluación de resultados, de Control de Calidad.

VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROCOLO KNOLL MEX PBPM 003	PERIODO DE REVISION: ANUAL	FRECUENCIA DE VALIDACION: MENSUAL	
----------------------------------	-------------------------------	--------------------------------------	--

3.- MATERIALES DE PRUEBA

- 3.1 Cajas petri con medio de cultivo (Para método de cuenta microbiana).
3.1.2 Agar de soya tripticaseína.

4.- PROCEDIMIENTO

- 4.1 Procedimiento para determinar cuenta microbiana.
4.1.2 Frotar asépticamente con hisopo previamente humedecido en solución salina estéril, aproximadamente 25 cm², de la superficie del objeto seleccionado, regresar el hisopo al tubo de ensaye conteniendo 3 ml de solución salina isotónica estéril.

Nota: Se muestreará por duplicado y el muestreo se efectuará antes y después de la sanitización de los objetos que pasarán al área aséptica.

- 4.1.3 Llevar los tubos al laboratorio y agitarlos con el vortex 10 segundos cuando menos.
4.1.4 Vaciar el contenido de cada uno de los tubos en una caja petri estéril y enseguida adicionar aproximadamente 15 ml de agar de soya tripticaseína fundido y enfriado a 45°C y girar la caja de forma circular para una buena distribución de los microorganismos.
4.1.5 Incubar a la temperatura y tiempo siguientes.
Agar de soya 48 horas 32° - 35°C.
4.1.6 Los resultados que se obtengan deberán ser reportados en una hoja en la cual se indique el departamento en donde se toma la muestra, fecha del muestreo, persona que tomó la muestra, el desinfectante utilizado, y dilución, fecha de la preparación, fecha de expiración, diagrama del objeto muestreado, firma del Analista y del Supervisor.

5.- CRITERIOS DE ACEPTACION

A ser determinados.

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

VERIFICAR	ETAPA	EQUIPO UTILIZADO	METODO USADO	ESPECIFICACIONES	FRECUENCIA
TECNICA DE SANITIZACION DE MATERIAS, HERRAMIENTAS, EQUIPO QUE PASARAN AL AREA ESTERIL A TRAVES DE EXCLUSAS Y TRAMPAS.	ANTES DE SER SANITIZADO	H I S O P O	CUENTA MICROBIANA	A SER DETERMINADAS	MENSUALMENTE
	DESPUES DE SER SANITIZADO.				

VALIDACION DE TRAMPAS EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLLMEK
PBPM 003

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: MENSUAL

HOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE EQUIPO Y MATERIALES QUE PASAN AL
AREA ESTERIL POR TRAMPAS Y EXCLUSAS.

DEPARTAMENTO: _____ FECHA: _____

MUESTRA TOMADA POR: _____

SANITIZANTE EMPLEADO: _____

FECHA DE PREPARACION: _____ FECHA DE CADUCIDAD: _____

TIPO DE EQUIPO SANITIZADO: _____

MUESTRA No.	LOCALIZACION ANTES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS	LOCALIZACION DESPUES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
BBPM 003PERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE LA VALI
DACION: MENSUALHOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE EQUIPO Y MATERIALES QUE PASAN AL
AREA ESTERIL POR TRAMPAS Y EXCLUSAS.DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOSFECHA: 14/3/88MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERASSANITIZANTE EMPLEADO: ALCOHOL AL 70%FECHA DE PREPARACION: 14/3/88 FECHA DE CADUCIDAD: 14/4/88TIPO DE EQUIPO SANITIZADO: BOLSAS CON MATERIA PRIMA

MUESTRA No.	LOCALIZACION ANTES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS	LOCALIZACION DESPUES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS
1	Frente de la Bolsa	6	Frente de la Bolsa	0
2	/	5	/	0
3	/	1	/	0
4	/	1	/	0
5	/	3	/	0

O.F.O. L. Pelaez

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 003

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: MENSUAL

HOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE EQUIPO Y MATERIALES QUE PASAN AL
AREA ESTERIL POR TRAMPAS Y EXCLUSAS.

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS

FECHA: 15/3/88

MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERAS

SANITIZANTE EMPLEADO: ALCOHOL AL 70%

FECHA DE PREPARACION: 14/6/88

FECHA DE CADUCIDAD: 14/4/88

TIPO DE EQUIPO SANITIZADO: BOLSAS CON MATERIA PRIMA

MUESTRA No.	LOCALIZACION ANTES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS	LOCALIZACION DESPUES DE SANITIZAR	No. DE COLO - NIAS
1	Fronte de la Bolsa	4	Fronte de la Bolsa	0
2	/	0	/	0
3	/	0	/	0
4	/	1	/	0
5	/	0	/	0

D.F.B. *[Signature]*

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS EXCLUSAS DE AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 003

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE LA VALI
DACION: MENSUAL

HOJA DE MUESTREO Y RESULTADOS DE EQUIPO Y MATERIALES QUE PASAN AL
AREA ESTERIL POR TRAMPAS Y EXCLUSAS.

