

49
2ej
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



RUTA CRITICA PARA LA FABRICACION DE
MACROSOLUCIONES EN LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA.

T E S I S
M A N C O M U N A D A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N :
ATANACIO GARCIA RUIZ
HIGINIO LIZARRAGA OSUNA

MEXICO, D. F. AÑO DE 1991.

TELIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

CAPITULO I

OBJETIVO - - - - - Pág. 1

CAPITULO II

INTRODUCCION - - - - - Pág. 2 - 6

CAPITULO III

GENERALIDADES - - - - - Pág. 7 - 15

CAPITULO IV

MATERIALES Y EQUIPO - - - - - Pág. 16 - 55

CAPITULO V

PROCEDIMIENTOS - - - - - Pág. 56 - 173

CAPITULO VI

DISCUSION DE PROBLEMAS - - - - - Pág. 174 - 178

CAPITULO VII

CONCLUSIONES - - - - - Pág. 179 - 181

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA - - - - - Pág. 182 - 185

CAPITULO I

O B J E T I V O .

1. Exponer lo que se realiza en la práctica profesional, en el proceso de obtención de soluciones estériles de gran volumen (sueros), utilizando el sistema: Moldeo de la botella por soplado, llenado y sellado (blow/fill/seal) y, como método de esterilización, la filtración por membrana.
Hacer una descripción general de los principales equipos, materiales, procedimientos y controles involucrados en este proceso.
2. Validar el sistema de llenado de soluciones estériles de gran volumen (sueros) con medio de cultivo.
3. Validar el proceso de filtración aséptica de soluciones estériles de gran volumen (sueros).
4. Calificar el proceso de generación de vapor limpio, utilizado en la esterilización de las líneas de llenado de soluciones estériles de gran volumen (sueros).
5. Calificar microbiológicamente las áreas asépticas, tipo I, clase 100.
6. Validar las pruebas de integridad realizadas a las membranas esterilizantes de soluciones, tipo cartucho.
7. Proporcionar una guía de consulta para estudiantes de la carrera Químico Farmacéutico Biólogo, Orientación Farmacia, en el proceso de obtención de soluciones estériles de gran volumen (sueros) y en la validación de algunos de los procesos más importantes.

CAPITULO II

INTRODUCCION.

En los últimos años se ha visto incrementado en forma notable el uso de soluciones estériles de gran volumen (sueros), debido a la gran demanda terapéutica de estos productos y a la introducción de contenedores de plástico, que han sido aceptados en los Estados Unidos de Norteamérica y países Europeos, debido a que tienen un menor costo, son químicamente inertes, compatibles con las soluciones y no liberan - sustancias extractables, como características principales. El uso de materiales plásticos como contenedores primarios de soluciones de gran volumen, debe cumplir las regulaciones oficiales de la farmacopea, así como con aspectos técnicos de esterilización, formación de la botella por soplado, llenado y sellado de los frascos.

Los sueros son soluciones dosificadas en 100 ml. o más por contenedor, diseñados para ser administrados por vía endovenosa y tienen como principales características: Ser estériles, estar libres de pirógenos, ser transparentes, contener no más de 5 partículas por ml. de 25 micras ó 50 partículas por ml. de 10 micras, envasados en contenedores que le permitan conservar sus características principales. (14,20). Las soluciones estériles de gran volumen (sueros) son productos denominados de alto riesgo, porque su administración por vía endovenosa permite que lleguen en cuestión de segundos a los principales órganos vitales de nuestro cuerpo.

El área y los productos estériles no sólo deben estar exentos de microorganismos, sino también de polvo, pelusas, trocitos de vidrio, metal, plástico, hule, cabellos o cualquier otro objeto o sustancia semejante, porque pueden provocarle daños al paciente.

No sólo los microorganismos vivos son peligrosos al encontrarse en un área o producto estéril, sino que también lo son los microorganismos muertos o bien, desechos de éstos. Tales desechos se llaman pirógenos y se caracterizan porque al inyectarse al organismo, causan elevación de temperatura, escalofríos, dolores de espalda, de piernas y malestar en general, pudiendo ser estos síntomas desde los leves hasta un posible choque anafiláctico, que podría provocar la muerte del paciente. Originalmente se pensó que los pirógenos eran sustancias proteínicas, pero algunos investigadores suponen se trata de fosfolípidos y polisacáridos (14).

Las fuentes más comunes de pirógenos son: El agua utilizada como solvente en la preparación de soluciones estériles, los ingredientes o materias primas empleadas en la elaboración del productos, los recipientes empleados en la preparación, los contenedores primarios, el aire ambiental, el personal y los métodos de elaboración.

El agua usada como materia prima en la producción de soluciones estériles de gran volumen, debe analizarse continuamente para detectar la presencia de contaminación microbiana. Paralelamente con el análisis bacteriológico es necesario analizar químicamente el agua en forma rutinaria.

Es necesario que la tubería que transporta el agua grado inyectable sea de acero inoxidable y de fácil desarmado para la limpieza. Es requisito indispensable que el agua esté en constante movimiento y a una temperatura de 80°C para evitar desarrollo bacteriano. (6,9,22).

Muchos de los principales activos empleados en la fabricación de soluciones parenterales son excelentes medios para el desarrollo de bacterias y constituyen una fuente de pirógenos. La dextrosa, el cloruro de sodio y el citrato de sodio son frecuentemente pirogénicos desde su fabricación y es necesario tomar precauciones en los análisis, para seleccionar lotes que cumplan con las especificaciones farmacopeicas.

Los inyectables son la forma farmacéutica que requiere de mayores cuidados especiales en cuanto a: Instalaciones, servicios, condiciones ambientales, personal calificado y documentación.

Las características principales de construcción de un área aséptica son:

Superficies - Deben ser lisas, de fácil limpieza, monolíticas, resistentes, con mínimas uniones y sin grietas, son zoclo sanitario.

Pisos - Deben ser de vinyl hepóxico, película de poliéster o materiales semejantes.

Techos - Deben ser de yeso cubierto de plástico hepóxico o poliéster o materiales semejantes.

Luz - Debe ser abundante, colocada a nivel de plafón, con lámparas removibles de fácil limpieza.

Mobiliario - Mesas recubiertas con materiales resistentes a desinfectantes, como acero inoxidable o plástico.

Puertas y ventanas - Deben estar emparejadas con las paredes para reducir la acumulación de contaminantes.

El espesor de los vidrios de puertas y ventanas debe garantizar la resistencia. Las puertas deben ajustar con sus marcos tanto en la parte superior como en la inferior. Las ventanas no deben poder abrirse, las dimensiones de los ventanales deben ser las adecuadas para permitir una fácil supervisión

Difusores y rejillas - Los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar a paño con techos y paredes.

Tuberías y ductos en general - Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica, deberán de preferencia ser instalados de manera que no corran a través de las partes expuestas de las paredes del interior del cuarto limpio, permitiendo con esto que en dichas paredes aparezca únicamente las salidas correspondientes a cada servicio.

Condiciones ambientales - Temperatura: Debe ser de confort (20 - 22°C), sin embargo esto podrá variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso.

Humedad relativa - Esta será de 40 a 50% y podrá variar de acuerdo a los requerimientos del producto en proceso.

Clase de aire - La clase de aire recomendada para cuarto limpio es de menos de 100 partículas de 0.5 micras por pie cúbico de aire.

Cuarto de vestido - Contará con antecámara o precuartos para vestido de personal e introducción de materiales y equipo al área. (17, 18).

La filtración aséptica es el proceso de esterilización de fluidos basado en la retención de los agentes contaminantes (microorganismos), para ello se emplean filtros esterilizantes, generalmente de un tamaño de poro de 0.22 micras, que son capaces de retener hasta las bacterias más pequeñas como pseudomona diminuta que mide de 0.3 micras de diámetro. Un filtro se considera esterilizante cuando, después de haber sido probado con una suspensión de reto, conteniendo 10 millones de microorganismos por centímetro cuadrado de área filtrante efectiva, se obtiene un filtrado estéril. (15)

CAPITULO III

GENERALIDADES.

En un individuo sano el agua constituye aproximadamente un 60% del peso corporal total y, por lo general, se le considera en dos compartimientos principales: Intracelular y Extracelular. Por tanto, en un adulto normal de 70 Kg. de peso, con aproximadamente 42 litros de agua corporal total, 28 litros son intracelulares y los 14 restantes extracelulares; el líquido extracelular se divide a su vez en líquido intravascular (4 litros de volumen plasmático) y el resto (10 - litros) de líquido intersticial. (fig. No. 1), (13).

Entre los diferentes factores que pueden hacer que los volúmenes extracelulares o intracelulares cambien está la ingestión de agua, la deshidratación, la inyección intravenosa de diversos tipos de soluciones y la pérdida de cantidades anormales de líquido por sudor o a nivel de los riñones.

Puede añadirse agua al líquido extracelular bebiéndola ó inyectándola en el torrente vascular, debajo de la piel. El agua diluye el líquido extracelular, haciendo que se vuelva hipotónico con relación a los líquidos extracelulares. Inmediatamente después comienza la ósmosis, pasando grandes volúmenes de agua hacia el interior de la célula; en unos pocos minutos el agua se habrá distribuido casi uniformemente por todos los compartimientos líquidos extra e intracelulares.

Es frecuente administrar por vía intravenosa diversos tipos -

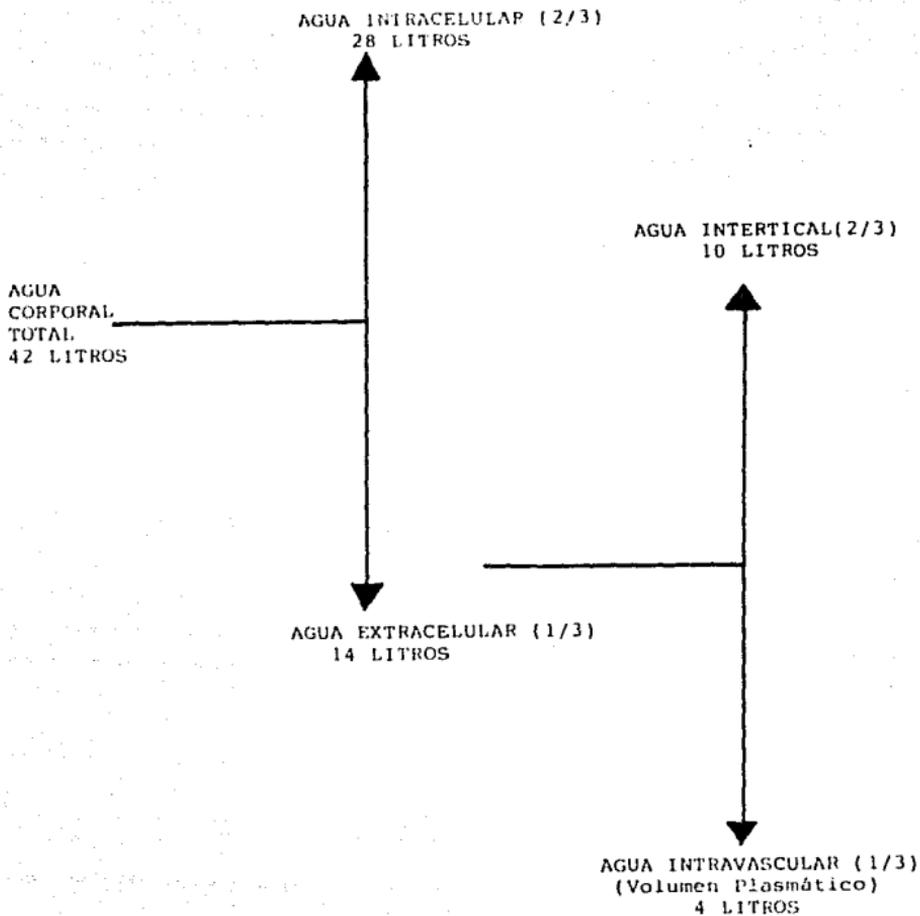


FIGURA No. 1

DISTRIBUCION DEL AGUA CORPORAL. EN UN HOMBRE DE 70 KG. DE PESO

- de soluciones para nutrir pacientes que no pueden tomar alimentos por vía oral. Son particularmente empleadas las soluciones de glucosa, en menor grado las de aminoácidos y muy pocas veces soluciones de grasa homogeneizada.

Al inyectar todas estas soluciones, su concentración se adaptará casi a la isotonia o se administrarán muy lentamente para que no perturben el equilibrio osmótico de los líquidos corporales. Sin embargo, después que la glucosa u otro elemento nutritivo es metabolizado, suele quedar un exceso de agua. Ordinariamente los riñones eliminan esa agua en forma de orina muy diluída. Así pues, el resultado neto es una adición del elemento nutritivo a la economía de la célula. (1,2)

A continuación se señala la composición y función de algunas soluciones que suelen utilizarse para substituir líquidos perdidos por el organismo o para la alimentación.

a) Solución Salina Isotónica. Para substituir líquido extracelular.

Cloruro de Sodio al 0.9 %

El componente más importante del medio interno, cloruro de sodio (NaCl), es una sal presente en los líquidos del organismo que, ionizada, suministra el cation Na⁺ y el anión Cl⁻. Gobierna la presión osmótica y el equilibrio ácido básico. El Na⁺ es el álcali más importante para la neutralización de ácidos que han de ser eliminados por la orina. Preside el equilibrio hídrico y sus ingresos (alimentos) y egresos (eliminación) deben estar rigurosamente balanceados; abundante en los líquidos, es escaso en las células (ricas de pota -

- sio), mientras que el potasio apenas si se encuentra en los líquidos. Uno y otros, sodio y potasio se antagonizan. El aumento de uno acarrea la disminución del otro.

Los aumentos del sodio dilatan las coronarias, agravan las dermatosis y el edema; sus descensos por falta de ingestión o excesiva eliminación producen el cuadro de la termolepasia - (choque de calor, insolación) en el que se hacen notar los calambres musculares.

Diaforesis, diarrea, vómito, drenajes gastrointestinales, oclusiones altas, punciones de derrames y deficiente ingestión de cloruro de sodio, determinan la deshidratación hipotónica (pérdida más de sal que de agua): La hiposodemia provoca hipertensión osmótica ya que, al no disponer de sales, el organismo elimina agua para isotonizarse. Si se pierde tanto Cl - como Na+ se producen diarreas, sudaciones, etc.,...

Indicaciones. Deshidrataciones hipotónicas (vómitos) diarreas, sífonos o fístulas gastrointestinales, punciones de derrames, oclusiones altas.

b) Soluciones de glucosa.

Glucosa al 2.5 % (Hipotónica)

Glucosa al 5.0 % (Isotónica)

Glucosa al 1.0 % (Hipertónica)

La dextrosa o glucosa es un carbohidrato utilizado para proporcionar energía al organismo. Liberada de los depósitos de glucógeno de hígado y músculos pasa a la sangre, en la proporción de 8 a 120 mg. por 100 ml., suministrando algo más de 4 calorías por gramo. Aunque se elimina por los glomérulos -

- renales, la glucosa es reabsorbida en los túbulos y reincorporada a la circulación, no apareciendo en la orina sino cuando se eleva en la sangre arriba de 150 a 250 mg.

La glucosa se metaboliza con la insulina, que actúa sobre los ésteres fosfáticos de glucosa con la intervención de una enzima específica: La glucosasa. No habiendo insulina suficiente, el azúcar deja de metabolizarse y se acumula en la sangre (Diabetes Mellitus).

La glucosa actúa también como diurético osmótico si se le dá hipertónica y endovenosamente; al aumentarse la glucogénesis o sea la transformación de glucosa en glucógeno de almacenamiento, ocurre una fijación paralela del ion potasio en el hígado.

En suma, la administración de glucosa actúa: como alimento suministrando calorías, como hidratante por su vehículo, como glucogenético aumentando reservas, como anticetógeno y como metabolizante del potasio.

c) Solución de Dextrosa Clorurosódica:

Cloruro de Sodio 0.9 %

Glucosa 5.0 %

La acción farmacológica de las soluciones combinadas glucosa-cloruro de sodio, es la resultante de las que corresponden a la glucosa y al cloruro de sodio.

Las soluciones de dextrosa al 5% son isotónicas; e hipertónicas al 10%; rehidratantes, diuréticas, glucogenéticas, re-clorurantes, cometabolizadoras del potasio.

Pueden ser utilizadas en deshidrataciones, hipo o hipertónicas; en acidosis; consecuencias de diarreas, vómitos, su-

-daciones y diuresis excesivas, choques operatorios y traumáticos; hiperpotasemia y para suministro de carbohidratos y calorías de desnutrición.

d) SOLUCIONES DE HARTMAN:

Cloruro de Sodio	0.60%
Cloruro de Potasio	0.04%
Cloruro de Calcio	0.02%
Cloruro de Magnesio	0.02%
Hidróxido de Sodio	0.10%
Acido Láctico	0.30%

Las soluciones de Hartman son utilizadas para aportar agua y los iones más importantes (Na, K, Mg, Ca, Cl).

Actúan como rehidratantes y reposición de electrolitos.

Por su lactato, son alcalinizantes contra la acidosis concomitante.

Este tipo de soluciones están indicadas en deshidrataciones hipotónicas (mayor pérdida de electrolitos que de agua) con acidosis, hipoclororemia, hipopotasemia, diarreas severas y prolongadas (en pediatría principalmente). (5).

A continuación se definen algunos conceptos que serán utilizados en el desarrollo de la tesis, para su mejor comprensión.

TERMINOLOGIA.

- Rango de Poro Nominal.

Valor arbitrario en micras, designado por el fabricante, basado en la remoción de un porcentaje del total de partículas de un tamaño determinado o mayores.

- Rango de Poro Absoluto.

El diámetro de la mayor partícula esférica rígida que pasará a través del filtro bajo condiciones específicas (es un indicativo de mayor abertura en el elemento filtrante).

- Filtro.

Masa porosa a través de la cual se pasa un fluido para remover materia suspendida.

- Filtrar.

Acción de pasar un fluido conteniendo partículas, a través de un medio donde las partículas son removidas de éste.

- Medio Filtrante.

Es un material permeable que remueve partículas de un fluido.

- Valor de Reducción Logarítmica (VRL).

Es una expresión matemática de la eficiencia de retención microbiana de un filtro, definida como el logaritmo base 10 de la relación de microorganismos en la solución de reto y el número de un microorganismo en el filtrado.

En el caso de que el filtrado sea estéril, el VRL es expresado como logaritmo base 10 de la concentración total de microorganismos de la solución de reto.

- Filtro Esterilizante.

Es un filtro que no desprende fibras; el cual, cuando es retado con un microorganismo específico, a una concentración mínima de 10^7 microorganismos por centímetro cuadrado de área filtrante, producirá un efluente estéril.

- Validación.

Validación es un programa documentado que genera un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con las especificaciones y atributos de calidad preestablecidas.

- Cuarto Limpio.

Es un área construída especialmente, donde se tiene controlado el ambiente, partículas, temperaturas, humedad, presión de aire, movimiento de aire y luz.

- Tamaño de Partícula.

Es la dimensión lineal máxima del diámetro de una partícula.

- Flujo de Aire Laminar.

Flujo de aire en paralelo o en línea con una velocidad uniforme.

- Filtro Hepa (High efficiency particulate air).

Es un filtro con una eficiencia de 99.99% de retención de partículas de 0.3 micras de diámetro, determinada con Dioc-

-til Ftalato (dop) de acuerdo con la norma military standar - 282.

- Area Clase 100.

Significa que el aire que se tiene en esa área no tendrá más de 100 partículas por pie cúbico (3.500 partículas por M³) de un tamaño de 0.3 micras o mayores.

- Control.

Mantener dentro de los parámetros establecidos un evento o proceso.

- Estéril.

Ausencia total de microorganismos.

- Ausencia de microorganismos patógenos.

- Pírógenos.

Metabolitos de microorganismos que se caracterizan porque, al inyectarse al cuerpo, causan elevación de temperatura, escatofríos, dolores de espalda, de piernas y malestar general.

CAPITULO IV

MATERIALES Y EQUIPO.

A continuación se enlistan los materiales y equipos principales utilizados en el proceso para la obtención de soluciones estériles de gran volumen:

- 1 - Bombra de suministro de agua al filtro de arenas.
- 2 - Filtro de arenas.
- 3 - Tanque Colector de agua de pozo.
- 4 - Tanque colector de agua de pozo y rechazo de ósmosis inversa.
- 5 - Bomba de alimentación de agua a los deionizadores.
- 6 - Deionizadores.
- 7 - Prefiltros para agua deionizada.
- 8 - Tanque colector de agua deionizada.
- 9 - Bomba para alimentación de agua deionizada a los equipos de ósmosis inversa.
- 10 - Prefiltros de ósmosis inversa.
- 11 - Equipos de ósmosis inversa.
- 12 - Tanque colector de agua grado inyectable.
- 13 - Tanque de manufactura de soluciones.
- 14 - Máquina para formado, llenado y cerrado de botellas.
- 15 - Equipo electrónico para pruebas de integridad de filtros (cartuchos).
- 16 - Campanas de flujo laminar.
- 17 - Equipo electrónico contador de partículas ambientales "Met-One".

- 18 - Equipo medidor de velocidad de flujo de aire filtrado y temperaturas "AInor".
- 19 - Equipo electrónico registrador de temperaturas y presiones "Kaye Instrument".
- 20 - Sistema de aire comprimido.
- 21 - Equipo generador de vapor limpio.
- 22 - Caldera.

DESCRIPCION DEL EQUIPO Y MATERIALES.

1. Bomba de suministro de agua al filtro de arenas.

Esta bomba es de tipo centrífuga, de alta presión con capacidad de 15 caballos de fuerza (HP) y está fabricada de acero al carbón. Tiene un impulsor en forma de navajas curvas que al girar desarrollan el desplazamiento del agua. (ver diagrama pág. 26),

2. Filtro de Arenas.

Es un tanque cerrado de acero al carbón, que contiene en su interior, en forma estratificada, arena silícica. El espesor de la capa de arena es de 0.5 a 1.0 metros y su rendimiento es de 80 a 160 litros por minuto por cada metro cuadrado de superficie filtrante. Tiene una capacidad en volumen de 800 litros.

(Ver diagrama pág. 26).

3. Tanque colector agua de pozo.

Este tanque tiene una capacidad de 4.000 litros y está fabricado con acero inoxidable calidad 304.

Está provisto de tapa hermética, válvulas de paso y un electronivel que enciende o apaga la bomba de suministro de agua, manteniendo un nivel de agua constante.

(ver diagrama pág. 26).

- 4 - Tanque colector de agua de pozo y rechazo de ósmosis inversa.

Está construido en acero inoxidable calidad 304, con una capacidad de 3,000 litros.

Tiene una tapa hermética de acero inoxidable 304 y una válvula de paso. (Ver diagrama pág. No. 26).

- 5 - Bomba de alimentación de agua a los deionizadores.

Esta bomba es de tipo centrífuga de alta presión con una capacidad de 5 caballos de fuerza (HP).

Está contruida en acero al carbón. Tiene una propela que al girar produce el desplazamiento del agua hacia los deionizadores. (Ver diagrama pág. No. 26).

- 6 - Deionizadores.

Se cuenta con dos deionizadores de lechos separados; es decir, las resinas aniónicas y catiónicas se encuentran contenidas en recipientes separados. Dichos recipientes están contruidos en resinas vinil ester/fibra de vidrio de 36 pulgadas de diámetro por 72 pulgadas de altura, - conteniendo 28 pies cúbicos de resina cada uno, poseen una capacidad de producción de agua de 50 galones por minuto, con una presión máxima de operación de 100 libras por pulgada cuadrada. Cada deionizador tiene un sistema de medición de la conductividad del agua.

(Ver diagrama pág. No. 26).

7. Prefiltros para agua deionizada.

Después de los deionizadores se cuenta con un sistema de prefiltración que consta de 5 cartuchos tipo polygard CR1002006 de 20 pulgadas de longitud con un tamaño de poro de 10 micras. El medio filtrante es de polipropileno con sellado termoplástico de los extremos y parte interior. La presión máxima de trabajo es de 70 libras a 25°C y pueden ser esterilizados por autoclave, hasta en 10 ocasiones, a 15 libras (121°C) durante 30 minutos. Tienen una capacidad filtrante de 11 galones por minuto con una caída de presión de 1.8 libras. Están contenidos en un portafiltros de acero inoxidable calidad 316. (ver diagrama-pág. 26).

8. Tanque colector de agua deionizada.

Está construido en acero al carbón, con un recubrimiento en su interior de resina epóxica, con una capacidad de 11,000 litros. Es alimentado por el agua que proviene de los deionizadores. Está provisto de una columna de vidrio para verificar y controlar el nivel del agua y de un sistema de recirculación que mantiene al agua en constante movimiento. La parte superior del tanque está provista de un filtro hidrofóbico de 0.22 micras de porosidad utilizado para filtrar el aire que entra al tanque (ver diagrama pág. 26).

9. Bomba para alimentación de agua deionizada a los equipos de ósmosis inversa.

Para el suministro de agua deionizada a los equipos de ósmosis inversa, se cuenta con dos bombas tipo - centrífuga de alta presión, con una capacidad de 7.5 caballos de fuerza (HP). Están fabricados de acero al carbón y contienen un impulsor en forma de navajas curvas que desplazan el agua hacia los equipos de ósmosis inversa (Ver diagrama pág. 26).

10. Prefiltros de ósmosis inversa.

Los equipos de ósmosis inversa NO. 1 y No. 2 tienen un prefiltro tipo CR1003006 de 31 pulgadas de longitud con un tamaño de poro de 10 micras. El medio filtrante es de prolipropileno con sellado termoplástico de los extremos; empaques para sellado hermético en el portafiltros. La presión máxima de trabajo es de 70 - libras a 25°C y pueden ser esterilizados por autoclave, hasta en 10 ocasiones a 15 libras (121°C) por 30 minutos. Tienen una capacidad filtrante de 11 galones por minuto con una caída de presión de 1.8 libras. (Ver diagrama pág. 26).

11 - Equipos de Osmosis Inversa. (descripción general)

Se cuenta con dos equipos productores de agua calidad grado inyectable por medio de ósmosis inversa. El Milli-Ro-500 y el Milli-Ro-1000 son ambos auto estables, montaje deslizable, totalmente autónomos. Ambos se distinguen sólo por el número de portacartuchos y membranas. El Milli-Ro-500 usa dos portacartuchos (cajas) con tres membranas cada uno, para producir 500 litros por hora; el Milli-Ro-1000 tiene el doble de portacartuchos y membranas y el doble de productividad.

Los sub-ensambles principales incluyen el marco o estructura, el ensamble de bomba y motor con arranador desconectable separados, los ensambles de membrana y portacartuchos o cajas, el prefiltro integral de 5 y el módulo control.

La instrumentación incluye un monitor de conductividad integrado, medidores de flujo para permeado y rechazo, manómetros para presión, válvulas y tubería de conexión.

1- Identificación del manómetro para presión (fig.No.2)

P1 Presión de entrada del prefiltro

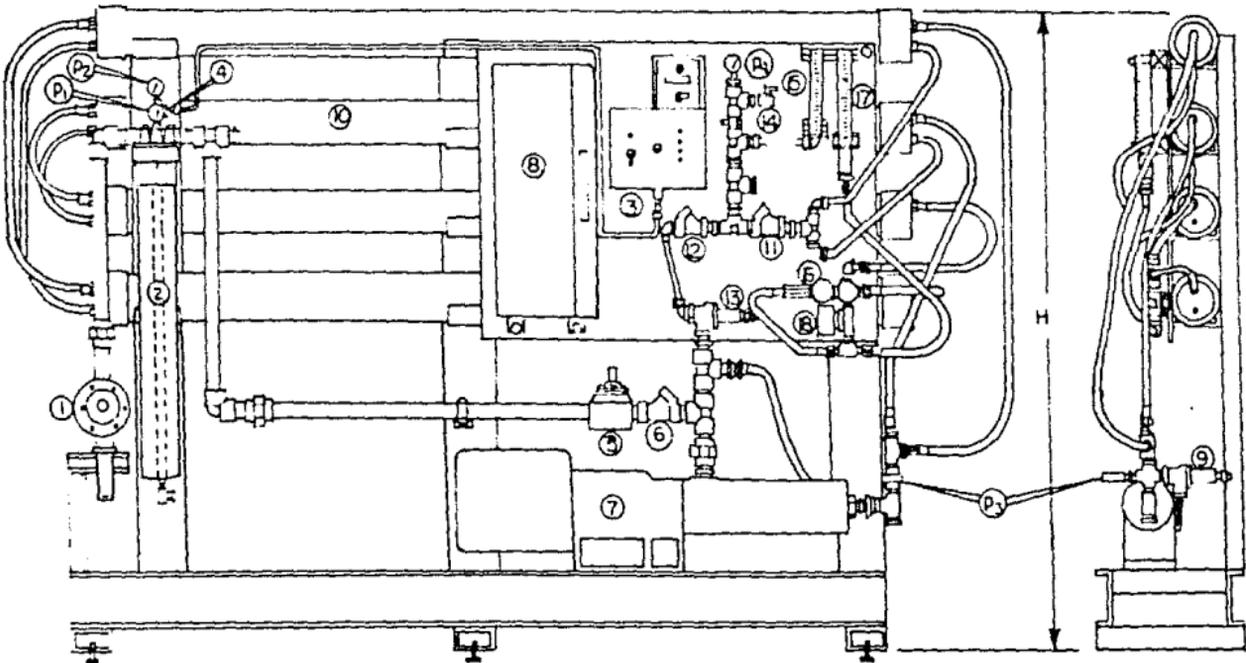
P2 Presión de salida del prefiltro (misma presión de entrada de la bomba).

P3 Presión de dos cargas de la bomba (misma presión de alimentación de la membrana).

P4 Presión del Permeado.

2 - Identificación de componentes (fig. No. 2).

- (1) Regulador de presión de entrada
- (2) Prefiltro ROGARD
- (3) Interruptor impulsor de baja presión de alimentación.
- (4) Sensor de baja presión de alimentación
- (5) Válvula solenoide de entrada
- (6) Válvula Check de entrada
- (7) Ensamble de bomba y motor
- (8) Arrancador-desconectador
- (9) Regulador de la presión de descarga de la bomba
- (10) Ensamblés del portacartuchos RO y las membranas
- (11) Válvula Check de permeado (infiltración)
- (12) Válvula Check de contra presión de permeado
- (13) Regulador de contra presión de permeado
- (14) Válvula para muestreo de permeado (infiltrado)
- (15) Medidor de flujo de permeado
- (16) Válvula de aceleración de rechazo
- (17) Medidor de flujo de rechazo
- (18) Válvula solenoide de rechazo



EQUIPO DE OSMOSIS INVERSA

12 . Tanque colector de agua grado inyectable.

Está construido en acero inoxidable calidad 304, con una capacidad de 4,000 litros y es alimentado por el agua - producida por los equipos de ósmosis inversa. Está equi

pado con una bomba centrífuga de 3 caballos de fuerza - (HP) que impulsa el agua a los tanques de manufactura - y recircula el agua no utilizada, pasándola a través de un filtro (cartucho) tipo ABI-NFZ-8P con un tamaño de - poro de 0.22 micras con una longitud de 10 pulgadas.

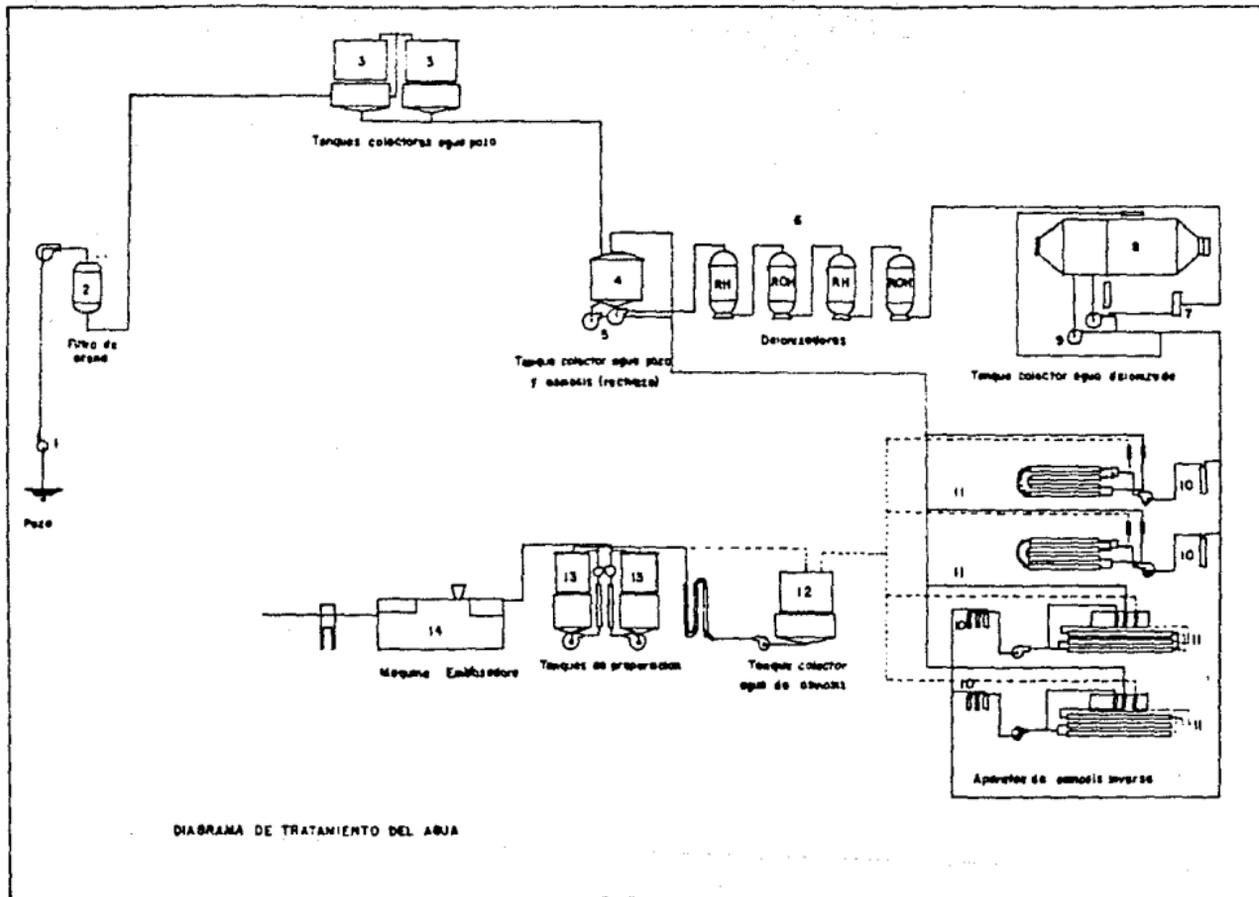
(Ver diagrama pág. No. 26)

13 - Tanque de manufactura de soluciones.

Cada línea de manufactura y llenado de macrosoluciones - cuenta con dos tanques de manufactura, construidos en a - cero inoxidable calidad 304, con capacidad de 2,000 li - tros cada uno y están equipados con una bomba centrífuga de 3 caballos de fuerza (HP), construida la carcasa e impulsor de acero inoxidable calidad 316; además cuenta con un intercambiador de calor de paso a vapor y un por-

tafiltros de 31 pulgadas de longitud, tubería, válvulas para recirculación y alimentación a máquina llenadora, todo en acero inoxidable 304 acabado sanitario.

(Ver diagrama pág. No.26).



14 . Máquina para formado, llenado y cerrado de botellas.

Condiciones de servicios a la máquina:

1) Fuente de corriente eléctrica:

La máquina requiere una fuente de 460 Volts. 3 fases, - 50/60 Hz. (75 amperes) para su funcionamiento.

2) Fuente de aire.

La cantidad de aire mínima requerida es de 15 c.fm a 80 libras (aproximadamente un compresor de 5 H.P.), se prefiere un compresor del tipo sin aceite.

3) Fuente de enfriamiento.

El agua de enfriamiento mínima requerida es de 12 gal. por minuto a 10°C. Hay dos puntos de conexión, una para los moldes de la botella únicamente recirculando el agua y otro para otro tipo de componentes de la máquina.

4) Agua para bomba de vacío.

La fuente mínima de agua para la bomba de vacío es de 1 gal/min. a 15 libras (la bomba deberá cortar si la presión cae por debajo de 15 libras). Esta agua no debe ser recirculada ya que puede contaminar al producto que se está trabajando.

Principales componentes de la máquina.

a) Sub-ensamble del extruder (extrusor)

Este ensamble tiene primordialmente la función de convertir los gránulos de plástico virgen en un tubo fundido (llamado parison) listo para moldearse por soplado.

El extrusor debe trabajar la mayoría de grados de polietileno, polipropileno y poliestireno.

El plástico virgen a usar debe estar en forma de gránulos (no en polvo) y estar limpio y seco.

Los desechos producidos por esta máquina pueden reusarse después de haber sido molido y tamizado a través de una malla de 3/8 pulg. de diámetro máximo.

Este material vuelto a moler también debe estar limpio y seco.

b) Instalación y ajuste del extrusor.

1) Compuerta de la tolva.

La compuerta debe estar cerrada (empujada) antes de cargar la tolva con plástico.

2) Tornillo de la válvula de compresión (estrangulador)

La colocación del estrangulador en la máquina es utilizado para controlar el diámetro del parison (tubo de plástico).

3) Malla(s).

Se colocan mallas de trampa metálica en el paso de flujo de plástico para retener cualquier contaminante sólido que pueda llevar el plástico.

4) Controles de temperatura.

La máquina tiene controles de temperatura de precisión para regular la temperatura del extruder.

5) Velocidad del motor conductor.

El extrusor se mueve por un motor (de corriente directa) de velocidad variable. Para fines de arranque, este motor debe ajustarse al 50 % de su velocidad total.

Esto es controlado por un potenciómetro localizado en el tablero frontal derecho de la máquina.

Si después del arranque se determina que se necesita colocar a menos del 50% para una velocidad adecuada del extrusor, deberá instalarse un juego diferente de poleas para aumentar las revoluciones por minuto del motor.

c) Sub ensamble del carro del molde.

Este ensamble transporta los moldes de la botella entre la cabeza del parison y la boquilla de llenado, abre y cierra los moldes al tiempo adecuado.

Un ciclo típico para el carro deberá ser como sigue:

1. Condición Inicial. Los moldes abren en posición adelantada o de llenado. El carro deb estar en esta posición para comenzar un ciclo automático.
2. Se inicia el ciclo y el carro viaja hacia atrás a la posición del levantamiento del parison.
3. El carro cierra los moldes para un nuevo avance del parison.
4. El carro viaja hacia adelante a la posición de llenado.
5. Después de que la botella ha sido formada, llenada y sellada, el carro abre los moldes para facilitar la descarga de las botellas.

El carro regresa a su posición inicial y de esta forma se ha completado un ciclo.

d) Sub ensamble boquilla de soplado/llenado.

Estas boquillas hacen las cuatro siguientes funciones:

1. Cierran el extremo superior del parison para que éste pueda ser moldeado por soplado.
 2. Llevan el aire comprimido dentro del parison para moldeado por soplado.
 3. Transportan el producto desde el sistema de medición hasta el interior de la botella.
 4. Sacan el aire comprimido fuera de la botella formada y también expulsan el aire desplazado por el producto.
- En los términos más simples este subensamble debe de pensarse como tres tubos, uno dentro de otro. El tubo que se encuentra más adentro lleva el aire comprimido; el tubo que le sigue lleva el producto y el de afuera saca la botella y cierra el extremo superior del parison.

Un ciclo típico para las boquillas de llenado es el siguiente:

- a) Cuando el carro va a la posición delantera con un nuevo abastecimiento de parison, los tres tubos bajan como una unidad y el tubo más externo llamado la boquilla externa, atrapa el plástico entre sí y la parte superior del molde, cerrando así la parte superior del parison.
- b) Se permite entonces que el aire comprimido fluya a través del tubo de más adentro, llamado tubo de soplado, por un tiempo específico y presión para expandir el -

- parison contra las paredes de la cavidad del molde, formando así la parte principal de la botella.
- 3) Cuando se termina el soplado, el tubo central llamado tubo de llenado, y el tubo de soplado, bajan juntos un tramo predeterminado para abrir el paso de desalojo y permitir que el aire comprimido escape.
 - 4) El tubo de soplado baja entonces independiente del tubo de llenado, abriendo así el extremo del tubo de llenado y permitiendo que el producto se bombee dentro de la botella.
 - 5) Cuando se completa el llenado, todas las partes regresan a su posición original en secuencia reversiva. La botella ha sido ahora soplada y llenada.
- e) Colocación y ajuste de la botella de soplado/llenado.
1. Profundidad de la boquilla externa.
La boquilla externa puede ajustarse verticalmente de tal manera que cierre lo suficiente al molde en la posición de abajo, para formar un buen sello con el plástico.
 2. Centrado de la boquilla exterior con el molde.
Existe un ajuste horizontal para centrar la boquilla con el molde.
 3. Presión de soplado de la botella.
Hay un regulador y manómetro a la izquierda del tablero frontal para ajustar la presión de soplado; las colocaciones aproximadas para los tipos más comunes de plástico son:

- a) Polyetileno de baja densidad 40-60 libras
- b) Polyetileno de alta densidad 60-80 "
- c) Polypropileno 60-80 "

4. Tiempo de soplado.

Un marcador de tiempo (timer), controla el "soplado de la botella" y está localizado en la puerta de la caja eléctrica.

f) Sub ensamble de la cuchilla del corte del parison.