DEPARTAMENTO: ANTIBIOTICOS

FECHA: 16/3/88

MUESTRA TOMADA POR: SERGIO BALDERAS

SANITIZANTE EMPLEADO: ALCOHOL AL 70%

FECHA DE PREPARACION: 14/3/88 FECHA DE CADUCIDAD: 14/4/88

TIPO DE EQUIPO SANITIZADO: BOLSAS CON MATERIA PRIMA

MUESTRA No.	LOCALIZACION ANTES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS	LOCALIZACION DESPUES DE SANITIZAR	No. DE COLONIAS
1	Frente de la Bolsa	0	Frente de la Bolsa	0
2	/	3	/	0
3	/	4	/	0
4	/	5	/	0
5	/	0	/	0

S.F.B. L. Flores

ecc.

VALIDACION DE TRAMPAS Y EXCLUSAS DEL AREA ESTERIL

PROTOCOLO
KNOLLMEX
BBPM 003PERIODO DE REVISION:
ANUALFRECUENCIA DE VALIDA-
CION: MENSUALMUESTRAS TOMADASFECHA: 14/3/88.MUESTRA

- 1 Bolsa con Penicilina G clemizol estéril
- 2 Bolsa con Penicilina G clemizol estéril
- 3 Bolsa con Penicilina cloruro de sodio estéril
- 4 Bolsa con Citrato de sodio estéril
- 5 Bolsas con Carboximetilcelulosa sódica estéril

FECHA: 15/3/88.MUESTRA

- 1 Bolsa con Penicilina G clemizol estéril
- 2 Bolsa con Penicilina G clemizol estéril
- 3 Bolsa con Cloruro de sodio estéril
- 4 Bolsa con Citrato de sodio estéril
- 5 Bolsa con Carboximetilcelulosa sódica estéril

FECHA: 16/3/88.MUESTRA

- 1 Bolsa con Penicilina G clemizol estéril
- 2 Bolsa con Penicilina G clemizol estéril
- 3 Bolsa con Cloruro de sodio estéril
- 4 Bolsa con Citrato de sodio estéril
- 5 Bolsa con Carboximetilcelulosa sódica estéril

ecc.

XIII- VALIDACION DE DESINFECTANTES.

A) GENERALIDADES.

La sanitización de las áreas asépticas es un proceso complejo, por lo que es importante la selección del agente sanitizante para obtener el resultado deseado que es la destrucción de los microorganismos.

Entre las características que se deben buscar en los sanitizantes tenemos las siguientes: (2)

- a) Tener un espectro amplio de acción sobre los microorganismos.
- b) No ser tóxico a los humanos.
- c) No ser corrosivo, y no manche el equipo.
- d) Posea acción detergente.
- e) Ser estables.
- f) Actue rápidamente.
- g) No se inactive en presencia de materia orgánica.
- h) Tenga acción residual.
- i) Sea barato.

Los microbiólogos de la empresa deben seleccionar un agente o la combinación de ellos, dependiendo de las superficies que se vayan a sanitizar, el método de aplicación, cantidad y dilución adecuada, limpieza a efectuar del área a sanitizar, tiempo de contacto, temperatura, pH, clase de microorganismos sobre los cuales se desea que actúen, productos residuales.

Si el sanitizante deja residuos deberá existir procedimientos de limpieza para eliminarlos, ya que son un riesgo para el producto.

La selección del sanitizante dependerá de la clase de microorganismos que se encuentran en los estudios de biocarga, ya que algunos sanitizantes son específicos para determinados microorganismos, mientras que no actúan sobre otros.

Las soluciones ácidas generalmente exhiben mayor poder germicida, que las

soluciones neutras o alcalinas (por ejemplo: Hipoclorito).

En general, la actividad sanitizante se incrementa con el aumento de la temperatura ya que el efecto sobre los microorganismos es como una reacción química.

Algunos agentes como las sales cuaternarias de amonio, poseen propiedades detergentes capaces de penetrar barreras de grasa, otras sustancias altamente reactivas como el cloro exhiben eficacia disminuida en presencia de materia orgánica.

Algunas sustancias incrementan acción germicida con el incremento de su concentración, pero en concentraciones altas algunos agentes pueden ser metabolizados por microorganismos. (por ejemplo: Algunas especies de pseudomonas son capaces de oxidar a los compuestos fenólicos).

Algunos ensayos de laboratorio (por ejemplo: El método de coeficiente fenólico) se basan en un tiempo de contacto de 10 minutos, por lo que es necesario igualar las técnicas de aplicación con respecto al tiempo mínimo de contacto a las condiciones de evaluación del laboratorio si se esperan resultados reproducibles.

Debe considerarse la rotación de desinfectantes, ya que no existe el sanitizante ideal. Debemos considerar dos o más sanitizantes para la rotación y evitar la adaptación de los microorganismos.

La rotación puede ser determinada mediante pruebas específicas, o alternativamente, puede hacerse una rotación sobre bases de tiempo (semanalmente, mensualmente, etc.). Entre los sanitizantes tenemos cuatro grupos principales:

1.- COMPUESTOS CLORADOS.