Este ensamble corta la longitud requerida del parison de la fuente de extrusión continua. Un ciclo típico de la cuchilla de corte debe ser como sigue:

1. Cuando los moldes cierran el fondo o posición del parison levantada, se sopla una cantidad de aire llamada "aire de corte" o "aire inflado" dentro de los parison, para expandarlos contra un juego de pinzas accionadas con vacío.
2. El cuchillo de corte calentado eléctricamente, corre entonces a través del parison. Las pinzas mantienen así el parison libre de pandeo y lo sostienen abierto para que entre la boquilla de soplado y llenado.
3. El ensamble del extrusor se gira para permitir un escape limpio del molde debajo de la cabeza del parison.

g) Sistema Hidráulico.

El sistema hidráulico proporciona la fuerza, en forma de aceite presurizado, para las siguientes funciones de la máquina:

1. Mover el carro hacia adelante y hacia atrás.
2. Abrir y cerrar el molde principal.
3. Abrir y cerrar el molde de sellado.
4. Mover la transmisión de medición hacia adelante y hacia atrás.
5. Subir o bajar la boquilla exterior.
6. Levantar o bajar el extruder.
7. Botón del interruptor intermitente "botadores" que lleva el mecanismo hacia arriba o hacia abajo.
8. Sube o baja el programador del parison (opcional).
9. Subir o bajar el mecanismo de inserción (opcional).

Los componentes principales del sistema hidráulico que se localizan dentro de la máquina son:

- a) Un tanque de aceite de 40 gal.
- b) Una bomba motorizada para el aceite.
- c) Válvulas hidráulicas controladas eléctricamente que permiten manejar la dirección del flujo de aceite.
- d) Cilindros hidráulicos que manejan los diferentes movimientos de la máquina.

H) Sistema Neumático.

El sistema neumático (aire comprimido) de la máquina - bottle pack, comprende dos cilindros principales que se enlistan a continuación:

1. El aire filtrado, regulado y lubricado para dar energía a los siguientes cilindros de aire:
 - a) Cilindro de cuchilla de corte.
 - b) Cilindro de los tubos de llenado.
 - c) Cilindro de la válvula de producto (tubo de soplado).

2. Aire filtrado y regulado pero no lubricado, para ser usado en las siguientes funciones:

- a) Aire de corte (soplado)
- b) Aire soplado de la botella
- c) Aire protegido del cilindro de medición.

1) Sistema de Vacío.

El sistema de vacío de esta máquina efectúa hasta 4 funciones por separado y son las siguientes:

1. Pinzas de sujeción con vacío; mantiene la parte superior del parison abierta para que penetre la boquilla de soplado/llenado.

2. Vacío del molde principal.

Ayuda a formar, junto con el soplado, el cuerpo principal de la botella. El vacío se introduce al molde principal cuando comienza el soplado de la botella y se libera cuando termina el soplado o se completa el llenado.

3. Vacío del molde de sellado.

Forma el sello o la tapa de la botella. El vacío se introduce cuando cierra el molde principal.

Los principales componentes del sistema de vacío, que se localizan dentro de la base de la máquina son:

1. Una bomba de vacío de sellado líquido.

2. Un tanque de depósito de vacío.
3. Reguladores de vacío.
4. Válvulas de vacío eléctricamente accionadas.

j) Subensamble del molde de la botella.

Un molde de botella típico consiste de tres componentes:

1. Moldes principales.

Dos mitades de metal (normalmente aluminio-bronce), que tienen la forma de la botella maquinada en el lado opuesto. La cavidad de la botella y los canales de vacío están conectados por pequeños orificios taladrados. Cada mitad de molde se monta a una placa de enfriamiento (normalmente aluminio-latón), la cual tiene orificios taladrados en ella para permitir el flujo de agua. El agua se usa para enfriar el molde principal.

2. Moldes de sellado.

Dos mitades de metal (normalmente aluminio-bronce), que tiene la tapa de la botella o sello, maquinada su forma dentro de su cara y con canales de vacío maquinados dentro del lado opuesto. La cavidad de la tapa y los canales de vacío se conectan por pequeños orificios taladrados.

Cada mitad del molde de sellado está montada en una placa de enfriamiento que tiene orificios taladrados en ella para permitir que el agua fluya a través de ella. El agua se usa para enfriar los moldes de sellado.

3. Pinzas de sujeción.

Dos mitades metálicas que, cuando se hacen llegar - juntas, forman aberturas sobre cada cavidad del molde. La periferia de cada abertura tiene orificios - por los cuales entra el vacío. Este vacío atrapa y sostiene el extremo superior del parison abierto y lo mantiene libre de hundimiento. Estas aberturas se hacen a diferentes tamaños, dependiendo del diámetro del parison. Las pinzas de sujeción también tienen canales para agua de enfriamiento.

k) Botadores del fondo.

Los botadores del fondo es un aditamento en la máquina - bottle pack que lleva a cabo las siguientes funciones:

1. Ayuda a sacar las botellas del molde.
2. Asienta la botella en una guía de rieles y placas de soporte.
3. Jala los sobrantes del fondo o saca la botella.
4. Transporta ambas cosas (las botellas y el desperdicio).

15) Equipo electrónico para pruebas de integridad de filtros (cartuchos) palltronic.

a) El equipo palltronic modelo FFE03-P, para realizar pruebas de integridad, consiste de un control dividido en un sistema electrónico y un sistema neumático. La introducción de los datos de prueba es hecha por vía alfanumérica por medio de un teclado, siguiendo varios pasos. Los datos que se están introduciendo aparecen en la pantalla y se registran en una tira de papel. (Fig. No. 3).

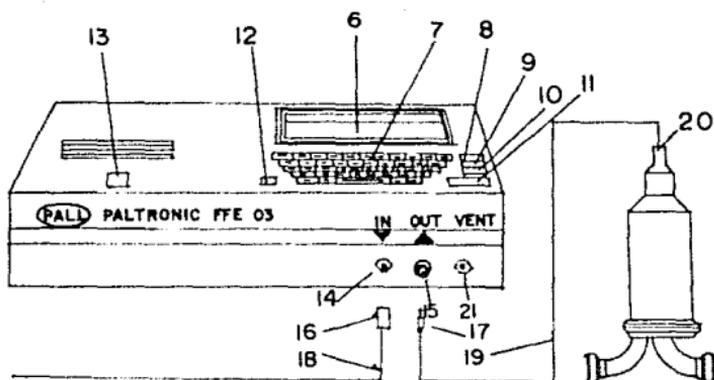
b) Conexiones y puntos de operación.

1. Cable para alimentación de corriente.
2. Caja de fusibles y fusibles de reemplazo.
3. Switch de corriente.
4. Selector de voltaje para 110V ó 220V/240V corriente alterna.
5. Conexión para computadora tipo PC
6. Pantalla de 2 x 40 dígitos.
7. Tablero alfanumérico para introducir los datos.
8. Tecla para borrar "CLR": borra cada paso del procedimiento y reinicia el programa (si se desea durante la prueba).
9. Tecla "CE": permite la introducción de nuevos datos o abortar la prueba.
10. Tecla "RUB OUT": elimina las últimas características introducidas.
11. Tecla "ENTER": introduce los parámetros mostrados en la pantalla de la memoria.

12. Tecla "línea de alimentación" para la operación de la alimentación del papel.
13. Protección de la impresora.
14. Conexiones de alimentación de aire.
15. Salida del aire al filtro.
16. Conector para el abastecimiento del aire al equipo.
17. Conector para la salida del aire.
18. Manguera flexible de 6 mm. de diámetro para alimentar aire al equipo.
19. Manguera flexible de 6 mm. de diámetro para alimentación de aire al filtro.
20. Conexión estándar para portafiltro pall.
21. Válvula de venteo automática del equipo.

FIGURA No. 3

EQUIPO PARA PRUEBA DE INTEGRIDAD



16) Campanas de flujo laminar.

Cada cubículo de llenado cuenta con campanas de flujo laminar vertical, alojando 6 filtros hepa de 24 x 48" cada uno.

Los filtros absolutos hepa, de grado 99.97%, están especialmente diseñados para eliminar materia biológica, garantizando la esterilidad y pureza del aire en las instalaciones.

Características Técnicas.

Los filtros absolutos garantizan una eficiencia mínima del 99.97% a la prueba D.O.P. (Diocetylftalato) indicando esto que no permiten una penetración mayor del 0.03%. Son adecuados para la eliminación de partículas submicroscópicas, con un poder de retención de partículas de 0.3 micras o mayores.

Construcción.

La elección de los marcos de soporte puede hacerse de materiales tales como aluminio, acero inoxidable, lámina galvanizada, madera aglutinada, etc.,...

Los separadores intermedios, que permiten distribuir en velocidades bajas el aire a través del medio filtrante, deberán ser seleccionados entre materiales tales como: Plástico, papel kraft, aluminio, etc.,...(fig. No. 4).

MODELO	CAPACIDAD DE OPERACION		DIMENSIONES PULGADAS Y CENTIMETROS			VELOCIDAD DE FLUJO	
	M ³ /HR	PCM	A	B	C	M/M	PXM
22	2039	1200	24	48	5 7/8	46.72	150

TIPO ABSOLUTO

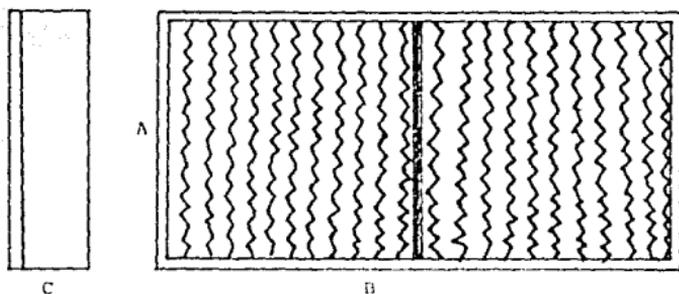


Figura No. 4 Filtro Hepa.

17. Equipo Electrónico Contador de Partículas Ambientales

"Met-One".

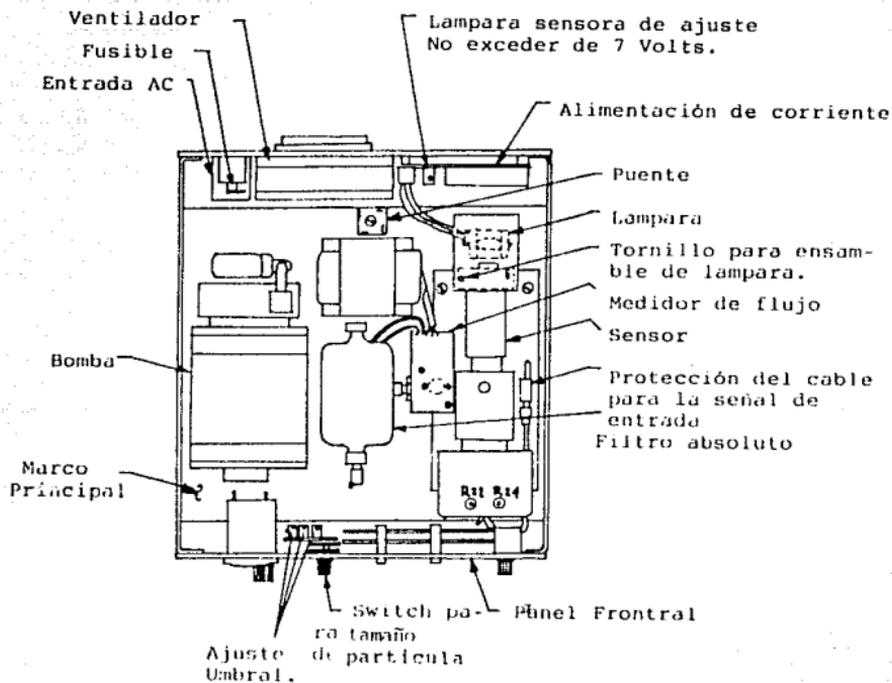
El contador de partículas es un instrumento diseñado para el conteo de partículas ambientales de 0.5 micras de diámetro y en concentraciones hasta 100,000 partículas por pie cúbico. (fig. No. 5)

El contador de partículas está constituido de diferentes módulos independientes que se señalan a continuación:

- a) Un sensor de partículas que incluye una lámpara, - sistema de flujo, un detector estado sólido y un amplificador de señal.
- b) Switch alimentador de Corriente.
- c) Una Moto-Bomba incluyendo Filtro Absoluto.
- d) Un Tablero de Circuitos.
- e) Un Tablero Principal con Protección.
- f) Un Panel Frontal que contiene todos los controles y dispositivos de Lecturas.

Especificaciones

Dimensiones	6" de alto x 12" de ancho x 15" de profundidad.
Peso	35 libras
Calibración	Ajuste Interno
Precisión de Flujo	Más o menos 5%
Corriente	110 Watts Nominal
Voltaje de Operación	120, 240 como sea requerida
frecuencia de Operación	50 - 60 Hz.
Medidor de Flujo	Estado Sólido, Ajuste Interno
Lectura	5 Dígitos.



CONTADOR DE PARTICULAS

18) Equipo medidor de velocidad de flujo de aire filtrado y temperatura "Alnor".

Para medir la velocidad del aire a través de filtros hepa y las temperaturas ambientales, se cuenta con un termomanómetro Compuflow "Alnor" y cuenta con las siguientes partes:

- Pantalla.

La pantalla es utilizada para mostrar cada una de las lecturas de velocidad o temperatura, así como el número total de lecturas y promedio. Cuando el Switch de control es colocado en la posición de temperatura, en la pantalla aparecerá la indicación, si las baterías están cargadas o en condiciones de uso; también se muestran las unidades en °F o °C. Colocado el switch en la posición de velocidad, se muestran las unidades FPM (pies por minuto) o m/s (metros por segundo).

- Switch de control.

Tiene tres funciones básicas: Para encendido o apagado, lecturas de temperatura o velocidad del aire. Cuando el control es colocado en la posición media se apaga el instrumento y cualquier información en la memoria es borrada. Colocado en la posición superior, indicará temperatura, apareciendo en la pantalla °F o °C. En la posición inferior, mostrará lecturas de velocidad de aire y en la pantalla aparecerán FPM (pies por minuto) o m/s (metros por segundo).

- Botón para lecturas.

Es utilizado para introducir a la memoria los valores obtenidos de temperatura o velocidad. Pueden introducirse hasta 250 valores y obtener el promedio. La memoria es borrada apagando el instrumento.

- Botón para cambio de unidades.

Tiene dos funciones diferentes: Cambio de unidades y valor promedio.

Cuando el botón de cambio es colocado en la posición de temperatura y presionado por espacio de 3 segundos, aparecerá en pantalla °F o °C. Si se coloca en posición de velocidad aparecerá en pantalla FPM (pies por minuto) o m/s (metros por segundo). Cuando el botón de cambio es presionado mientras el instrumento está encendido, el número de lecturas aparecerá en la pantalla como promedio.

- Conector para impresora.

Si al instrumento se le conecta un micro-impresor, los valores aparecerán en pantalla y serán registrados cada tres segundos.

- Cargador de baterías.

Es utilizado para cargar las baterías por espacio de una hora, cuando estas se encuentran bajas.

(Fig. No.6).

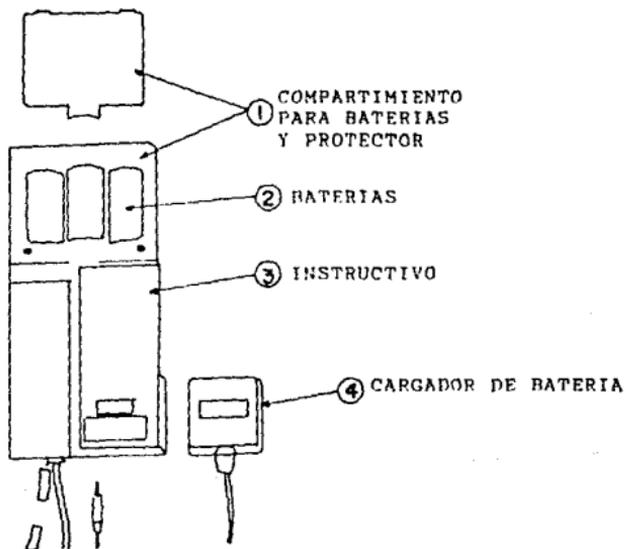
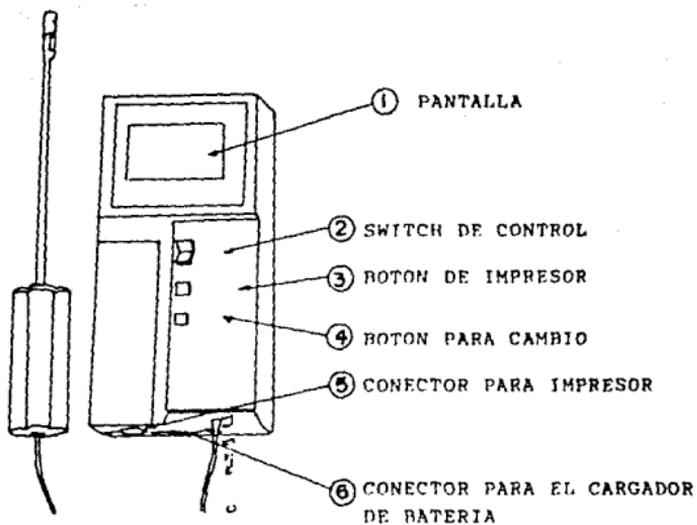


FIGURA No. 6 TERMOANEMOMETRO

19) Equipo electrónico registrador de temperaturas y presiones "Kaye Instrument".

Es un instrumento computarizado, cuya operación está basada en un microprocesador interno, que es programado para casos de monitoreos de temperaturas y presiones durante la esterilización de una línea de llenado. También es utilizado en la validación de procesos de esterilización por autoclaves y hornos. Las partes más importantes de las que está constituido el equipo son las siguientes:

a) Dirección de canales.

Tiene una capacidad de 128 canales (del 101 al 116, del 201 al 216, del 301 al 316 y así sucesivamente hasta el 801 al 816). Cada dirección de canal contiene una localización de memoria específica.

b) Impresora de datos.

Registra sobre un plano de 16 columnas que contienen los 128 canales.

c) Panel frontal del display.

Está localizado en la parte izquierda del equipo - donde aparecen los números, letras y símbolos.

d) Tablero.

Está localizado en la parte derecha del panel. El tablero es utilizado para introducir las instrucciones del programa y obtener los datos de cada uno de los canales.

e) Localización de memorias.

Es utilizada para guardar información, tal como datos de valores, límites de alarma y parámetros de función.

Cada dirección de canal y número de función contiene una serie de localización de memorias.

f) Microprocesador.

Todos los cálculos e instrumentos de operación son controlados por un microprocesador.

g) Termopares.

Cada uno de los canales están conectados a un termopar, localizado en las diferentes posiciones de la línea de llenado, que se conectan a través de una clavija hacia la computadora.

20) Sistema de Aire Comprimido.

Se cuenta con un compresor Sullair modelo 12-501, el cual presenta un panel con los siguientes dispositivos de control y operación:

- a) Botón de encendido
- b) Botón de paro
- c) Medidor de presión del colector, que indica la presión del lubricante en las diferentes condiciones de cargas y descargas.
- d) Medidor de presión de la línea, que indica la presión del aire.
- e) Medidor de temperatura de descarga, que indica la temperatura del aire que sale de la unidad de compresión.
- f) Medidor de presión del filtro de aire, indica la presión del filtro de admisión de aire e indica, en la zona roja, cuando el filtro requiere ser - vicio.
- g) Medidor de presión del filtro de fluido, indica la presión del fluido lubricante e indica, en la zona roja, cuando el filtro debe ser cambiado.
- h) Medidor de presión del separador, indica cuando el elemento separador requiere un cambio; la zona roja indica cuando la caída de presión es excesiva.
- i) Totalizador de tiempo, indica el tiempo total de funcionamiento del equipo.

j) Indicador luminoso verde, se enciende cuando el compresor está en operación.

k) Indicador luminoso rojo. Se enciende cuando el compresor tiene suministro de energía eléctrica.

Los siguientes indicadores dan aviso sobre fallas en diferentes partes del sistema:

l) Indicador luminoso amarillo. Presión diferencial en el filtro de aire.

m) Indicador luminoso amarillo. Presión diferencial en el filtro de aceite.

n) Indicador luminoso amarillo. Presión diferencial separador.

ñ) Indicador luminoso rojo. Alta presión de descarga.

o) Indicador luminoso rojo. Alta temperatura de descarga.

p) Indicador luminoso rojo. Baja presión del lubricante.

q) Indicador luminoso rojo. Falla eléctrica ventilador.

r) Indicador luminoso rojo. Falla eléctrica en el motor del compresor.

s) Botón de prueba de focos, al presionarse deben encender todos los focos; por lo tanto nos indica cuando algún foco está fundido.

t) Botón de restablecimiento. Al presionarlo se apaga el foco encendido, debido a alguna falla.