Son los más usados y existen comercialmente una gran variedad de compuestos clorados, entre ellos, soluciones cloradas en agua, las cuales producen la formación de ácido hipocloroso con cloraminas y cloro gaseoso.

Incrementando la concentración se logra matar más rápidamente las bacterias, pero pueden decrecer su poder por el efecto del pH.

Otros consisten de sales del ácido hipocloroso (por ejemplo de calcio, potasio, sodio). (2)

La toxicidad de las diluciones de muchas soluciones muy baja, lo mismo

que sus propiedades irritantes.

La eficiencia de algunos tipos de desinfectantes se reduce considerablemente con la presencia de materia orgánica.

2.- COMPUESTOS IODOFOROS:

Son principalmente combinaciones de Iodo y agentes solubilizantes, los cuales liberan el Iodo libre cuando se diluyen con agua.

Poseen entre sus propiedades que no tiñen, poco tóxicos, no irritables y son estables.

Tienen una rápida acción contra los microorganismos, y son de amplio espectro, sin embargo son pobremente esporicidas.

3.- COMPUESTOS DE SALES CUATERNARIAS.

Los químicos han desarrollado e introducido nuevos productos que tienen un alto peso molecular, lo cual aumenta las propiedades de limpieza y sanitización (2).

Estos compuestos desinfectan a muy bajas diluciones, tienen entre sus propiedades ser poco tóxicos e irritantes, además las diluciones usadas son inodoras, incoloras y estables cuando se calientan a 80°C, con actividad óptima dentro de un rango de pH de 5 a 11.

Son más efectivos contra microorganismos Gram positivos. Los Gram negativos exhiben gran resistencia a las sales cuaternarias, sobre todo el género *Pseudomona*,

La concentración óptima puede variar dependiendo de las cadenas, pero los de cadenas de longitud de 14 carbonos son generalmente los más efectivos.

4.- SURFACTANTES ACIDO - ANIONICOS:

Son combinaciones de ácido inorgánicos y agentes surfactantes.

El ácido es normalmente el fosfórico y el surfactante es usualmente un alquil sulfonato.

Tienen actividad bactericida con soluciones a pH ácido, y las soluciones son incoloras, inodoras, estable y son no corrosivas para el acero inoxidable, y son muy activas contra una amplia gama de microorganismos.

Los alcoholes no se incluyen en los grupos mayores, pero tienen un amplio rango de actividad bactericida para formas vegetativas. Su acción limpiadora y volatilidad puede dar ventajas sobre otros sanitizantes por los residuos que dejan (2).

La actividad de los alcoholes aumenta cuando aumenta la cadena (primaria(secundaria(terciaria)), el alcohol isopropílico es de los más potentes, soluciones del 60-90% (W/V) son concentraciones efectivas, tiempos de exposición de 5 a 10 minutos son considerados adecuados para matar la mayoría de las formas vegetativas. Una de las limitaciones de los alcoholes es su nula efectividad contra esporas.

El alcohol etílico por su capacidad de evaporación, sus bajos niveles residuales y su rápida capacidad bactericida es utilizado como enjuague final.

Como las esporas pueden sobrevivir en alcohol por año, se recomienda utilizar el alcohol filtrado por membrana de 0.22 micras.

Otro sanitizante comunmente utilizado es el peróxido de hidrógeno, que es muy estable a bajas concentraciones (2-5%), su mayor desventaja es su baja capacidad de destruir esporas y que las superficies a sanitizar deben estar libres de catalasa, y que es corrosivo para los metales.

El fenol ya no mantiene el alto nivel informado en la Federal Environmental Pesticide Control en su acta de 1972, pero preparados fenólicos son efectivos contra algunas formas vegetativas de microorganismos, ya que no matan a las esporas.

Los microbiólogos de la empresa son los responsables de la validez y exactitud de la efectividad de los desinfectantes comprados, se puede realizar utilizando métodos estandarizados que han sido desarrollados, probados y publicados. Por ejemplo, la Official Methods of Analysis (Association of Official Analytical Chemist, AOAC), o por otro lado por métodos desarrollados en la empresa.

En ocasiones las pruebas de sanitizantes al ser realizadas en el laboratorio no se pone la atención debida en la estandarización de aparatos, equipos,

medios de cultivo, microorganismos de prueba etc.

Entre los factores capaces de influir en la prueba del sanitizante tenemos:

1.- CULTIVO

La resistencia de las bacterias a los agentes químicos pueden variar considerablemente entre diferentes especies, diferentes cepas de la misma especie y diferentes cultivos de la misma cepa.

La edad del cultivo puede influir también en la resistencia.

La transferencia diaria del cultivo superior a 30 días es importante para minimizar cambios en la resistencia del cultivo.

2.- INOCULO.

El uso de asas de 4 mm o micropipetas puede contribuir a una variación en la cantidad del inóculo.

Se recomienda usar jeringa calibrada por su mayor exactitud.

Si al cultivo no se le han hecho las transferencias diarias, podemos observar patrones de resistencia en "zig-zag"

Es importante la forma en que se deposita el inóculo sobre la solución, cuidando de no hacerlo sobre paredes.

La aplicación de células lavadas o no lavadas afectan en la resistencia.

3.- COMPOSICION DEL MEDIO DE CULTIVO.

Uno de los factores principales que influyen en el crecimiento de los cultivos de prueba es la composición del medio de cultivo, de aquí la importancia de la selección del medio de cultivo adecuado.

4.- TEMPERATURA DEL SUSTRATO Y TEMPERATURA DE INOCULACION.

El cultivo de prueba no debe someterse a choques térmicos, la temperatura de inoculación, debería ser la óptima para el cultivo de prueba; sin embargo se prefiere 20°C, debido a que esta temperatura refleja las condiciones de uso normales.

5.- pH DEL SUSTRATO.

La actividad del sanitizante sobre las bacterias puede ser influenciada

por el pH.

Como la eficacia de soluciones de cloro depende de la actividad del ácido hipocloroso no disociado. (2), el pH tiene gran influencia, por lo tanto debe ser controlado. Por ejemplo: a pH 8.2 se requieren solo de 100 ppm para dar una actividad equivalente a 1000 ppm de cloro a pH 11.3.

6.- TIEMPO DE CONTACTO.

El tiempo de exposición de las bacterias con el sanitizante debe ser real con la finalidad de tener condiciones normales de uso.

7.- ELECCION DEL NEUTRALIZANTE O INACTIVANTE.

Deberá emplearse un neutralizante del sanitizante que sea no tóxico para de tener el efecto bactericida.

Para la evaluación de sanitizante en medios líquidos se debe tener un sopor te de datos de la efectividad del inactivante.

Se deben probar soluciones con baja concentración de inóculo para determi - nar si hay inhibición.

Sin la validación de la eficacia del neutralizador se puede tener un resul - tado falso.

8.- PRESION OSMOTICA.

Una concentración arriba 1% puede inhibir el crecimiento de las bacterias halofílicas (2).

9.- TENSION SUPERFICIAL

Algunas sustancias influyen sobre la tensión superficial y pueden tener e - fectos diversos sobre el crecimiento bajo ciertas condiciones.

10.- TECNICA DE RECOBRO.

La validez de la técnica de recobro del cultivo empleada puede afectar el resultado.

11.- TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El significado práctico o estadístico deberá ser dado por el tamaño de la

muestra, la cual debe dar un alto grado de confianza.

12.- NATURALEZA DEL SUSTRATO.

El estado físico del sustrato usado para el crecimiento de los microorganismos y su estabilidad debe controlarse en el laboratorio.

13.- TIPO DE SUPERFICIES Y TECNICAS DE SECADO PARA METODOS DE PRUEBA DE SUPERFICIE.

El tipo de superficie, condiciones de la superficie, el medio donde se suspenderá y el método de secado de las bacterias puede variar el resultado considerablemente.

Por lo tanto todos estos factores deben ser estandarizados en el laboratorio para poder tener resultados correctos para la validación de los sanitizantes.

B) METODOS DE PREPARACION DE LOS SANITIZANTES (2).

La preparación del desinfectante tiene que llevarse a cabo con muchas medidas de seguridad, se debe usar agua calidad inyectable o alcohol filtrado por membrana de 0.22 micras, el mezclado y disolución debe hacerse en un área controlada y las etapas críticas como son el pesado o medición del sanitizante deben ser checadas y documentadas, lo mismo que la secuencia de adición.

Se ajusta el pH de ser necesario, se verifica que las soluciones no están contaminadas para evitar contaminar el área aséptica.

Si se filtran los sanitizantes, se debe hacer prueba de integridad de la membrana y su compatibilidad con los sanitizantes.

Se deberá tener documentos, la concentración del sanitizante, número de lote del proveedor, número de lote de la empresa, fecha de caducidad, fecha de preparación y firma de la persona que lo preparó, etc.

La selección de la técnica a ser utilizada para la evaluación del sanitizante no es crítica, únicamente se necesita conocer la precisión y exactitud del método y debe determinarse la resistencia de los microorganismos al sanitizante.

Se debe tener estandarizado los materiales, composición del medio, pH de la solución del cultivo, etc.

Se debe usar un neutralizante por ejemplo: lecitina ó tween 80 para las

Pruebas de validación de las sales cuaternarias de amonio y compuestos con contenido fenólico.

Para la prueba de sanitizantes que se oxidan, se usa el medio fluido de tiosulfato de sodio.

Se usa tiosulfato de sodio para los desinfectantes a base de cloro.

Es necesario la validación y verificación del neutralizante.

C) METODOS DE ENSAYO DE EFICACIA DE DISINFECTANTES.

Existen varios métodos para la evaluación de los desinfectantes, se mencionan algunos.

1.- METODO DE LA DETERMINACION DEL COEFICIENTE FENOLICO.

Es un procedimiento publicado por la Association of official Analytical Chemist (AOAC) para determinar, comparando con el fenol, las características del sanitizante que ofrecen los vendedores.