21) Equipo Generador de Vapor Limpio.

El equipo de vapor limpio Finn-Aqua, consiste en una columna y dos intercambiadores de calor. El vapor, proveniente de la caldera, evapora parte del agua de

alimentación, forzándola a rotar y el sistema centrífugo de separación de partículas, separará las partículas contaminantes. La parte de agua de alimentación que no ha sido evaporada es utilizada como energía de calentamiento en el primer intercambiador.

El condensado de vapor de caldera es utilizado como energía de calentamiento en el segundo intercambiador.

El agua de alimentación fluye primero a través de los dos intercambiadores de calor construido dentro de la columna; después que el agua de alimentación precalentada se introduce en la columna, fluye como una película sobre la superficie de los tubos de la columna y evapora. (fig. No. 8). Tiene una capacidad de 110 a 3750 Kg. por hora (240 a 8300 libras por hora) y trabaja con una presión de vapor de 3 a 8 Kg.

(fig. No. 7).

PARTES DEL GENERADOR DE VAPOR LIMPIO

(FINN - AQUA)

FIGURA No. 8

N o m b r e

Alimentación de Agua

Alimentación de Vapor

Salida de Condensados

Salida de Vapor

Salida de Agua de Rechazo

Columna

Intercambiador de Calor 1

Intercambiador de Calor 2

Válvula Solenoide para la Alimentación de Agua.

Válvula de Vapor.

Válvula Reguladora para la alimentación de Agua.

Válvula de Vapor Limpio

Switch de Presión Secundario

Manómetro de Presión Secundaria

Manómetro para Presión de Condensados

Manómetro de Presión

Manómetro de Presión

Medidor de Flujo

Válvula de Seguridad

Válvula Check

Salida de Condensados

Salida de Condensados

Bomba de Alimentación de Agua.

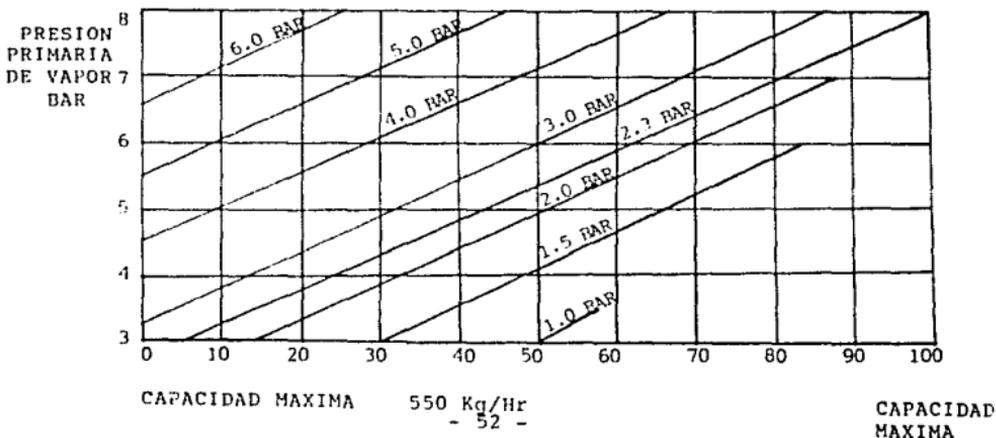
Válvula Reguladora

N o m b r e

Switch de Presión para la Alimentación de Agua
Válvula de Lavado
Válvula para Reducir la Presión Alimentación de Agua
Trampa de Alimentación de Agua
Trampa de Condensados
Trampa del Agua de Rechazo
Válvula de Lavado
Válvula de Paro
Alarma del Nivel del Agua
Medidor de Conductividad
Válvula Reguladora para Condensados
Orificio Regulador para Vapor Limpio
Válvula para Reducir la Presión
Válvula para Reducir la Presión
Conector
Alarma del Nivel del Agua.

FIGURA No. 7

GRAFICA DE CAPACIDAD GENERADOR DE VAPOR LIMPIO MODELO 500-H-I



FINN-AQUA 500-H-I

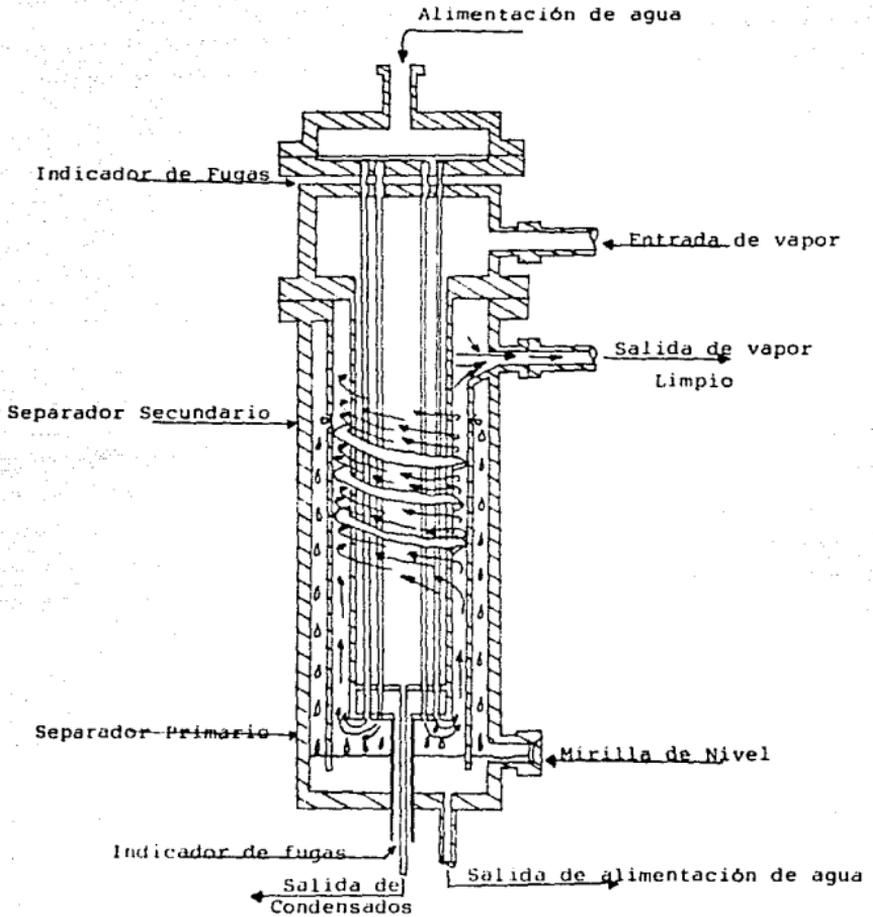


FIGURA No. 8

22. CALDERA .

Unidad generadora de vapor C.B. (fig. No. 10)

Capacidad evaporativa máxima - desde y a 100°C	1,960 Kg/Hr. (4,313 Lb/Hr.)
Caballos Caldera	125 c.c.
Altitud.	1,859 m/nivel del mar
Combustible de uso.	Combustóleo - Diesel

Características del Equipo:

Superficie de Calefacción	57.14 M ² (615 pies ²).
Presión de Diseño	10.5 Kg/Cm ² (150 Lb/pulg ²)
Ajuste de Válvula Seguridad	8 Kg/cm ² (114.28 Lb/pulg ²).
Presión de Operación.	7 Kg/cm ² (100 Lb/pulg ² .)
Caldera tipo	Horizontal-tubos de fuego
Tipo de Operación.	Totalmente Automática
No. de pasos de los gases de combustión.	Cuatro (4)
Tipo de Ventilador.	Tiro forzado, acoplado directamente al motor.
Colocación del Hogar	Abajo de la línea de centros
Mirilla Trasera	Incluida y enfriada por aire
Tapas Frontal y Trasera	Embisagradas
Queimador Cleaver Brooks tipo.	Atomizador de Aire
Compresor de Aire	Montado en la Unidad
Equipo de Bombeo de Combustible	Incluido
Sistema de Calentamiento de Combustible (petróleo Pesado)	Duplex (Eléctrico y Vapor)
Pre calentador para el tanque de petróleo pesado	Montado en la Unidad
Corriente eléctrica para el circuito de control.	110 Volts, 1 fase, 60 ciclos
Luces indicadoras de: falla, bajo nivel de agua, alimentación de combustible y demanda de carga	Localizados en tablero control
Programador automático de combustión	Honeywell Mod. (110 volts.)
Detector de Flama.	Celda Fotoeléctrica
Control Automático de flujo de combustible.	Modulado (automático y manual)
Control y Columna de Nivel de Agua	McDonnel y Miller o similar
Interruptores de seguridad	Montados en la Unidad
Termómetro en la Chimenea.	Montado en la Unidad
Temperatura de los gases en la base de la chimenea a plena carga	80°C arriba de la de vapor
Revestimiento aislante exterior	Fibra de Vidrio de 5.0Cm(2")
Eficiencia térmica combustible vapor.	85 %

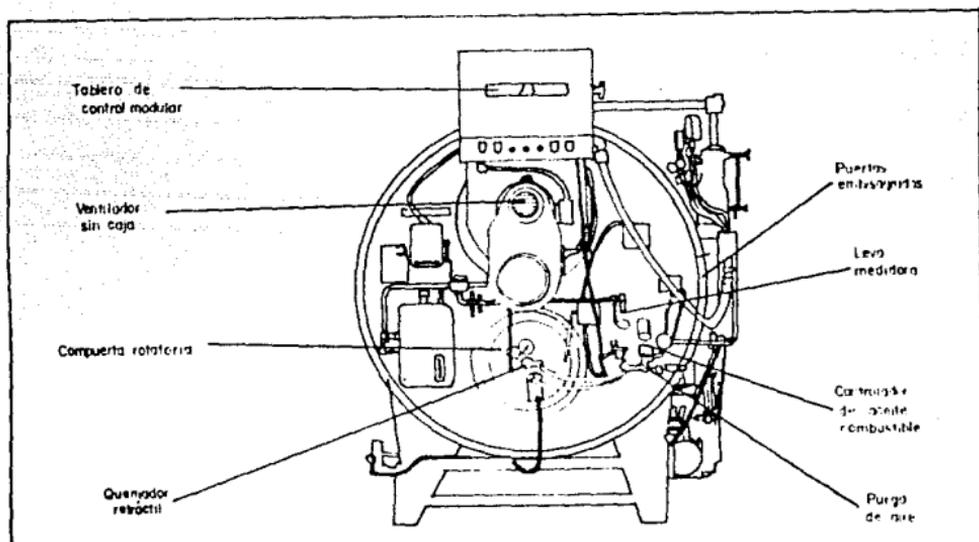
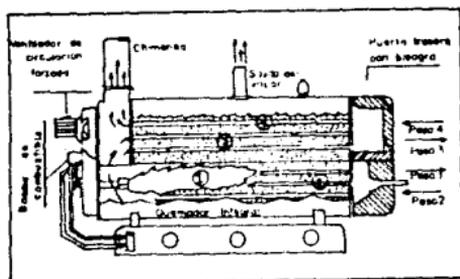


FIGURA No. 9

CALDERA

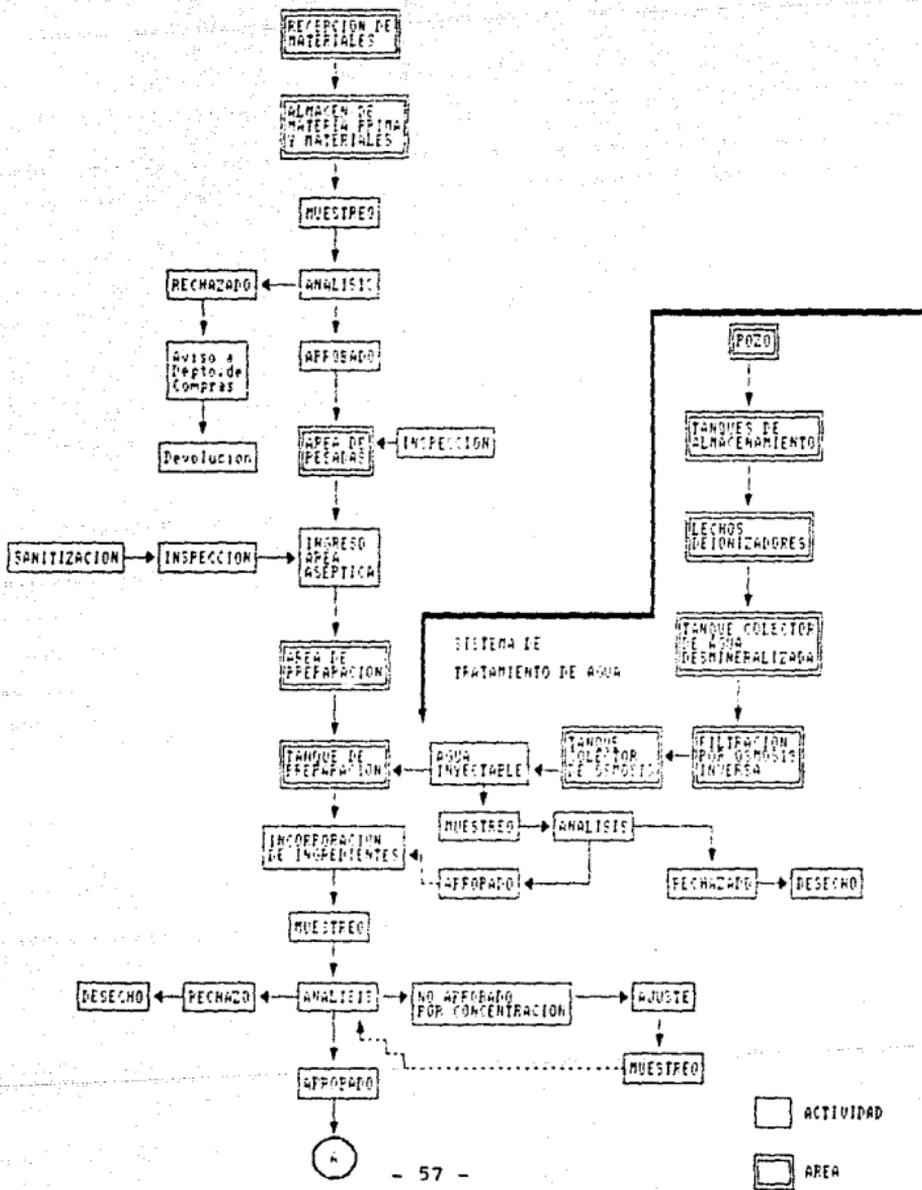
CAPITULO V

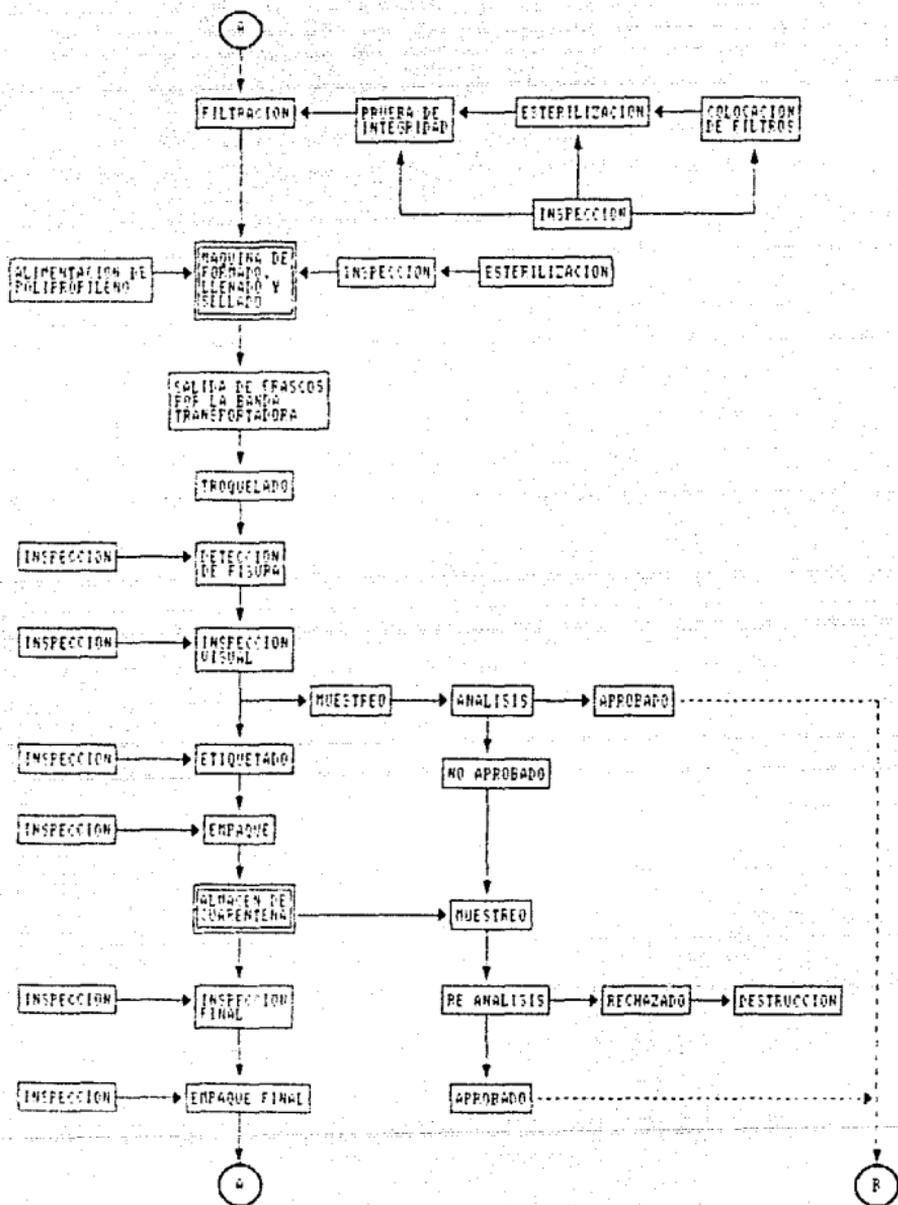
. PROCEDIMIENTOS.

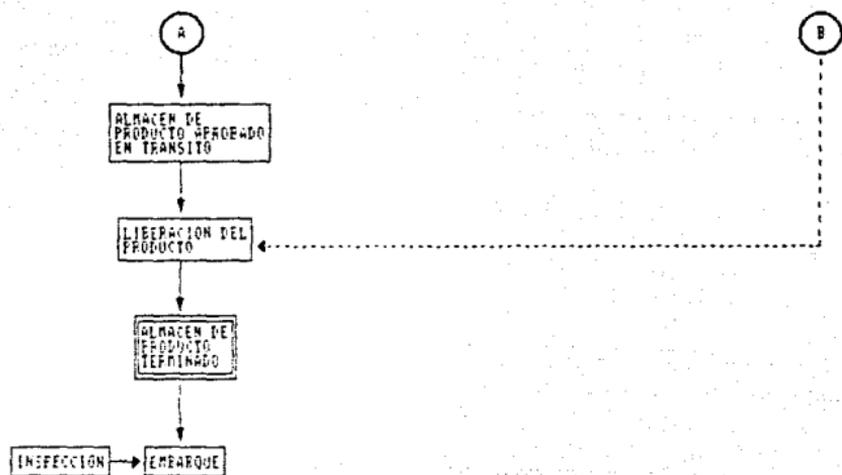
A continuación se enlistan los principales procedimientos del proceso.

1. Procedimiento para la obtención de agua calidad grado inyectable.
2. Procedimiento para la sanitización del área aséptica.
3. Procedimiento de manufactura de soluciones.
4. Procedimiento de esterilización de líneas de llenado.
5. Procedimiento de filtración de soluciones.
6. Procedimiento para pruebas de integridad a filtros.
7. Procedimiento de conteo de partículas en filtros Hepa.
8. Procedimiento de medición de la velocidad de flujo en filtros Hepa.
9. Procedimiento de formación, llenado y sellado de frascos de plástico.
10. Validación del sistema de llenado con medio de cultivo.
11. Validación del proceso de filtración.
12. Calificación del proceso de generación de vapor limpio.
13. Calificación microbiológica de áreas.
14. Validación de la prueba de integridad.

D I A G R A M A D E F L U J O







1. Procedimiento para la obtención de agua calidad grado inyectable.

No hay ninguna duda; el agua debe ser clasificada como materia prima.

El agua puede ser nuestro gran aliado o nuestro peor enemigo; tiene una fuerza tremenda y es, a su vez, muy sensible al ataque de sus enemigos.

Diariamente se ocupan muchos miles de metros cúbicos de agua los cuales sirven para beber, lavarnos las manos, limpiar el piso, limpiar maquinaria y en la fabricación de sueros, entre muchos otros usos posibles.(6,7).