El método del coeficiente fenólico es un procedimiento de dilución en tubo, diseñado para determinar la más alta dilución del desinfectante que matará a los microorganismos de prueba dentro de un determinado número de tiempos comparadas con los mismos efectos del fenol.

El método del coeficiente fenólico publicado por la AOAC en el método considerado como general para la evaluación de los sanitizantes.

2.- METODO DE FILTRACION POR MEMBRANA.

Es uno de los más simples y efectivos métodos para la evaluación de los desinfectantes.

Este método involucra la mezcla directa de las esporas y las células con el sanitizante y la subsecuente filtración de la solución a diferentes intervalos de tiempo.

Una de las ventajas de este método sobre los otros, es que se elimina la bacteriostasis.

3.- METODO DE PRUEBA EN SUPERFICIE.

Se puede obtener información práctica sobre la eficacia de los desinfectantes.

tantes mediante la evaluación de su eficacia sobre superficies rígidas y demostrar su actividad contra superficies contaminadas por varios intervalos de tiempo.

Para nuestro propósito de validación de desinfectantes se desarrolló un método de prueba en superficie rígida, debido a que es práctico y estandarizado en el laboratorio y no se requiere mucho material de vidrio, baños térmicos, etc. como los métodos de coeficiente fenólico y por no contar por el momento con el equipo suficiente para efectuar la metodología para la evaluación por filtración por membrana, y con el objeto de tener resultados confiables al menor tiempo posible, hemos elegido el método que se marca en el protocolo de validación de desinfectantes (Protocolo Knollmex PBPM 004).

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTODLO
KNOLLMEK
PBPM 004

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDA-
DACION: CADA 2 MESES

INDICE

- 1.- OBJETIVO
- 2.- RESPONSABILIDADES
- 3.- INSTRUMENTOS Y EQUIPO DE PRUEBA
- 4.- PROCEDIMIENTOS
- 5.- CRITERIOS DE ACEPTACION
- 5.- CUADRO DE VALIDACION
- 7.- DESCRIPCION DEL EQUIPO DE MUESTREO
- 8.- RESULTADOS
- 9.- CONCLUSIONES

ecc.

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 004

PERIODO DE REVISIÓN:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDA
DACION: CADA 2 MESES

VALIDACION DE DESINFECTANTES

"Protocolo para la evaluación de los desinfectantes que son utilizados para la sanitización de los cuartos asépticos utilizados en la manufactura de parenterales líquidos y polvos para suspensión".

1.- OBJETIVO

Demostrar que los desinfectantes usados en la sanitización del área aséptica cumplen con las propiedades germicidas que le son atribuidas y conocer las diluciones a las cuales son confiables.

ccc.

VALIDACION DE DESINFECTANTESPROCOLO
KNOLLNEX
BBPM 004PERIODO DE REVISION
ANUALFRECUENCIA DE
VALIDACION: CADA 2 MESES**2.- RESPONSABILIDADES**

- a) La elaboración del protocolo de validación será responsabilidad del supervisor del departamento de antibióticos.
- b) La revisión del protocolo de validación del Jefe del departamento de Microbiología y del Jefe de Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) La aprobación del protocolo de validación, de la Dirección Técnica y Control de Calidad.
- d) Efectuar el muestreo y evaluación de resultados el departamento de Microbiología de Control de Calidad.

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 004

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDA-
DACION: CADA 2 MESES

3.- CEPAS UTILIZADAS

Staphylococcus aureus	ATCC # 6538P
Pseudomona aeruginosa	ATCC # 25619
Escherichia coli	ATCC # 10536

4.- MATERIALES Y REACTIVOS

- 4.1 Tubos de ensaye con agar antibiótico # 1 estériles.
- 4.2 Placas petri estériles con agar de soya tripticasefna.
- 4.3 Solución salina isotónica de NaCl 0.9% estéril.
- 4.4 Pipetas graduadas estériles de 1 ml., y 5 ml.
- 4.5 Varillas de vidrio en "L".
- 4.6 Portaobjetos de vidrio de 26 mm. X 77 mm.
- 4.7 Pesas de 200 g.
- 4.8 Líquido de inactivación.

Composición.

Lecitina	0.3%
Tiosulfato de sodio	0.5%
Histidina	0.1%
Tween 80	3%
Adicionado de 5% Suer ro de caballo*	5%

*Mantener en congelación

ecc.

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 004

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDA-
CION: CADA 2 MESES

5.- PROCEDIMIENTO

5.1 Preparación de los cultivos-stock.

5.1.1 Sembrar en un tubo de ensayo 18 X 150 mm., con agar antibiótico # 1 estéril de la cepa original en estría e incubar 18 - 24 horas a 32° - 35°C.