Debemos por lo tanto prestarle atención. Se trata de un "sistema crítico".

A continuación se describen los pasos que se utilizan - para el tratamiento del agua desde el pozo hasta ósmosis inversa:(ver diagrama pág. 26).

- Agua de pozo.

Como primer paso el agua es extraída de un pozo de varios metros de profundidad y es bombeada hacia los desionizadores pasando por un filtro de arenas.

Diariamente se realizan análisis del agua de pozo para tener un control de los sólidos totales y biocarga. (ver tabla pág. 67).

- Agua Desmineralizada.

A partir de agua de pozo obtenemos agua desmineralizada, por ello la pasamos a través de un filtro de arenas, en donde se eliminan las partículas de materia orgánica. Enseguida, se hace pasar el agua a través de un sistema deionizador de lechos separados, es decir, una columna - catiónica y la otra aniónica.

El agua común, salvo que se mezcle con efluentes de fábricas o de otros orígenes que sumen iones particulares, contiene fundamentalmente cationes como: Calcio, magnesio, sodio y en menor cantidad potasio, amonio y hierro. Los aniones suelen ser: Bicarbonato, sulfato, cloruro, nitrato y silicato. (fig. No.10).

El proceso de intercambio de iones, elimina todas las sales inorgánicas, pasando el agua a través de resinas de intercambio de iones. Se necesitan dos tipos de intercambiadores de iones. Un intercambiador ácido fuerte de cationes y un intercambiador base fuerte de aniones.

La resina ácida fuerte de intercambio de cationes, es un copolímero de estireno y divinilbenceno que contiene grupos de sulfatos ($-SO_3$). Esta resina en forma ácida intercambia iones de hidrógeno por cationes.

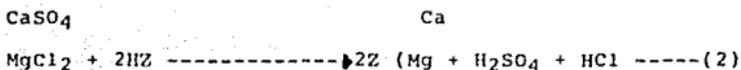
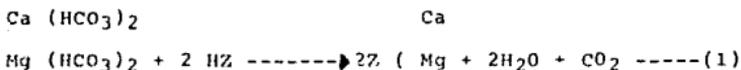
Cuando se agota esta resina de intercambio de cationes, se regenera en forma de hidrógeno usando un ácido fuerte, co-

-mo ácido clorhídrico.

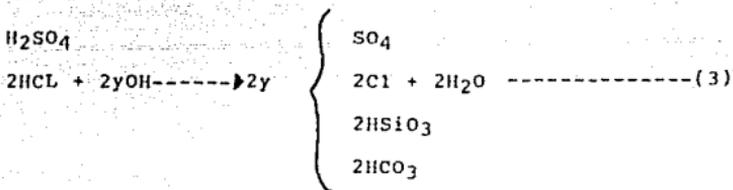
La resina base fuerte de intercambio de aniones, es un copolímero de estireno y divinilbenceno, conteniendo grupos cuaternarios de amonio (-NR) ecuación No. 3.

Esta resina, en la forma de base, intercambia iones de hidróxido por aniones.

Cuando se agota la resina de intercambio de aniones, se regenera a la forma de hidróxido usando una base fuerte, como hidróxido de sodio.



Z = Resina fuerte ácida de intercambio de cationes.



y = Resina de base fuerte de intercambio de aniones.

Basado en las ecuaciones 1 a 3, el producto se desmineraliza completamente pasando por un intercambiador de cationes de ácido fuerte y después por un intercambiador de base fuerte.

Un desgasificador colocado entre los dos intercambiadores de iones elimina CO_2 . Esto reduce la carga en el intercambiador de aniones, resultando en una regeneración menos frecuente.

Diariamente se realizan análisis del agua pasada por el filtro de arenas y deionizadores para tener un control de las salidas totales y biocarga. (ver tabla pág.67).

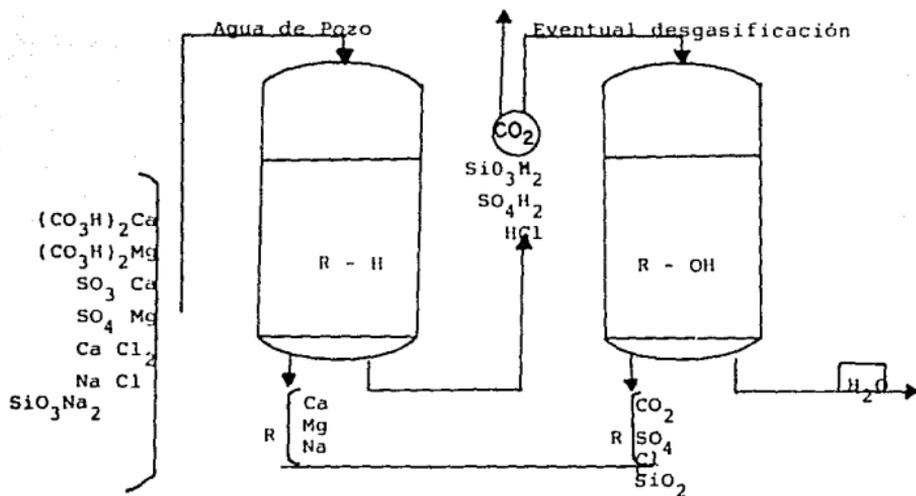


FIGURA No. 10
ESQUEMA DE DESMINERALIZACION DE AGUA
LECHOS SEPARADOS.

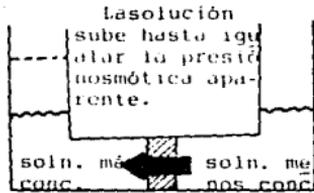
- AGUA DE OSMOSIS INVERSA.

La obtención de agua calidad grado inyectable, por medio de ósmosis inversa, ha tenido una amplia aceptación en la industria farmacéutica y electrónica.

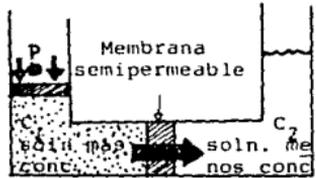
El proceso de ósmosis inversa se basa en el fenómeno natural de ósmosis, donde volúmenes iguales de agua de distinta concentración ($C_1 \neq C_2$) y separadas por una membrana semipermeable, hacen tender al sistema a un equilibrio natural. Esto sucede gracias a la presencia de la presión osmótica que fuerza el agua de la columna, que contiene la solución de menor concentración, a difundirse a través de la membrana, diluyendo la segunda solución que es de mayor concentración y estableciendo dicho equilibrio. (ver fig. No.11).

Al aplicar una presión física a una solución concentrada, el agua empieza a fluir a través de la membrana semipermeable de la solución más concentrada a la menos concentrada, forzando así a invertir el fenómeno de la ósmosis natural. En resumen, la ósmosis inversa es el proceso donde se aplica presión sobre una solución más concentrada que está en contacto con una membrana semipermeable y produce una solución menos concentrada, como se muestra en la figura No. 12. Los contaminantes inorgánicos, orgánicos, coloides, partículas, bacterias y hasta pirógenos quedan retenidos sobre la superficie de la membrana filtrante y finalmente son arrastrados por una corriente llamada rechazo (concentrado de los contaminantes).

FIGURA No. 12



OSMOSIS



OSMOSIS INVERSA

El agua de ósmosis inversa está completamente libre de sales y, al igual que el agua desmineralizada, es muy sensible al ataque microbiano.

Cuando los microorganismos la atacan pueden hacerla - "pirogénica" esto es, productora de fiebre cuando se inyecta, por esta razón nunca se debe almacenar agua de ósmosis inversa para fines de producción por más - de 24 Hs. (7, 12A, 22).

Ocasionalmente puede ocurrir que dejamos algún componente (filtros, dextrosa, etc.,) húmedo o en contacto con el agua. Esto es muy peligroso debido a que los - microorganismos están listos para proliferar. Por esto, cuando por alguna razón la producción deba suspenderse, hay que asegurarse de no utilizar aquellos componentes o materiales que estén en contacto con el agua.

Arranque inicial del sistema de ósmosis inversa.

- a) Abrir la válvula para alimentación de agua al equipo de ósmosis inversa.
- b) Encender la fuente de poder del equipo de ósmosis - inversa.
- c) Colocar la palanca selectora en el modo de operación directa y oprimir el botón de arranque.
- d) Verificar que la presión de la bomba esté entre 200 y 250 psi.
- e) Abrir la válvula del producto y mandar el agua al drenaje, hasta que la operación del sistema sea apropiada y la calidad del producto sea verificada de acuerdo - a las especificaciones de la tabla. (ver pág.68).

- f) Ajustar la válvula reguladora de rechazo para dar un adecuado flujo de rechazo.
- g) Ajustar la válvula reguladora de descarga de la bomba para dar el flujo del producto deseado.
- h) Una vez aprobada el agua que están produciendo los equipos de ósmosis, iniciar la acumulación en el tanque para agua grado inyectable y de ahí pasarla a los tanques de manufactura de cada máquina.
- i) Mantener el agua acumulada en constante movimiento (recirculación) y a una temperatura de 80°C para evitar desarrollo bacteriano.

ESPECIFICACIONES DE AGUA:

DETERMINACIONES	PROCESO DE TRATAMIENTO	ESPECIFICACIONES
Aspecto	General	Líquido, claro, incoloro e inodoro.
P.H.	Pozo Filtro de arena Deionizador Tanque Colector Deionizador Osmosis Inversa	5.0 - 8.0 5.0 - 8.0 5.0 - 7.0 5.0 - 7.0 5.0 - 7.0
Sólidos Totales	Pozo Filtro de arena Deionizador Tanque Colector Deionizador Osmosis Inversa	150 - 200 p.p.m. 150 - 200 p.p.m. No más de 70 p.p.m. No más de 10 p.p.m. No más de 10 p.p.m.
Sílice	General	No más de 3 p.p.m.
Metales Pesados	General	No más obscuro que blanco.
Sulfatos	General	No turbidez.
Cloruros	General	No opalescencia
Fierro	General	No más de 2 p.p.m.
Calcio	General	No turbidez.
CO ₂	General	La muestra debe permanecer clara.
Amoníaco	General	No más de 0.3 p.p.m.
Substancias Oxidables	General	El color rosa no debe desaparecer completo.
Endotoxinas	Pozo Filtro de arena Deionizador Tanque Colector Deionizador Osmosis Inversa	No más de 2 EU/ML No más de 2 EU/ML No más de 2 EU/ML No más de 2 EU/ML No más de 0.25 EU/ML
Mesofílicos Aerobios	Pozo Filtro de arena Deionizador Tanque Colector Deionizador Osmosis Inversa	No más de 100 UFC/ML No más de 100 UFC/ML No más de 70 UFC/ML No más de 70 UFC/ML No más de 0.5 UFC/ML
Coliformes	General	Negativo

2. Procedimiento para la sanitización del área aséptica.

La sanitización del área estéril, deberá hacerse en - los siguientes casos:

- a) Cuando se realice el servicio al área.
- b) Por señalamiento del jefe inmediato.
- c) Cuando por causas de fuerza mayor se tenga la necesidad de romper la esterilidad del área.
- d) Por rutina diaria de acuerdo al programa de sanitización. (Ver pág. 72).

El procedimiento a seguir es el que se indica:

Materiales necesarios:

- 1- Para realizar la sanitización, proceder a preparar y esterilizar el siguiente equipo:
 - Jaladores de hule
 - Esponjas de celulosa
 - Recogedores metálicos
 - Mascarilla para solventes
 - Goggles
 - Guantes de látex
- 2- Proceder a encender el aire y dejar aerear el área - durante toda la sanitización.
- 3- Cuatro personas entrarán al área, usando la ropa - normal de trabajo.
- 4- Otra persona desde afuera estará pasando a través del cuarto de paso, el equipo y material necesario.
- 5- El personal dentro del área, usando guantes, procederá a lavar, con una solución de detergente GLX al

- 5%, las superficies del área, empezando por el techo y siguiendo con paredes, muebles y el piso respectivamente.
- 6- Se irá enseguida enjuagando con agua de ósmosis, sin permitir que el detergente se seque.
 - 7- Proceder con esta operación en el siguiente orden:
Cubículo de fabricación, cubículo de llenado, pasillo y vestidor.
 - 8- Salir del área y continuar aereando.
 - 9- Una persona auxiliará al personal que entre al área, pasándoles a través del cuarto de paso, el desinfectante previamente filtrado por membrana de 0.22 micras correspondiente al día de sanitización, de acuerdo al programa mensual de sanitización. (ver pág. 72).
 - 10- Cuatro personas entrarán al área, siguiendo el procedimiento vigente de vestido para entrar al área estéril, usando además su equipo de protección, como lentes y mascarillas para solventes.
 - 11- Se aplicará la solución germicida siguiendo el orden indicado para la limpieza.
 - 12- La secuencia de aplicación es la siguiente: Techo, paredes y pisos respectivamente, iniciando en los cuartos de llenado, cuarto de fabricación, pasillo y vestidor.
 - 13- Cada vez que se vaya terminando de sanitizar cada cuarto, mantener las puertas de preparación y llenado cerradas.

14- Anotar en el formato correspondiente la fecha, el desinfectante usado, concentración utilizada y personal que realizó la operación.

NOTA: La sanitización semanal será de acuerdo al programa mensual de sanitización, realizándola dos veces por turno; utilizando un germicida por semana. Las soluciones sólo podrán ser utilizadas en un período de 24 horas; después del cual se desechan y se preparan nuevas.

PROGRAMA MENSUAL DE SANITIZACION DEL AREA ESTERIL

1a. SEMANA	DOMINGO	LUNES A SABADO
	ALCOHOL ISOPROPILICO AL 70%	GERMIMAN
2a. SEMANA	ALCOHOL ISOPROPILICO AL 70%	GERMICLIN
3a. SEMANA	ALCOHOL ISOPROPILICO AL 70%	USSAN - F64
4a. SEMANA	ALCOHOL ISOPROPILICO AL 70%	AROLIM - 7

MANERA DE PREPARAR LAS SOLUCIONES:

- 1.- ALCOHOL ISOPROPILICO AL 70% - A 7 LT. DE ALCOHOL AGREGAR 3 - LT. DE AGUA DE OSMOSIS.
- 2.- GERMIMAN - A 1 lt. DE GERMIMAN AGREGAR 8 LT. DE AGUA DE OSMOSIS
- 3.- GERMICLIN - A 1 LT. DE GERMICLIN AGREGAR 8 LT. DE AGUA DE OSMOSIS
- 4.- USSAN - F64 - A 1/2 LT. DE USSAN AGREGAR 8 LT. DE AGUA DE OSMOSIS
- 5.- AROLIM - 7 - A 1 LT. DE AROLIM AGREGAR 8 LT. DE AGUA DE OSMOSIS

NOTA: LAS SOLUCIONES SOLO SE PODRAN UTILIZAR DURANTE UN PERIODO - DE 24 HORAS, DESPUES DEL CUAL SE DESECHAN Y SE PREPARAN - NUEVAS.

3. Procedimiento de manufactura de soluciones.(sueros)

1- Limpieza de áreas de fabricación.

La limpieza de cada una de las áreas deberá realizarse y verificarse de acuerdo al procedimiento de sanitización y limpieza No. 2

2- Limpieza de tanques de manufactura.

- Cada tanque es lavado con una solución detergente - tipo GLX al 5%, aplicándolo con una esponja a todas las superficies del tanque, procurando que no se seque el detergente.
- Enjuagar con agua de ósmosis inversa hasta eliminar totalmente todos los residuos del detergente.
- Abrir la válvula de corriente de vapor limpio y vaporar el tanque durante 20 minutos.
- Mandar muestra para análisis de ausencia de detergente.

3- Identificar el tanque de preparación con nombre del producto, número de lote, etapa del proceso, número de tanque y fecha.

4- Colocar los filtros de manufactura de 31 pulgadas de 0.45 micras, en el portafiltro correspondiente.

5- Colocar el 90% del volumen de agua de ósmosis inversa a utilizar.

6- Accionar la bomba de recirculación del sistema y llenado de soluciones para mantenerla en movimiento.

7- Abrir la válvula de vapor hasta que el agua alcance - la temperatura de 70 a 80°C.

- 8- Llevar muestra para análisis de fisicoquímicos y endotoxinas (L.A.L.).
- 9- Verificar que las materias primas corresponden a la especificación en la orden de fabricación.
- 10- Agregar las materias primas lentamente.
- 11- Esperar que se homogenice la solución durante 30 minutos.
- 12- Aforar el volumen especificado en la orden de fabricación con agua de ósmosis previamente analizada.
- 13- Mandar muestra para análisis fisicoquímicos y endotoxinas (L.A.L.).
- 14- Una vez aprobada la solución de fisicoquímicos y endotoxinas (L.A.L.), estará lista para su llenado.
- 15- Mantener durante todo el proceso de llenado la solución en recirculación y a la temperatura de 70 a 80°C.
- 16- Mantener limpio y ordenado el área de trabajo durante todo el proceso de llenado.

4. Procedimiento de Esterilización de Líneas de Llenado.

La esterilización de la línea de llenado es realizada en dos etapas.

- a) Primera etapa de esterilización o primera fase.
- b) Segunda etapa de esterilización o segunda fase.

La esterilización de las líneas de llenado es realizada en los casos siguientes:

- Por inicio de semana.
- Por vencimiento de 48 horas de trabajo continuo.
- Cuando hay un paro de máquina mayor de 30 minutos.
- Cuando hay un paro de máquina mayor de 2 horas después de esterilizarse.

- Cuando por causa de fuerza mayor se pierden la presión positiva del área estéril.

- a) Primera etapa de esterilización o primera fase (sin filtros).

- Colocar las cápsulas de teflón a las boquillas de soplado y llenado, para esterilización de las mismas.
- Girar las perillas 1 y 2 de las válvulas selectoras del tablero de los filtros de aire SLK (soplado e inflado) de 0.22 micras absoluto, para permitir el paso de corriente de vapor. (ver fig. No. 13).
- Girar la válvula selectora No. 3 (corrido-limpio) a la posición de limpio para presurizar el sistema.
- Abrir la válvula de alimentación de vapor No. 4 y 5, para permitir el paso de corriente de vapor hacia los filtros de llenado tipo ABINFZ-8P. (ver fig. 13).

- Girar la perilla de las válvulas de producto a la posición abierto, localizadas en el tablero frontal de la máquina.
- Cerrar la válvula de inflado colocada en la parte superior del cabezal del extrusor de plástico.
- Abrir la válvula No. 6 de purga de condensados fig.13
- Abrir la válvula No.7 de alimentación de vapor general. ver fig. No. 13.
- Conectar la clavija de la computadora Kaye a la clavija de la máquina para registrar las temperaturas y presiones durante la esterilización de cada uno de los termopares distribuidos en toda la línea de llenado.
- Verificar que la temperatura registrada en la computadora sea igual o mayor a 121.1°C en todos los termopares distribuidos en la línea de llenado.
- Una vez alcanzada la temperatura de 121.1°C, iniciar el conteo de tiempo hasta cumplir 30 minutos de esterilización.
- En caso de que la temperatura sea mayor a 121.1°C, el tiempo de liberación de la esterilización por la computadora será menor a 30 minutos; sin embargo continuar esterilizando hasta alcanzar 30 minutos por seguridad.
- Transcurrido el tiempo de esterilización cerrar la - válvula No. 7 de alimentación general de vapor.Fig.13
- Apagar el interruptor de la computadora Kaye.

- Esperar 15 minutos para que los portafiltros se enfríen.

b) Segunda etapa de esterilización o segunda fase (con filtros).

- Coloque los filtros de llenado y de aire en los respectivos portafiltros. Ver fig. No. 13
- Abrir válvula No. 6 de alimentación de vapor para eliminar condensados. Ver fig. No. 13
- Abrir la válvula No. 7 de alimentación general de vapor. Ver fig. No. 13
- Encender el interruptor de la computadora Kaye.
- Verificar que la temperatura registrada en la computadora sea igual o mayor a 121.1°C en todos los termopares distribuidos en la línea de llenado.
- Una vez alcanzada la temperatura hasta cumplir 30 minutos de esterilización.
- En caso de que la temperatura sea mayor a 121.1°C, el tiempo de liberación de la esterilización por la computadora será menor a 30 minutos; sin embargo, continuar esterilizando, hasta alcanzar 30 minutos por seguridad. (Fig. No. 13)
- Cerrar la válvula No. 7 de alimentación general de vapor, apagar la computadora Kaye y desconectarla.
- Retirar la gráfica de registro de temperaturas, anotando el No. de lote y persona que realizó la esterilización.
- Anexar esta información en la orden de fabricación involucrada.