5.1.2 Un tubo para cada microorganismo.

5.1.3 Suspender el crecimiento en 3 ó 4 ml., de la solución salina isotónica es-téril.

5.2 PREPARACION DE LA CURVA ESTANDAR

5.2.1 Hacer las siguientes diluciones de 10-1 a 10-6 a partir del cultivo stock de cada una de los microorganismos de prueba de la siguiente manera:

Tomar 1 ml de solución stock en 9 ml., de sol. NaCl isot. estéril y agi-tar Dil 10-1.

Tomar 1 ml de solución stock en 9 ml., de sol. NaCl isot. estéril y agi-tar Dil 10-2.

Tomar 1 ml de solución stock en 9 ml., de sol. NaCl isot. estéril y agi-tar Dil 10-3.

Tomar 1 ml de solución stock en 9 ml., de sol. NaCl isot. estéril y agi-tar Dil 10-4.

Tomar 1 ml de solución stock en 9 ml., de sol. NaCl isot. estéril y agi-tar Dil 10-5.

Tomar 1 ml de solución stock en 9 ml., de sol. NaCl isot. estéril y agi-tar Dil 10-6.

ecc.

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PRPH 004

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDACION:
CADA 2 MESES

- 5.2.2 Los siguientes pasos se hacen por duplicado.
- 5.2.3 Colocar 0.1 ml de cada una de las diluciones sobre un portaobjetos.
- 5.2.4 Extender con la ayuda de la varilla de vidrio en "L".
- 5.2.5 Dejar secar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5.2.6 Imprimir el portaobjetos en agar con la pesa de 200 g durante 2 minutos.

5.3 PREPARACION PARA LA EVALUACION DEL DESINFECTANTE

- 5.3.1 Los siguientes pasos se hacen por duplicado.
- 5.3.2 Colocar 0.1 ml del cultivo stock en un portaobjetos.
- 5.3.3 Extender con la ayuda de la varilla de vidrio en "L".
- 5.3.4 Dejar secar a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 5.3.5 Colocar 0.1 ml del desinfectante diluido sobre el portaobjetos.
- 5.3.6 Extender con la ayuda de la varilla de vidrio.
- 5.3.7 Dejar secar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5.3.8 Colocar 0.1 ml de líquido de inactivación sobre el portaobjeto.
- 5.3.9 Extender con la ayuda de la varilla de vidrio.
- 5.3.10 Dejar secar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5.3.11 Imprimir el portaobjeto sobre agar con la pesa de 200 g durante 2 minutos.

ecc.

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTOCOLO
KNOLLMEX
PBPM 004

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE VALIDACION:
CADA 2 MESES

5.4 PREPARACION PARA LA VERIFICACION DEL LIQUIDO DE INACTIVACION

- 5.4.1 Hacer los siguientes pasos por duplicado.
- 5.4.2 Colocar 0.1 ml del desinfectante diluido sobre el portaobjetos.
- 5.4.3 Extender con la varilla de vidrio.
- 5.4.4 Dejar secar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5.4.5 Colocar 0.1 ml del líquido de inactivación sobre el portaobjetos.
- 5.4.6 Extender con la ayuda de la varilla de vidrio.
- 5.4.7 Dejar secar 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5.4.8 Adicionar 0.1 ml de los microorganismos de prueba de la dilución 10-5 sobre el portaobjetos.
- 5.4.9 Extender con la ayuda de la varilla de vidrio.
- 5.4.10 Dejar secar durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- 5.4.11 Imprimir el portaobjetos en el agar con la pesa de 200 g durante 2 minutos.

Nota: Todas las cajas de petri con el agar de soya tripticasefina identificado perfectamente se incubaran durante 24 horas a 35°C para hacer el desarrollo y la lectura de los resultados y asentarlos en el reporte.

6.- CRITERIOS DE ACEPTACION

El desinfectante para ser aprobado deberá ser capaz de hacer una reducción de 5 en escala logarítmica.

ecc.

VALIDACION DE DESINFECTANTES

PROTOCOLO
KNOLLNEX
FBPH 004

PERIODO DE REVISION:
ANUAL

FRECUENCIA DE
VALIDACION: CADA 2
MESES

DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD GERMICIDA
DE DESINFECTANTES

GERMICIDA: GERMACET FECHA: 19/7/88

PROVEEDOR: LABORATORIOS CERTIFICADOS, S.A. PRINCIPIO ACTIVO: AGENTES TENSOACTIVOS

DILUCION: 1:50

FECHA DE PREPARACION: 3/7/88 FECHA DE CADUCIDAD: 3/8/88

MICROORGANISMOS DE PRUEBA

DILUCION	STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC # 6538P	ESCHERICHIA COLI ATCC # 10536	PSEUDOMONA AERUGINOSA ATCC # 29619
10 ⁻¹			
10 ⁻²			
10 ⁻³			
10 ⁻⁴			
10 ⁻⁵	+	+	+
10 ⁻⁶			

- = No inhibición

+ = Inhibición

ANALIZO

C.F.B. L. Delacruz
SUPERVISOR

XIV.- CONCLUSIONES

Respecto a la validación del área aséptica, por los resultados obtenidos se determinó que el área cumple con las especificaciones para clase 100 tanto en los filtros absolutos que alimentan el aire al cuarto de llenado, como el aire suministrado por el modulo de flujo laminar que esta localizado sobre la máquina de llenado.