FIGURA No. 13

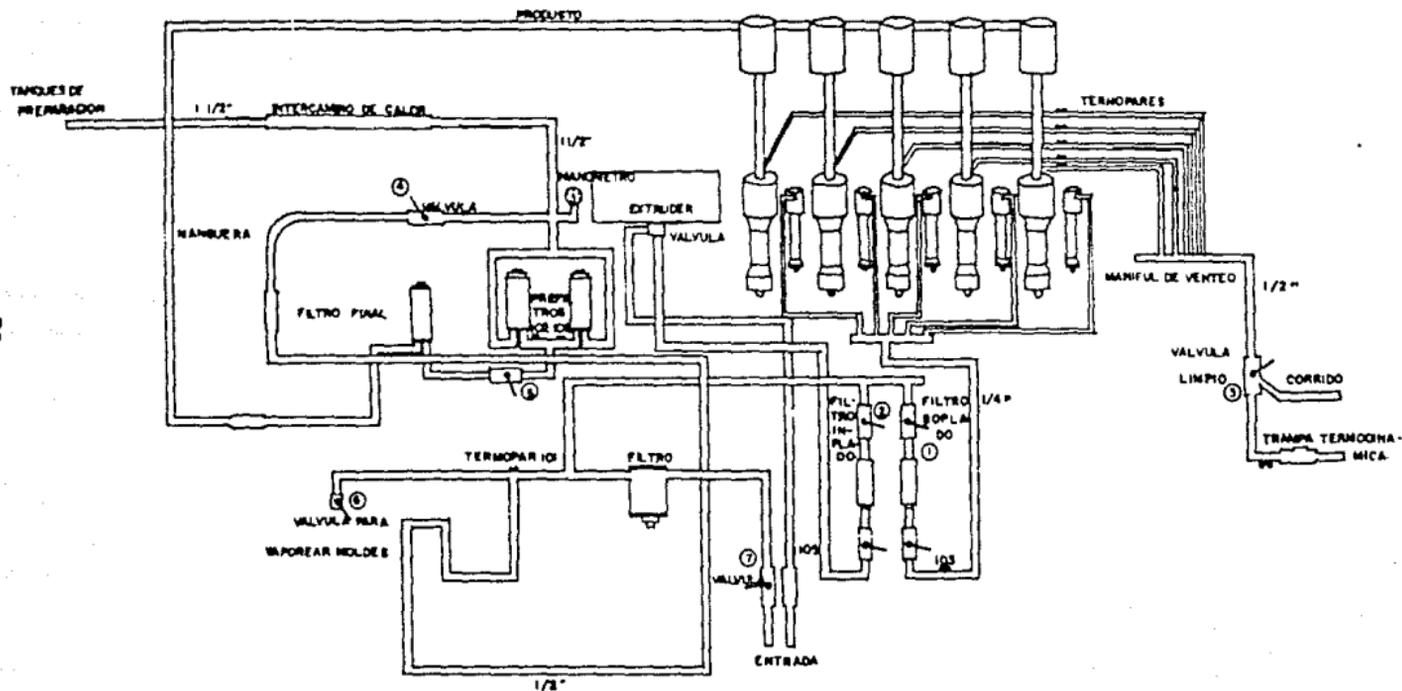


DIAGRAMA DE FLUJO DE VAPOR

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

5. Procedimiento de filtración de soluciones.

Una vez que la solución ha sido preparada y aprobada de análisis fisicoquímicos y endotoxinas, es pasada por un prefiltro de 31 pulgadas de largo de un tamaño de poro de 0.45 micras absolutas, manteniendo el sistema en recirculación permanente durante todo el proceso de llenado a una temperatura entre 70 a 80°C.

Como segundo paso, abrir la válvula de paso de solución hacia el sistema de llenado previamente esterilizado de acuerdo al procedimiento No. 4.

La solución es pasada a través de un sistema de filtración constituido por tres filtros tipo cartucho de 10 pulgadas de largo con un tamaño de poro de 0.22 micras absolutas colocadas en forma paralela y uno como final en serie, ver fig. No. 14.

Antes de iniciar el llenado, hacer prueba de integridad al filtro final, utilizando el procedimiento No.6.

FIGURA No. 14

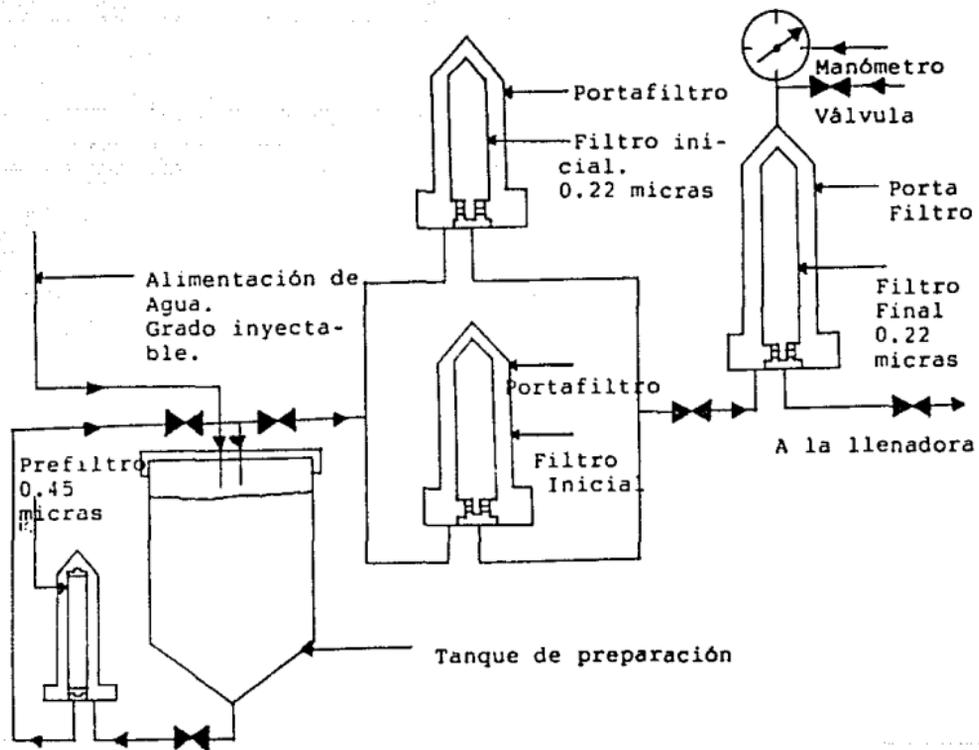


DIAGRAMA DEL SISTEMA DE FILTRACION

6. Procedimiento para pruebas de integridad a filtros.

Las pruebas de integridad están basadas en la difusión de los gases, a través de los filtros prehumectados. Los procedimientos actualmente utilizados varían con el tipo de filtro que está siendo probado.

a) Para el fabricante la prueba correlaciona una medición física con la capacidad de retener microorganismos y son usados en control de procesos y liberación de productos. (NO. 15)

b) Para el usuario la prueba de integridad es empleada antes y después de un lote de filtración para demostrar que el aparato de filtración (medio - filtrante y portafiltro) está libre de defectos.

A continuación mostramos las clases de pruebas de integridad utilizadas en la actualidad:



Pruebas de integridad no destructivas.

- Prueba de difusión o avance de flujo.

Consiste en la medición del volumen del gas o el líquido en centímetros cúbicos por minuto, desplazados a través de los poros de la membrana filtrante, por la aplicación de una presión específica durante un tiempo determinado. Ver fig. 15.

- Prueba de punto de burbuja.

Es la presión diferencial del gas a la cual el fluido es desplazado de los poros de un filtro humectado bajo condiciones de prueba específica de presión. Fig. 17 y 18.

- Retención de presión.

Es la medición de la presión de aire retenida por un filtro, humectado en un tiempo determinado bajo condiciones de prueba específica de presión y tiempo. Fig. 16

Pruebas de Integridad destructivas.

- Reto bacteriano.

Es la prueba biológica que se realiza con un microorganismo específico a una concentración mínima de 10^7 microorganismos/cm² de área filtrante, y a una presión de prueba específica. El efluente obtenido debe ser estéril para considerar la prueba satisfactoria.

Los microorganismos que pueden ser utilizados para esta prueba son:

Pseudomonas diminuta (ATCC 19146) - - 0.3 x 0.8 micras
Serratia marcescens (ATCC 14756) - - 0.5 x 1.0 micras
Acholeplasma laidlawii (ATCC 23206) - - variable

Saccharomyces cerevisiae - - - - - 0.6 micras

. Reto con partículas.

Es la prueba que se realiza con partículas específicas a una concentración mínima de 10^7 partículas/cm² de área filtrante y a una presión de prueba específica.

El efluente obtenido debe estar libre de partículas para considerar la prueba satisfactoria. (15)

Las partículas que pueden utilizarse para esta prueba son:

Partículas de silicio - - - - - 0.1 - 20 micras

Suspensión de SiO₂ - - - - - 0.1 micras

Esferas de látex - - - - - 0.04 - 1 micras

Esferas de poliestireno - - - 0.04 - 1 micras

Las pruebas de integridad antes mencionadas, son aplicadas de acuerdo a las características de cada proceso; en nuestro caso utilizaremos el procedimiento de punto de burbuja que a continuación se describe.

- 1) Humedecer el cartucho con la solución preparada o con agua de ósmosis inversa. (fig.No. 19).
- 2) Cerrar la válvula de paso de la solución del tanque de manufactura que se esté trabajando.
- 3) Abrir las válvulas de producto de la máquina.
- 4) Cerrar la válvula de paso que se encuentra antes del filtro que vaya a probar.
- 5) Purgar el portafiltros utilizando la válvula localizada en la base del mismo.
- 6) Conectar la manguera Inlet (entrada de aire) en la alimentación de aire.

- 7) Conectar la manguera Out let (salida de aire) en el portafiltro final de prueba.
- 8) Abrir la válvula de alimentación general de aire.
- 9) Abrir la válvula que se encuentra después del portafiltro final de prueba.
- 10) Programar el equipo oprimiendo la tecla Enter y aparecerá en la pantalla la leyenda siguiente:
 - FF Difusión de flujo o avance de flujo
 - BP Punto de burbujas
 - FB Punto de burbujas y avance de flujo
 - PG Parámetros de programación
 - ST Borrador de programas
- 11) Oprimir la tecla BP y en la pantalla aparecerá la información siguiente:
 - a) BP Función seleccionada
 - b) Area de producción
 - c) Producto
 - d) Número de lote
 - e) Tipo de cartucho
 - f) Número del lote del cartucho
 - g) Líquido de humidificación
 - h) Mínimo punto de burbuja 45 libras.
- 12) Da inicio la prueba de punto de burbujas apareciendo la leyenda siguiente:
 - Presurización para punto de burbujas.
- 13) Después de 5 minutos, el equipo marca el final de la prueba apareciendo en la pantalla:
 - Finalización de la prueba.

- 14) Cerrar válvula del portafiltro y desconectar la manguera de entrada de aire al portafiltros.
- 15) Cerrar la válvula de entrada de presión de aire.
- 16) Desconectar la manguera de alimentación de aire al equipo.
- 17) Apague el equipo
- 18) Si el resultado de la prueba de punto de burbuja es mayor o igual a 45 libras, significa que la membrana está íntegra. En caso que se obtenga un resultado menor a 45 libras, quiere decir que la membrana del cartucho está rota o que se tiene una fuga en la línea de llenado.

Repetir la prueba de punto de burbuja y verificar fugas en la línea de llenado, con solución jabonosa; si el resultado es menor a 45 libras después de verificar que no existen fugas, cambiar el filtro por un nuevo y hacerle la prueba de punto de burbuja.

AVANCE DE FLUJO

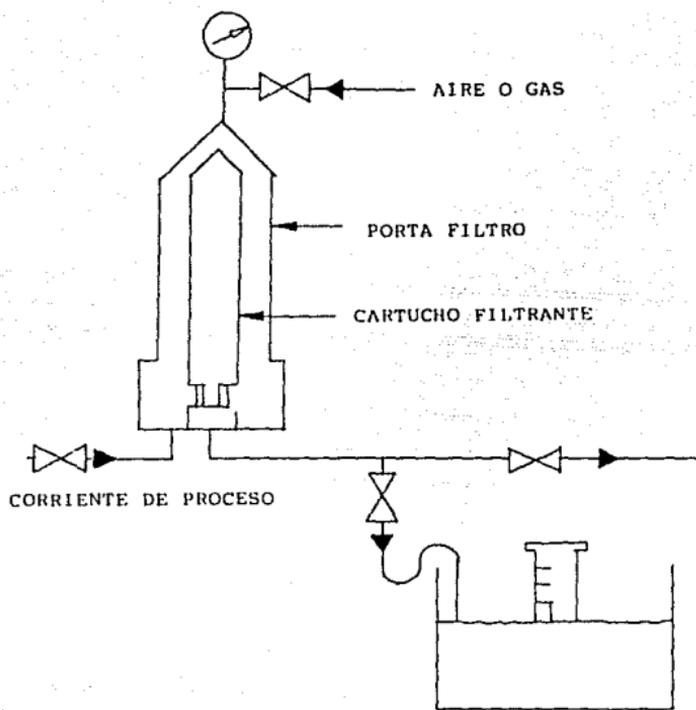


FIGURA No. 15

RETENCION DE PRESION

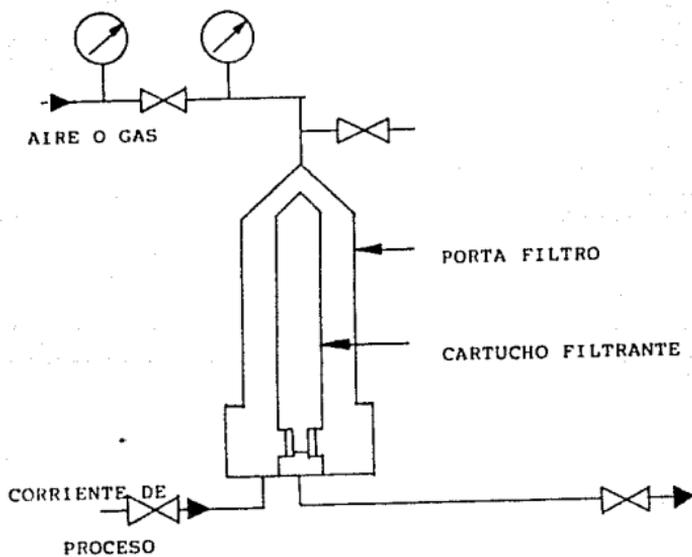


FIGURA No. 16

PUNTO DE BURBUJA

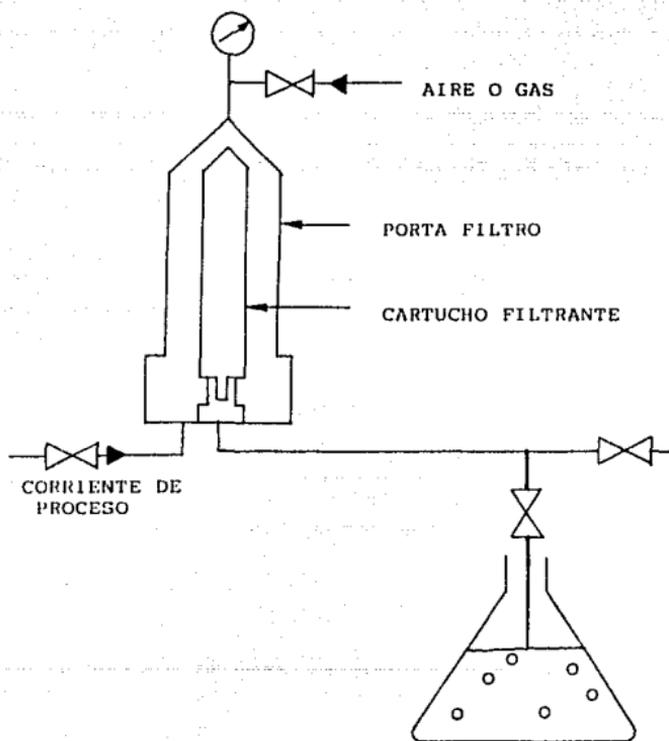
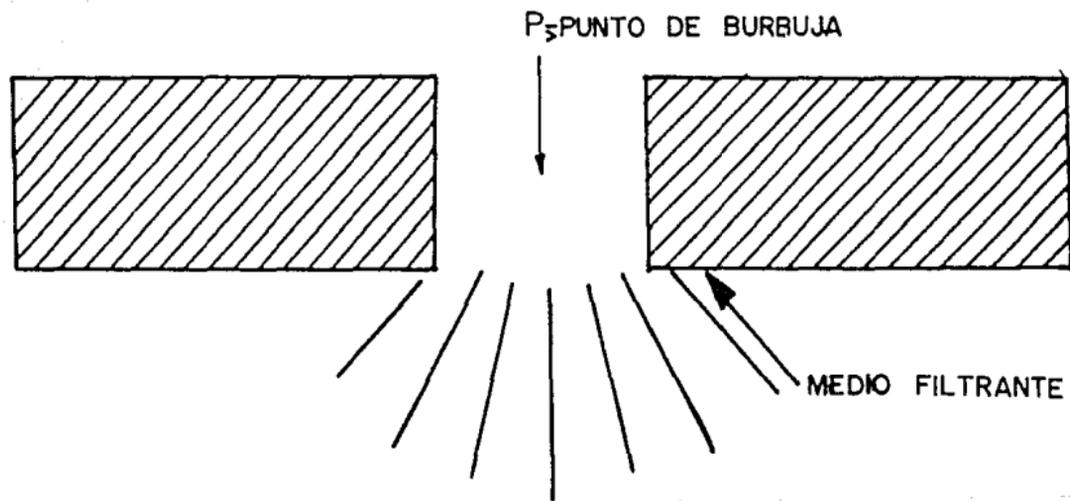


FIGURA No. 17

PUNTO DE BURBUJA



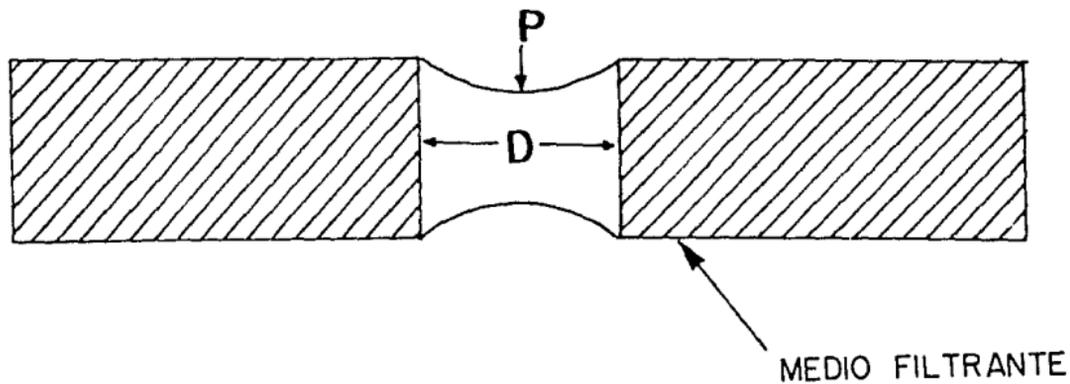
- 68 -

P_1 -PRESION

FIGURA No. 18

PORO HUMECTADO

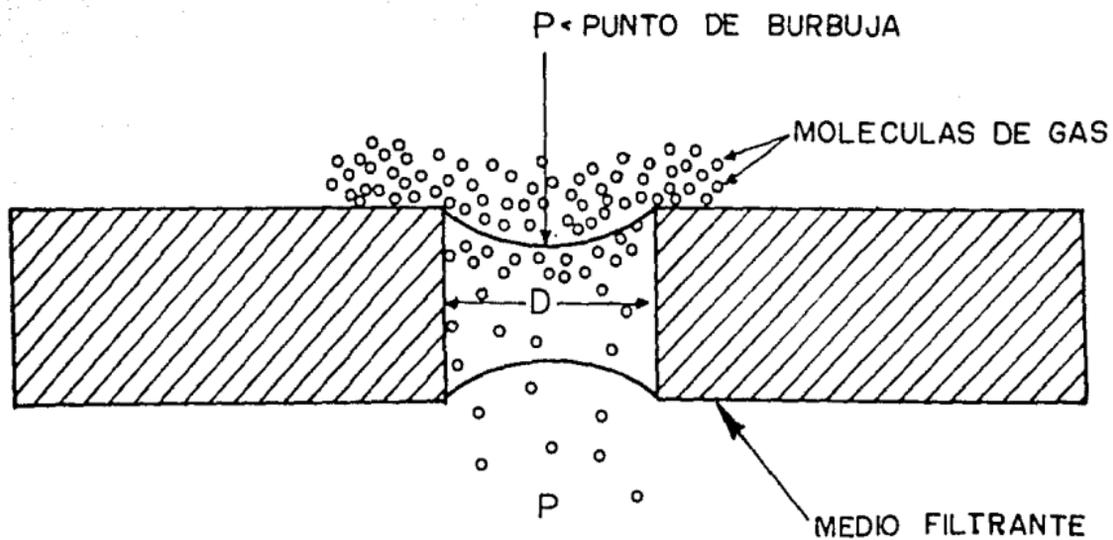
FIGURA No. 19



P PRESION

D DIAMETRO DEL PORO

FLUJO DIFUSIVO



P = PRESION

D = DIAMETRO DEL PORO

FIGURA No. 20

7. Procedimiento de conteo de partículas a los filtros Hepa.

El conteo de partículas se realiza con un equipo marca Met-One, modelo No. 225-10 descrito en el capítulo No.

IV.

- 1) Coloque el tubo cilíndrico receptor bajo los filtros de aire Hepa, durante 10 minutos, para que el número de partículas se estabilice y se remuevan partículas que pudieran haber sido colectadas en el último muestreo.
- 2) Coloque el tubo cilíndrico receptor a 3 pulgadas de distancia del filtro Hepa a monitorear.
- 3) Efectúe un barrido con el cilindro receptor durante un minuto, monitoreando 8 puntos por filtro de acuerdo a la figura No. 21.
- 4) Registre las lecturas obtenidas de cada filtro en el formato No. 1
- 5) Saque el valor promedio de los resultados.
- 6) Los resultados del conteo de partículas deberán estar entre 0-100 partículas de 0.5 micras o menores por pie cúbico.
- 7) En caso de tener resultados mayores a 100 partículas por pie cúbico por minuto, el filtro deberá ser cambiado de inmediato.
- 8) Si el área dañada del filtro es menor al 10% de la superficie del filtro, podrá ser sellado con silicón y probado de nuevo.

B. Procedimiento de Medición, de Velocidad de Flujo en Filtros Hepa.

El monitoreo de la velocidad de flujo de aire en los filtros Hepa, es realizada con el equipo termo-anemómetro marca Compuflow Alnor descrito en el capítulo IV.

- 1) Coloque el selector en posición de registro de velocidad de flujo, expresado en pies por minuto.
- 2) Saque totalmente la antena sensora del instrumento.
- 3) Retire la cubierta que protege al probador, localizada en la parte superior de la antena.
- 4) Coloque la antena en posición paralela al filtro que se va monitorear, a 3 pulgadas de distancia.
- 5) Realice las lecturas en las posiciones marcadas en la figura NO. 21
- 6) Registre los resultados en el formato No. 1 y obtenga el promedio.
- 7) Los resultados obtenidos deberán estar entre 90 pies/min., más menos 20%.
- 8) En caso que los resultados estén fuera de 90 pies/min. más menos 20%, cambiar los filtros de inmediato.
- 9) Realice este procedimiento mensualmente.

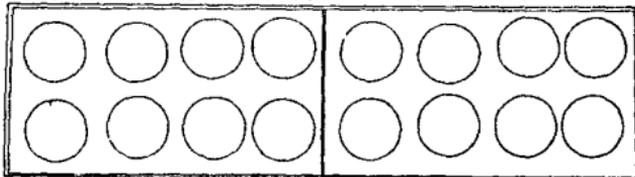
- 9) La frecuencia del monitoreo es de acuerdo a las necesidades de cada Empresa. En nuestro caso lo realizamos cada mes.

8. Procedimiento de medición velocidad de flujo en filtros Hepa.

El monitoreo de la velocidad de flujo de aire en los filtros hepa, es realizada con el equipo termo-anemómetro marca Compuflow Alnor descrito en el capítulo IV.

- 1) Coloque el selector en posición de registro de velocidad de flujo expresado en pies por minuto.
- 2) Saque totalmente la antena sensora del instrumento.
- 3) Retire la cubierta que protege al probador, localizada en la parte superior de la antena.
- 4) Coloque la antena en posición paralela al filtro que se va a monitorear, a 3 pulgadas de distancia.
- 5) Realice las lecturas en las posiciones marcadas en la figura No. 21.
- 6) Registre los resultados en el formato No. 1 y obtenga el promedio.
- 7) Los resultados obtenidos deberán estar entre 90 pies/min. más menos 20%.
- 8) En caso que los resultados estén fuera de 90 pies/min. más menos 20%, cambiar los filtros de inmediato.
- 9) Realice este procedimiento mensualmente.

FIGURA No. 21 CARA FRONTAL FILTRO HEPA



NUMEROS DE FILTROS NEFA

VELOCIDAD DE FLUJO
 CONTEO DE PARTICULA
 TEMPERATURA

FTO/MIN. (V.F.)
 PART/MIN. (C.P.)
 GRADOS CENTIGRADOS (°C)

FECHA _____

MAQUINA No. _____

LEC. No.	FILTRO 1		FILTRO 2		FILTRO 3		FILTRO 4		FILTRO 5		FILTRO 6	
	V.F.	C.P.										
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
C												
C.P.												
V.F.												

OBSERVACIONES _____

REALIZO _____

VERIFICO _____

9. Procedimiento de formación, llenado, sellado de frascos de plástico.

- Explicación básica del concepto Bottle pack (embote - llado).

El concepto básico del sistema Bottle pack, es la combinación de tres pasos principales:

- 1) Moldeo de los frascos por soplado.
- 2) Llenado de los frascos.
- 3) Sellado de los frascos.

En lugar de tener tres máquinas por separado para hacer cada una de estas funciones, independientes una de otra, el sistema Bottle pack, combina estas funciones en una operación continua. Los cuatro pasos básicos de este sistema se ilustran a continuación:

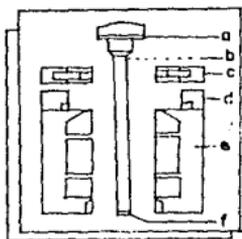


FIG. 22 PASO 1

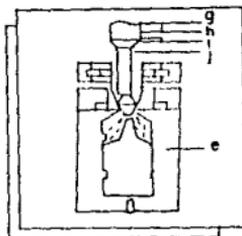


FIG. 23 PASO 2

- 1) El termoplástico (F) es extraído en forma continua, tubular. Cuando el tubo o parison alcanza la longitud adecuada, cierra el molde (e) y el parison se corta en (b).

El fondo del parison se mantiene cerrado y la parte superior se mantiene en su lugar, mediante un juego de pinzas de sujeción (c). Después se pasa el molde a una posición bajo la boquilla de soplado y llenado.

2) La boquilla de soplado-llenado (K) se baja entonces dentro del parison, hasta que forme un sello con el cuello del molde. La botella se forma por soplado de aire filtrado a presión dentro del parison, expandiéndolo contra las paredes del molde. El aire comprimido se saca de la botella cuando se introduce una cantidad medida del producto mediante la boquilla de llenado, la boquilla retrocede a su posición original.

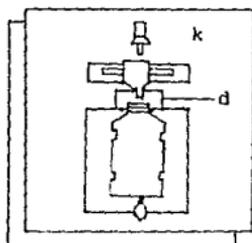


FIG. 24 Paso 3

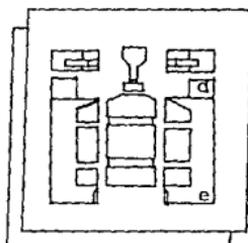


FIG. 25 Paso 4

3) En este paso del ciclo, la longitud del parison entre la parte superior del molde y las pinzas de sujeción está todavía semifundido. Moldes separados de sellado (d) cierran para formar la tapa y sellar herméticamente la botella.

4) Después de haber cerrado la botella se abre el molde, la botella terminada, completamente formada, llenada,

- sellada y desprendida, es transportada fuera de la máquina.
- Además de estos cuatro pasos básicos, la máquina puede proporcionar otras operaciones menores, tales como:
Quitar la "colada" de la botella, codificar la botella, meter insertos, etc.

VALIDACION DE PROCESOS.

INTRODUCCION.

La validación de procesos, no ha sido siempre parte de nuestro vocabulario, ni siquiera el concepto comenzó - con nuestra industria; sabemos que la industria aero - espacial y la de procesamiento de datos se involucraron en validación de proceso mucho antes que la industria - farmacéutica; sin embargo, validación de proceso ha sido parte de la industria farmacéutica por lo menos desde la mitad de la década de 1970.

Los requerimientos para validación de proceso están directa o implícitamente definidos en varias secciones de las regulaciones de "buenas prácticas de manufactura actuales", para productos farmacéuticos y para dispositivos médicos.

Por ejemplo, en los Estados Unidos de Norteamérica, las regulaciones de la F.D.A. de "buenas prácticas de manufactura" para productos farmacéuticos, incluyen las siguientes secciones:

- Sección 211.63. Dice, "equipo. Debe ser de diseño apropiado, tamaño adecuado y propiamente localizado para facilitar las operaciones en las cuales este equipo va a ser usado y para su limpieza y mantenimiento".
- Sección 211.94. Indica que "los sistemas de recipiente deben proveer protección adecuada contra factores que puedan causar deterioro o contaminación al producto".
- Sección 211.100. Indica que "deben existir procedimientos

-escritos para producción y control de proceso, diseñados para asegurar que los productos farmacéuticos poseen la identidad, potencia, calidad y pureza indicada o que representan poseer".

- Sección 211.110. Indica que "Deben establecerse procedimientos de control para vigilar la producción total y para validar el funcionamiento de aquellos procesos de manufactura que pueden ser responsables de variaciones en el producto farmacéutico"
- Sección 211.13. Indica que "Se debe establecer y seguir procedimientos escritos y adecuados, diseñados para prevenir contaminación de productos que deben ser estériles. Tales procedimientos deben incluir la validación de cualquier proceso de esterilización."

La validación ayuda a asegurar la producción de una calidad consistente. El proceso validado funciona dentro de ciertos límites, máximo y mínimo, los cuales fueron establecidos durante la validación. Estos límites deben cumplirse para asegurar que el proceso cumple con lo establecido durante la validación. Debido a esto, el proceso debe estar siempre bajo control estricto, control validado, y por lo tanto es virtualmente idéntico cada vez que se usa.

La validación también asegura que el equipo es operado dentro de límites previamente establecidos. Aún cuando estos límites deben estar basados en datos de diseño del equipo suministrado por el fabricante, generalmente no es aceptable

-El confiar solamente en esta información. La evaluación también debe incluir la capacidad de equipos asociados de producción en línea, así como también requerimientos de producción y de calidad de producto.

El análisis de muestras de producto terminado es adecuado para detectar ciertos tipos de defectos en los productos. El análisis de producto terminando es estadístico por naturaleza, ya que sería imposible e impracticable analizar cada unidad de producto para cumplimiento total con todas las especificaciones. Aparte del volumen de trabajo, no quedaría nada para vender y aún así, todavía no tendríamos el 100% de garantía, debido a variabilidad en los métodos de análisis.

Desde hace tiempo la calidad del producto era asegurada después de la manufactura del mismo, a través de la evaluación de muestras de producto terminado, tomadas al azar por Control de Calidad.

El análisis de las materias primas, productos en proceso y componentes de empaque, proveen garantía adicional de la calidad del producto terminado. Visitas de inspección y auditoría a los proveedores, son también muy útiles. Sin embargo, sin el estudio y evaluación de las relaciones entre materias primas y su proceso de fabricación, así como sus productos terminados, la calidad de éstos no puede estar totalmente asegurada.

Esto trae como resultado el concepto de " Validación del Proceso Total"; desde la validación de las materias primas, los procesos de manufactura, sus sistemas relacionados, -

- hasta el análisis del producto terminado.

Validación es el proceso de reunir todos estos aspectos; de conocer los límites de operación del proceso y de asegurar que este proceso se mantenga dentro de esos límites; garantizando que ese proceso es efectivo. Resumiendo: Validación, es el sentido común organizado y bien documentado. Validación es calidad que se crea en cada etapa del ciclo de un proceso de producción; no es calidad que se analiza, se inspecciona o se agrega. (15).

La finalidad de cualquier Compañía Farmacéutica que se precie de ser ética, es producir medicamentos que cumplan con el propósito que pretenden y para el cual fueron creados.

DEFINICION.

Validación es un programa destinado a establecer evidencia documentada, que permite asegurar , con alto grado de confianza, que un proceso específico está bajo control y es reproducible, obteniendo productos que reúnen todas las especificaciones y atributos de calidad preestablecidos.

¿ PORQUE EMPEZAR AHORA A VALIDAR LOS PROCESOS ?

- 1) Deseo de obtener medicamentos de calidad uniforme y reproducible a la altura de los mejores fabricantes internacionales.
- 2) Requisito reglamentado.
- 3) Deseo de mejorar costos y/o evitar gastos (reducción -

-de rechazos, devoluciones, menos tiempos muertos, identificación rápida de problemas, mejor productividad y reducción de análisis).

4) Objetivo: Cero defectos, cero rechazos.

Ningún método de validación de proceso es apropiado para todas las situaciones. Sin embargo, dos formas básicas de validación de proceso. Prospectiva y Retrospectiva, tienen varias aplicaciones.

-VALIDACION PROSPECTIVA.

Debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos del producto, tales como identidad o uniformidad.

También debe ser usada para procesos tales como la esterilización, para los cuales los resultados de análisis tienen un valor limitado en la determinación de la efectividad del proceso.

El protocolo de validación para un estudio de validación prospectiva debe incluir los criterios de aceptación (límites) para cada atributo que impacte o esté relacionado a la calidad del producto o a la efectividad del proceso. La validez del criterio de aceptación debe ser verificada hasta donde sea posible, mediante análisis al producto en proceso, al producto terminado y retos al sistema de procesamiento.

Cuando se reta el proceso para determinar si es o no adecuado, es muy importante usar condiciones que simulen aquellas que se encuentran durante la producción normal.

Se debe usar un rango de condiciones tales que estén al límite, dentro de los límites y en ocasiones fuera de los límites de las especificaciones establecidas para el proceso.

El peor de los casos puede ser definido como una serie de condiciones, abarcando límites y circunstancias inferiores y superiores, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos de operación estándar, las cuales ofrecen un riesgo de falla en el proceso o en el producto mayor que con las condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente fallas en el proceso ó producto.

- VALIDACION RETROSPECTIVA.

La validación retrospectiva puede ser usada en aquellos casos cuando el proceso ha sido usado, sin cambios, por un período de tiempo y existen datos acumulados, suficientes y adecuados, disponibles para evaluar la efectividad del proceso. Los resultados analíticos específicos pueden ser estadísticamente evaluados para establecer la variabilidad y validez del proceso.

Como ejemplo de procesos que podrían ser validados retrospectivamente en forma exitosa, podemos mencionar las operaciones de mezclado, secado, molienda, tableteado, en capsulado y ciertas operaciones de llenado.

Al igual que con la validación prospectiva es importante que la precisión de la instrumentación de control de proceso sea conocida y que existan registros disponibles,

- los cuales demuestren que los parámetros de proceso permanecieron iguales en el período de tiempo durante el cual se recolectaron los datos que fueron evaluados. La validación retrospectiva debe estar amparada por un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados, el tratamiento estadístico a ser usado, los resultados esperados y el criterio de aceptación.

PROTOCOLO DE VALIDACION.

El protocolo de validación, constituye el primer paso en cualquier proceso de validación. Es absolutamente esencial el establecer por adelantado el programa definiendo que es lo que se va a hacer, como se va a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.

Consecuentemente, los protocolos pueden tener muchas formas diferentes, pero todos deben contener esencialmente la misma información:

El objetivo, el propósito y las características de diseño del proceso o del equipo; el procedimiento real a seguirse durante la validación, una descripción completa de cualquier prueba requerida y los resultados esperados o criterios de aceptación, el protocolo es simplemente el diseño experimental a seguirse para probar la hipótesis.

El protocolo debe de especificar el número de repeticiones, de corridas del proceso considerado suficiente para demostrar la reproducibilidad. (24)

La validación debe enfocarse a aquellas variables que puedan afectar las especificaciones del producto y las características de calidad.

10. Validación del Sistema de Llenado con Medio de Cultivo.

1) Objetivo.

Demostrar que, con el equipo y proceso utilizado, el llenado aséptico es 100% efectivo.

2) Equipo y Materiales.

- Autoclave de vapor marca AMSCO
- Registrador computarizado marca Kaye Mod. Digistrip III.
- Probador de integridad de filtros Millipore y Palltronic.
- Portafiltros de acero inoxidable marca Millipore modelo SD-12.
- Generador de vapor limpio marca Finn-Aqua.
- Sistema de filtración de aire.
- Cuartos de incubación.
- Potenciómetro marca Sargent Welch.
- Termoanemómetro compuflow marca Alnor.
- Contador electrónico de partículas Met-One.
- Balanza granataria marca Berkel.
- Aparato cuenta colonias marca Quebec Mod. 3325.
- Aparato Millipore de 6 plazas para pruebas de esterilidad.
- Equipo de filtración de ósmosis inversa.
- Tanques de acero inoxidable calidad 316 de 2,000 Lts. provistos de un intercambiador de calor y tuberías de conducción de solución.
- Máquina formadora, llenadora y selladora Bottle Pack.
- Medios de cultivo: 5.4Kg. de caldo soya tripticaseína y 26.22 kg. de caldo tioglicolato.
- 0.240 Kg. de Agar Soya Tripticaseína.

0.240 Kg. de Agar Dextrosa Sabouraud

- Agua filtrada por ósmosis inversa : 1,840 Lts.
- Polipropileno grado farmacéutico: 1,160 Kg.
- Filtros de aire tipo cartucho SLK7001NFP de 0.22 micras de tamaño de poro absoluto.
- Filtros para manufactura tipo cartucho CWSC031C3 de 0.45 micras de tamaño de poro nominal.
- Cajas de petri.
- Membranas de 0.45 micras de tamaño de poro absoluto, para pruebas de esterilidad.
- Germicida Germiclin filtrado por membrana 0.22 micras de tamaño de poro absoluto.
- Alcohol Isopropílico al 70%, también filtrado por membranas 0.22 micras.
- Pipetas de 1 a 5 Ml.
- Isopos Estériles.
- Mechero.
- Tijeras.
- Pinzas.
- Solución Salina Fisiológica.

CEPAS.

Cándida albicans	ATCC 10231
Bacillus subtilis	ATCC 6633
Staphylococcus aureus	ATCC 6538

M E T O D O S .

Procedimientos que aplican.

- Pesadas de materias primas e identificación.
- Ingreso de materias primas, herramientas y accesorios al área aséptica.
- Ingreso al área aséptica.
- Toma de muestra de agua grado inyectable de tanque de preparación.
- Toma de muestra de solución para análisis.
- Manufactura de soluciones.
- Identificación de líneas de producción.
- Revisión de macrosoluciones.
- Inspección y muestreo de frascos durante el proceso.
- Limpieza y sanitización de agua aséptica.
- Lavado de tanques y tuberías.
- Inspección del lavado tanques y tuberías.
- Esterilización de filtros en líneas de llenado con vapor.
- Llenado de soluciones.
- Sanitización de áreas de trabajo para las pruebas de esterilidad.
- Cuenta total de microorganismos mesófilos aerobios - en agua.
- Análisis de agua para fabricación de inyectables.
- Prueba cuantitativa de endotoxinas
- Cuenta total de microorganismos mesófilos aerobios - en materia prima.

- Determinación de biocarga en manos.
- Preparación de medios de cultivo.
- Operación del autoclave marca Amsco.
- Operación de potenciómetro Sargent Welch.
- Operación del termotanómetro Alnor.
- Operación del contador de partículas Met-One.
- Operación del probador de filtros Integri-Test.
- Operación de registradora Kaye Instrument Digistrip.
- Muestreo con isopo e inoculación de la muestra en medios de cultivo sólidos.

METODOLOGIA EXPERIMENTAL.

- A) Envasado de caldo soya tripticaseína.
1. Sanitización del área aséptica.
 2. Hacer prueba de integridad a filtros de llenado y filtros de aire.
 3. Esterilización de máquina formadora, llenadora y sellado Bottle Pack.
 4. Monitoreo de filtros Hepa, velocidad de flujo y conteo de partículas.
 5. Pesar 5.4 Kg. de caldo soya tripticaseína.
 6. Introducir la pesada de medio de cultivo al área aséptica.
 7. Abrir la válvula de vapor limpio y vaporear durante 20 minutos el tanque de preparación.
 8. Lavar el garrafón de 50 lts. para coleccionar el volumen de agua a utilizar.

9. Colectar agua de ósmosis inversa en el garrafón previamente lavado.
10. Pasar el agua al tanque de preparación de 180 lts.
11. Tomar muestra de agua acumulada para análisis.
12. Realizar a la muestra de agua los análisis siguientes:
 - a) Físicoquímicos
 - b) L.A.L.
 - c) Biocarga
13. Agregar los 5.4 Kg. de caldo soya tripticaseína lentamente con agitación constante.
14. Agitar durante 30 minutos sin prefiltro de preparación para conocer la biocarga real al inicio.
15. Llevar muestra al laboratorio de control.
16. Realizar el siguiente análisis:
 - a) P.H.
 - b) Biocarga
17. Colocar el prefiltro al tanque de preparación y mantenerlo en recirculación constante.
18. Mantener la temperatura entre 70 y 80°C.
19. Llevar un control de la temperatura cada hora.
20. Llevar muestra al laboratorio de control después de 30 minutos con el prefiltro instalado (PH y Biocarga).
21. Realizar esta operación cada hora durante el proceso.
22. Abrir la válvula de paso de solución del tanque hacia la máquina.
23. Iniciar el proceso de llenado a las condiciones requeridas para envasar 50 Ml. por botella.