Así mismo las velocidades de aire de los filtros del flujo laminar se encuentran dentro de las especificaciones.

Se demostró que no hay fugas en los bastidores de los filtros absolutos.

Se cumple en el diagrama de flujo de aire, es decir que el aire circula de las áreas más críticas a las menos críticas.

En cuanto a la presión diferencial se cumple lo indicado en los criterios de aceptación.

Por los resultados obtenidos durante la validación microbiológica del área aséptica se demuestra que las instalaciones del área y técnicas de sanitización y operación son confiables y consistentes para la manufactura de productos parenterales.

También se demuestra que la instalación de trampas y exclusas y los procedimientos que se siguen para la sanitización de materiales que pasan a través de dichas trampas y exclusas son confiables.

Con respecto al llenado simulado con medio de cultivo, se hicieron 3 corridas en las cuales se obtuvieron resultados que estan dentro de los criterios de aceptación. En el presente trabajo se muestra una de las hojas de resultados, se realizaron pruebas a los frascos contaminados, en los que se encontro que los microorganismos no son patógenos.

Con estos resultados se logra tener una evidencia documentada de que el proceso de llenado aséptico de la Penicilina G Clemizol fue puesto a prueba y cumple con la calidad y especificaciones con las cuales fue diseñado original

mente

Paralelo a las validaciones del área aséptica, se llevo a cabo la validación de los desinfectantes que se utilizan para la sanitización del área aséptica, se demostró que algunos no cumplen con las propiedades germicidas que le son atribuidas, por lo que se descartó su uso.

XV.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Helman José
Farmacotecnia Teórica Práctica
Compañía Editorial Continental, S.A.
1a. Edición 1981
- 2.- Carleton Frederick J., Agalloco James P.
Validation of a Aseptic Pharmaceutical Processes
Editorial Marcel Dekker Inc. 1986
- 3.- Memorias del Taller Internacional de Validación:
Curso impartido por la Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.
México D.F. 1988
- 4.- Guerra Johnny
Validación of analytical methods by FDA laboratories.
Pharm. Tech. vol 10, No. 3, Marzo 1986, pag 74-84
- 5.- B.T Lotus and RA Nash
Pharmaceutical Process Validation
Editorial Marcel Dekker 1984
- 6.- Carleton Frederick J. Agalloco James P y de Vecchi Franco
Memorias del curso impartido por Lambda y Vecco
Validación de Procesos Asépticos
México D.F. 1987
- 7.- PNA'S Validation Advisory Committee
Process Validation concepts for drug products
Pharm. Tech. Septiembre 1985, pag 78-82

- 8.- Fry Edmund K.
General principles of process validation
Pharm. Engin Vol 4, No. 3, Mayo-Junio 1984, pag 33-36
- 9.- Harder S.W
The validation of cleaning procedures.
Pharm. Technol. vol 8, No. 5, Mayo 1984 pag 29-34
- 10.- Gene K. Estes
An approach to process validation in a multiproduct pharmaceutical plant.
Pharm. Technol. Abril 1983, pag 74-80
- 11.- Jiménez Mario: Memorias del Curso Impartido por la
Asociación Farmacéutica Mexicana A.C
Validación de Procesos Asépticos
México D.F. 1988
- 12.- Wasynczunk John.
Validation of aseptic filling processes
Pharm. Technol., vol 10, No. 5, Mayo 1986 pag 36-43
- 13.- Kay J.B
Environmental Control in preparation of medicines 3
Manufacturing Chemist and Aerosol News. vol 49, No. 8 Agosto
1978 pag 56-63
- 14.- Ronald F. Tetzlaff
Regulatory aspects of aseptic processing
Pharmaceutical Technology. Noviembre 1984, pag 38-44
- 15.- Avallone Henry L.
Control aspects of aseptically produced products.
J. Parenteral Science Technology Vol 39, No. 2
Marzo-Abril 1985

16.- Prout Gerald

Validation and routine operation of a sterile dry powder
Filling Facility.

J. Parenteral Science and Technology. Vol 36, No. 5

Septiembre-October 1982

17.- Technical Monograph No. 1

Validation of steam sterilization cycles.

Parenteral Drug Association Inc. Septiembre 1986

18.- Technical Monograph No. 2

Validation of aseptic filling for solution drug products.

Parenteral Drug Association Inc. 1980

19.- Jiménez Mario

Memorias del curso impartido por al Asociación Farmacéutica
MÉxicana A.C

Evaluación, certificación y validación de áreas esteriles

México D.F. 1986

20.- Dell, L.A

Aspects of microbiological monitoring
for nonsterile and sterile manufacturing
Environments

Pharmaceutical Technology Vol 3, No. 8

Agosto 1979 pag. 47-51

21.- Gufa de Prácticas Adecuadas de Manufactura para

Cuartos Limpios

Monografía Técnica No. 1

CIPAM México 1988

- 22.- Federal Standard 209
Clean room and work station
Requirements, controlled environment
October 27,1987
- 23.- Couriel Benito David
Validación de procesos farmacéuticos
Asociación Farmacéutica Mexicana A.C
Mexico 1982
- 24.- Abdon M.A
Determination of airborne microorganisms in a pharmaceutical
plant using standard, elective, and selective culture media.
Pharm. Technol; vol 4, No. 11, Noviembre 1980, pag 93-100
- 25.- Abshire R. Schlech B. Dunton H.
The Development of a Biological Indicator for Validating
Ultraviolet Radiation Sterilization of Polyethylene Bottles
J. Parenteral Sc; Technol. vol 37, No. 45, Octubre 1983, pag 191-197
- 26.- Hardwidge E. Charai S, Dawson Frederick, Radowitz C.
Meletzer T, Zeronsa W.
Validation of filtration processes used for sterilization
of liquids
J. Parenteral Sc; Technol. vol 38, No. 1, Febrero 1984, pag 37-43
- 27.- Sharpe John
Process validation
Mfg. Chem. vol 53, No. 8, Agosto 1982, pag 33-35
- 28.- Nash Robert A.
A validation experiment in solids blending
Pharm. Eng. vol 5, No. 4, Julio-Agosto 1985, pag 28-32

29.- Tetzlaff. R. F

Systems validation for parenteral clinical drug

Application to R and D and Q.C Laboratories.

J. of Parenteral Sc; and Technol. vol 37, No. 2 Abril 1983

pag 45-50

30.- Berry Ira R.

Process validation for drugs Bulk preparation and storage

Drug and Cosmetic Industry, Noviembre 1981

31.- PMA'S Deionized Water Committee

Validation and control concepts for water treatments systems

Pharm. Technol Vol 9, No 11, Noviembre 1985, pag 50-56

32.- Novitsky Thomas J.

Monitoring and validation of high purity water systems

With the limulus amebocyte lisate test for pyrogens

Pharm. Eng Marzo-Abril 1984

33.- Berry Ira

Practical process validation of pharmaceutical products

Drug and Cosmetic Industry. Septiembre 1986

34.- Code of federal regulations

Food and Drug

Abril 1, 1987

Publicado por: the office of the Federal Register National

Archives and Records Administration

35.- Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmaceutica

CIPAM

2da. Edición 1986

- 36.- U.S Pharmacopeia National Formulary
USP XXI, NF XVI January 1, 1985
Ed. The United States Pharmacopeial Convention Inc.
- 37.- Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio Análítico
Monografía Técnica No. 2
CIPAM
México D.F. 1988
- 38.- Memorias del Curso impartido por la Asociación Farmacéutica Politécnica
Temas Selectos de Microbiología Farmacéutica.
México D.F.
- 39.- Memorias del taller de validación impartido por la Asociación
Farmacéutica Mexicana A.C
México D.F. 1987
- 40.- Conferencia del taller de Validación
XXI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas
Puerto Vallarta, Jal. 1988
- 41.- Cattaneo Donald J.
Plant Validation Acceptance Criteria
Pharmaceutical Engineering Vol. 8, No. 4 Junio-Agosto 1988 pag 9-11
- 42.- Hugh Howorth, O.B.E
Movement of Airflow, Peripheral Entrainment, and Dispersion of
Contaminants
J. Parent. Sc; and Technol, vol 42, No 1, Enero-Febrero 1988, pag 14-19
- 43.- KENNETH E, JEWELL ROXANNE and LUDWIG JOHN
Studies on the thermal Destruction of Escherichia coli Endotoxin
J. Parent Sc; and Technol. vol 41, No. 2 Marzo-Abril 1987 pag 49-56

- 44.- Technical Report No. 4
Desing Concepts for the Validation of a Water for Injection
System
Parenteral Drug Association, Inc. 1983
- 45.- Reybrouck G.
Medición de la actividad germicida de antisépticos y desinfectantes
destinados a desinfección de superficies
J. Pharmacie Belgique Vol 36, No. 6 Diciembre 1981, pag 389-394
- 46.- Couriel Benito D.
Manual de adiestramiento para personal no calificado que
labora en áreas estériles
México D.F. 1975
- 47.- Guías Generales de Validación
"Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación"
Dirección de Regulación Sanitaria
Diseñada y Producida por la Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
- 48.- Memorias del Curso de actualización sobre tecnología
farmacéutica.
Impartido por la Asociación Farmacéutica Mexicana
Julio-Agosto 1985
- 49.- Schneider K. Raymond
Clever clean room desing saves energy
Pharmaceutical Manufacturing Vol 1, No. 3, Septiembre 1989 pag 21-24
- 50.- Fabrics - Critical cleanroom
Ed. Medical and Scientific Structures Ltd of York, England
Pharmaceutical Manufacturing vol 1, No. 3, Septiembre 1989 pag 26

51.- Remington's Pharmaceutical Sciences

Edición 17

Traducción: Dr. Mario Arnaldo Marino

Dra. Lucía Barcelona de Guerrero

Ed. Médica Panamericana S.A. 1987.