24. Muestrear con isopo las manos de la operadora de máquina al iniciar el llenado, paralelamente realizar exposición de placas y muestrear con isopo las superficies e inocular una caja de petri con agar soya tripticaseína y otra con agar dextrosa sabouraud.
25. Salida de frascos por la banda transportadora. Desechar los ciclos necesarios, hasta que la tonalidad de la solución que se envasa sea la del medio de cultivo.
26. Troquelar la parte sobrante de plástico de cada frasco.
27. Hacer prueba de hermeticidad al 100%, aplicando una presión de 5 Kg.
28. Empacar los frascos en cajas previamente identificadas.
29. Tomar 20 muestras con medio de cultivo para prueba de esterilidad, 2 ciclos para la prueba de promoción de crecimiento y controles negativos, 1 frasco al inicio y uno al final para análisis de fisicoquímicos.
30. Incubar los frascos con caldo soya tripticaseína durante 14 días a temperatura ambiente.

B) Envasado de caldo tioglicolato.

1. Sanitización del área aséptica.
2. Pesar 5.13 Kg. de caldo tioglicolato.
3. Introducir la pesada de medio de cultivo al área aséptica.
4. Abrir la válvula de corriente de vapor limpio y vaporar el tanque de preparación durante 20 minutos.
5. Lavar el garrafón de 50 Lts. para coleccionar el volumen de agua a utilizar.
6. Coleccionar agua de ósmosis inversa en el garrafón pre-

- viamente lavado.
7. Pasar el agua al tanque de preparación 180 Lts.
 8. Tomar muestra del agua acumulada para análisis.
 9. Realizar a la muestra de agua los análisis siguientes:
 - a) Físicoquímicos
 - b) L.A.L.
 - c) Biocarga
 10. Agregar 5.13 Kg. de caldo tioglicolato lentamente con agitación constante.
 11. Agitar durante 30 minutos sin prefiltro de preparación para conocer la biocarga real al inicio.
 12. Llevar muestra al laboratorio de control.
 13. Realizar el siguiente análisis:
 - a) P.H.
 - b) Biocarga
 14. Colocar el prefiltro al tanque de preparación y mantenerlo en recirculación constante.
 15. Mantener la temperatura entre 70 y 80°C.
 16. Llevar un control de temperatura cada hora.
 17. Llevar muestra al laboratorio de control después de 30 minutos con el prefiltro instalado (PH y Biocarga).
 18. Realizar esta operación cada hora durante el proceso.
 19. Abrir la válvula de paso de solución del tanque hacia la máquina.
 20. Iniciar el proceso de llenado a las condiciones requeridas para envasar 50 Ml. por botella.
 21. Muestrear con isopo las manos de la operadora de máquina al iniciar el llenado, paralelamente realizar exposición

-de placas y muestrear con isopo las superficies, inoculando una caja de petri con agar soya tripticaseína y otra con agar dextrosa sabouraud.

22. Salida de frascos por la banda transportadora. Desechar los ciclos necesarios hasta que la tonalidad de la solución que se envasa sea la del medio de cultivo.
23. Troquelar la parte sobrante de plástico de cada frasco.
24. Hacer prueba de hermeticidad al 100 % de los frascos aplicando una presión de 5 Kg.
25. Empacar los frascos en cajas, previamente identificados.
26. Tomar 20 muestras para prueba de esterilidad, 2 ciclos para la prueba de promoción de crecimiento y uno al final para análisis fisicoquímicos.
27. Incubar los frascos con caldo tioglicolato entre 30 y 35°C durante 14 días.
28. Hacer prueba de integridad a los filtros de llenado y filtrado de aire.
29. Monitorear y registrar temperaturas del cuarto de incubación, durante el período de observación.
30. Terminado el período de incubación pasar todos los frascos de los dos medios a una revisión terminal y reportar presencia y ausencia de crecimiento.

RESULTADOS

Anotar los resultados en el formato correspondiente para cada medio de cultivo.

CRITERIOS DE ACEPTACION.

El sistema quedará validado si:

- a) Las pruebas de integridad son satisfactorias antes y después del llenado.
- b) Las pruebas de promoción de crecimiento son satisfactorias.
- c) Si todas las condiciones durante la realización de las pruebas fueron normales.
- d) Si se cumple con la especificación de límite de frascos contaminados no más de 0.1% del total de frascos envasados.

FORMATO No. 1

MONITOREO DE FILTROS HEFA

VELOCIDAD DE FLUJO
 CONTEO DE PARTICULA
 TEMPERATURA

FT3/MIN. (V.F.)
 FT3/MIN. (C.F.)
 GRADOS CENTIGRADOS (C)

FECHA _____

MAQUINA No. _____

LEC. No.	FILTRO 1		FILTRO 2		FILTRO 3		FILTRO 4		FILTRO 5		FILTRO 6	FILTRO 7
	V.F.	C.F.										
1	90	49	88	71	99	80	78	48	96	69	77	91
2	97	61	87	33	69	20	76	32	97	60	102	84
3	95	18	80	27	107	24	76	63	99	30	59	73
4	84	13	78	20	63	21	71	29	101	35	63	80
5	87	28	82	62	93	31	89	54	106	51	63	88
6	89	33	81	80	90	39	70	71	88	41	117	89
7	73	44	70	12	106	43	87	79	86	45	93	47
8	70	59	64	29	104	41	78	63	89	73	58	51
9	94		78		105		80		111		61	
10	99		81		84		89		115		69	
11	107		76		72		62		71		109	
12	69		59		50		64		50		82	
13	63		63		82		91		92		69	
14	74		68		121		74		92		74	
15	77		71		75		93		74		80	
C	24.6		26.3		25.5		27.5		25.3		26.8	
X C.F.	38		41		37		54		50		75	
X V.F.	84.5		75.0		83.0		78.5		91.1		78.4	

OBSERVACIONES _____

REALIZO _____

VERIFICO _____

PROCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON
 MEDIO DE CULTIVO UTILIZADO CALDO SOYA TRIPTICASEINA
 RESULTADOS ANALITICOS DEL AGUA EN LOS TANQUES DE PREPARACION.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	LIQUIDO CLARO INCO- LORO	CUMPLE
P.H.	5.0 - 7.0	5.7
SOLIDOS TOTALES	NO MAS DE 10 PPM	1.0 PPM
SILICE	NO MAS DE 3 PPM	CUMPLE
METALES PESADOS	NO MAS OSCURO QUE EL BLANCO	CUMPLE
SULFATOS	NO TURBIDEZ	CUMPLE
CLORUROS	NO OPALESCENCIA	CUMPLE
FIERRO	NO MAS DE 2 PPM	CUMPLE
CALCIO	NO TURBIDEZ	CUMPLE
AMONIACO	NO MAS DE 0.3 PPM	CUMPLE
CO ₂	LA MEZCLA DEBE PER- MANECER CLARA	CUMPLE
SUBSTANCIAS OXI- DABLES	EL COLOR ROSA NO DE- BE DESAPARECER	CUMPLE
ENDOTOXINAS	NO MAS DE 0.25 UE/ML	0.000 UE/ML
MESOFICOS AEROBIOS	NO MAS DE 50 UFC/ML	0
HONGOS	NO PRESENCIA	0

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON MEDIO DE CULTIVO.

MEDIO DE CULTIVO UTILIZADO: CALDO SOYA TRIPTICASEINA

INVESTIGACION	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
a) Prueba de integridad al filtro de llenado	53.18 libras	45 libras
b) Prueba integridad - filtros de aire	soplado 0.20 inflado 0.27	caída de presión 4.1 libras
Monitoreo filtros hepa	ver hoja de resultados pág. 115	90 pies/min+20%
a) velocidad de flujo	ver hoja de resultado pág. 115	No más de 100 - part.xpie ³ /min.
b) Conteo de Partículas	ver hoja de resultados pág. 116	ver hoja de resultados pag. 116
Resultados analíticos del agua en los tanques de preparación.	PH 7.3 Bacterias 0 Hongos incontables.	PH caldo s.tripticaseína 7.3 +0.2
Reporte analítico del medio de cultivo con prefiltro de manufact.	ver hoja de resultados pág. 118	PH caldo s.tripticaseína 7.3+0.2
Control microbiológico-Bacterias Hongos U.F.C./placa		
a) Biocarga del personal	a) 1 0	a) 0
b) Biocarga del aire, área de preparación.	b) 1 0	b) No más de 10
c) Biocarga del aire, área de llenado.	c) 1 0	c) No más de 5
d) Biocarga de máquina y equipo.	d) 0 0	d) 0
e) Biocarga de pisos, área de preparación.	e) 0 0	e) No más de 10
f) Biocarga de pisos, área de llenado.	f) 3 0	f) No más de 5
TOTAL FRASCOS EMPACADOS	2,748 PZAS.	3,000 PZAS.
a) Promoción de crecimiento.	a) cumple	a) positivo
b) Prueba esterilidad	b) estéril	b) debe ser estéril
c) Análisis fisicoquím.	c) 7.1	c) caldo s.triptic. 7.3 ± 0.2
d) Control Negativo	d) cumple	d) No debe presentar crecimiento.

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON MEDIO DE CULTIVO.

MEDIO DE CULTIVO: CALDO SOYA TRIPTICASEINA

ANALISIS FISICOQUIMICO Y MICROBIOLOGICO DEL MEDIO DE CULTIVO DURANTE EL PROCESO DE LLENADO.

MUESTRA No.	P H	BACTERIAS	HONGOS
1 30 minutos después de colocado el prefiltro de manufactura.	7.1	Incontables	0
2	7.2	1	0
3	7.2	0	0
4	7.2	0	0
5	7.1	0	0

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON MEDIO
DE CULTIVO.

MEDIO DE CULTIVO: CALDO TIOGLICOLATO.

INVESTIGACION	RESULTADO	ESPECIFICACIONES
Resultados Analíticos del agua en los tanques de preparación.	Ver hoja de resultados pág. No.120	Ver hoja de resultados pág. No.120
Resultados Analíticos del medio de cultivo sin prefiltro de manufactura.	a)PH 7 b)Bacterias 35 c)Hongos 0	a)PH Caldo tioglicolato 7.1 + 0.2
Resultados Analíticos con prefiltros de manufactura.	Ver hoja de resultados pág. No.121	PH caldo tioglicolato 7.1 + 0.2
Control Microbiológico-	Bacterias, Hongos	U.F.C./Placa
a) Biocarga del personal.	a) 1 0	a)
b) Biocarga del aire área preparación	b) 1 0	b) No más de 10
c) Biocarga del aire área de llenado	c) 1 0	c) No más de 5
d) Biocarga máquina y equipo.	d) 0 0	d) 0
e) Biocarga de pisos área de preparación.	e) 0 0	e) No más de 10
f) Biocarga de pisos área de llenado	f) 0 0	f) No más de 5
TOTAL FRASCOS EMPACADOS	3,000 PZAS.	3,000 PZAS.
Promoción de crecimiento.	a) cumple	a) positivo
b) Prueba esterilidad	b) estéril	b) debe ser estéril
c) Análisis fisicoquímico PH	c) 7.1	c) PH caldo tioglicolato 7.1±0.2
d) Control negativo	d) cumple	d) No debe presentar crecimiento.
a) Prueba Integridad al filtro llenado.	a) 51.72 libras soplado 0.22 libras	a) 45 libras
b) Prueba Integridad filtros de aire	b) inflado 0.27 libras	b) 4.1 libras de caída de presión.
c) Inspección terminal de frascos	c) Cero contaminados	c) No más de 0.1% del total llenados.

PROCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON MEDIO CULTIVO.

MEDIO DE CULTIVO: CALDO TIOGLICOLATO

RESULTADOS ANALITICOS DEL AGUA EN LOS TANQUES DE PREPARACION

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	Líquido incoloro, inodoro	cumple
P H	5.0 - 7.6.	6.0
SOLIDOS TOTALES	No más de 10 p.p.m.	1 p.p.m.
SILICE	No más de 3 p.p.m.	cumple
METALES PESADOS	No más obscuro que el blanco	cumple
SULFATOS	No turbidez	cumple
CLORUROS	No opalescencia	cumple
FIERRO	No más de 2 p.p.m.	cumple
CALCIO	No turbidez	cumple
CO ₂	La mezcla debe permanecer clara.	cumple
AMONIACO	No más de 0.3 p.p.m.	cumple
SUBSTANCIAS OXI - DABLES.	El color rosa no debe desaparecer.	cumple
ENDOTOXINAS	No más de 0.25 UE/ML	0.05 UE/ML
MESOFILOS AEROBIOS	No más de 50 UFC/ML	0
HONGOS	0	0

PROCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON MEDIO
DE CULTIVO.

MEDIO DE CULTIVO: CALDO TIOGLICOLATO.

ANALISIS FISICOQUIMICOS Y MICROBIOLOGICO DEL MEDIO DE -
CULTIVO DURANTE EL PROCESO DE LLENADO.

MUESTRA No.	P.H.	BACTERIAS	HONGOS
1 30 minutos des- pués de colocado el filtro de pre- paración.	6.9.	0	0
2	7.3	0	0
3	7.0	0	0
4	6.9	0	0
5	6.9	0	0
6	6.9	0	0
7	-	-	-
8	-	-	-

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL SISTEMA DE LLENADO CON MEDIO DE CULTIVO. CONTROL DE TEMPERATURA DURANTE EL PROCESO.

MEDIO DE CULTIVO: CALDO SOYA TRIPTICASEINA.

Inicio de fabricación hora 5:00 Terminación hora 5:30

Colocación de filtro hora 5:30 Terminación hora 6:00
de preparación

Temperatura de la Solución 62°C hora 5:30

Temperatura de la Solución 68°C hora 6:30

Temperatura de la Solución 61.5°C hora 7:30

Temperatura de la Solución 63.5°C hora 8:30

Temperatura de la Solución 62.0°C hora 9:30

Temperatura de la Solución 61.0°C hora 10:30

MEDIO DE CULTIVO: CALDO TIOGLICOLATO

Inicio de fabricación hora 9:30 Terminación hora 9:35

Colocación de filtro hora 9:35 terminación hora 10:05
de preparación

Temperatura de la solución 69°C hora 9:35

Temperatura de la solución 68°C hora 10:05

Temperatura de la solución 67.5°C hora 11:05

Temperatura de la solución 66°C hora 12:05

Temperatura de la solución 65°C hora 13:05

Temperatura de la solución 64°C hora 14:05

Temperatura de la solución 63°C hora 15:05

Temperatura de la solución 61°C hora 16:05

CIERRE DE PROTOCOLO.-

El sistema queda validado, debido a que se cumplió con los -
criterios de aceptación establecidos, tanto en el envasado
de caldo soya tripticaseína como en el caldo tioglicolato.

11. Validación del Proceso de Filtración.

1) Objetivo.

Demostrar que con el equipo, tipo de filtro y proceso utilizado, la filtración aséptica es 100% efectiva.

2) Equipo y Materiales.

Equipo:

- Portafiltros de acero inoxidable marca Millipore modelo SD-12.
- Válvulas sanitarias de diafragma.
- Válvulas de acero inoxidable para purga.
- Conexiones rápidas de acero inoxidable.
- Generador de vapor limpio (Finn-Aqua).
- Adaptador para filtros de acero inoxidable.
- Registradora computarizada de temperatura marca Kaye modelo Digistrip III.
- Probador de integridad de filtros marca Millipore modelo Integritest-E.
- Probador de integridad de filtros marca Pall modelo Palltronic FFE-03.
- Autoclave de vapor marca Amasco.
- Compresores de aire marca Sullair
- Sistema de filtración de aire.
- Manómetro bimetalico.

Materiales:

- Filtros marca Pall tipo ABINFZ8P tamaño de poro 0.22 micras absolutas hidrofílico electrocargado.

- Filtros marca Pall tipo SLK 7001NFP tamaño de poro - 0.22 micras absolutas hidrofóbico.
- Mangueras de polipropileno.
- Cilindro de aire seco comprimido con regulador de presión.
- 2 garrafrones Pyrex de 20 litros.
- Filtros Millipore tipo CWSC031C3 de 0.45 micras nominales.

Metodología Experimental.

- Realizar monitoreo de velocidad de flujo aire y conteo de partículas en las campanas de flujo laminar.
 - Hacer 15 monitoreos para velocidad de flujo de aire y 8 para conteo de partículas.
- La velocidad de flujo no debe ser mayor de $90 \pm 20\%$ ft/min. El conteo de partículas no debe ser mayor de 100 partículas por pie cúbico por minuto de un tamaño de 0.3 micras ó mayores.
- Colocar los filtros de llenado hidrofílicos tipo ABI-NFZ-8P de 0.22 micras de tamaño de poro absoluto. Colocar 2 en paralelo y uno en serie (ver figura No.14)
 - Colocar los filtros de aire hidrofóbicos tipo SLK-7001-NFP de 0.22 micras de tamaño de poro absoluto, 1 para el inflado y 1 para el soplado de la botella.
 - Esterilizar la línea de llenado de acuerdo al procedimiento No. 4.
 - Realizar la prueba de integridad al filtro de llenado final y a los filtros de aire.

- Tomar muestra de materia prima y de agua acumulada antes de preparar la solución, para cuantificar biocarga.
- Preparar 2,000 Lts. de solución de dextrosa al 10% de acuerdo al procedimiento No. 3, hacer preparación sin prefiltro de manufactura con la finalidad de conocer la biocarga antes de filtrarse.
- Tomar la muestra de la solución de dextrosa al 10% y cuantificar la biocarga.
- Colocar el prefiltro de manufactura tipo CWSC-031-3 de 0.45 micras de tamaño de poro nominal.
- Recircular la solución preparada por el prefiltro durante 15 minutos. Posteriormente tomar muestra para determinación de biocarga.
- Iniciar el proceso de filtración y llenado de la solución, previamente aprobada fisicoquímicamente y endotoxinas.
- Mantener la solución en recirculación a una temperatura de 60-70°C, durante el proceso de llenado.
- Realizar la prueba de hermeticidad al 100% de los frascos, aplicando una presión mínima de 5.5 Kg/cm².
- Incubar los primeros 500 frascos (25% del lote) a 35°C, durante 14 días y reportar resultados.
- Tomar 40 frascos para prueba de esterilidad y 3 para inocular las cepas utilizadas para la promoción de crecimiento, que son:

Cándida albicans	ATCC 10231
Staphilococcus a.	ATCC 6538
Bacillus subtilis	ATCC 6633

- Incubarlos durante 14 días y observar a diario y anotar los resultados.
- Durante el llenado de la solución, realizar monitoreo microbiológico ambiental y de superficies.
- Realizar pruebas de integridad a los filtros de aire de llenado y anotar los resultados.

Los resultados obtenidos en cada uno de los puntos anteriores han tenido la finalidad de conocer la efectividad del sistema de filtración de nuestro proceso.

Simultáneamente se realizó una prueba de reto bacteriano a los filtros de llenado ABI-NFZ-8P electrocargados, simulando nuestro sistema de filtración aséptico. Esto se llevó a cabo en el cuarto de pruebas de esterilidad del laboratorio de microbiología.

El procedimiento utilizado fue el siguiente:

1. Prueba de reto bacteriano a los filtros de llenado ABI-NFZ-8P, 0.22 micras absolutas con *Staphylococcus epidermidis*. Se seleccionó el *Staphylococcus* por ser el microorganismo encontrado en el monitoreo ambiental. Purificar el *Staphylococcus* encontrado en el área de trabajo de la manera siguiente:
 - a) Hacer tinciones de gram a todas las placas que presentaron desarrollo en el control ambiental.
 - b) Hacer selección de las colonias con desarrollo característico semejante.
 - c) Sembrar el microorganismo aislado en medio de Agar soya tripticaseína en tubo inclinado e incubar a 30-35°C, durante 24 horas.

d) En un matraz de 250 Ml. adicionar 100 Ml. de solución salina estéril para desprender a los microorganismos de cada tubo inclinado, agregando 10 Ml. a cada uno.

e) Vaciar cada tubo al matraz estéril de 250 Ml.

f) Hacer diluciones de la cepa para cuantificar el número de microorganismos. Hacer diez diluciones de 1 : 100 y sembrar en agar soya tripticaseína y cuantificar las colonias desarrolladas.

Cantidad obtenida: 12×10^6 microorganismos/cm² de área filtrante.

Preparar el tanque de acero inoxidable, calidad 316, de 50 Lts. de capacidad, provisto de los accesorios siguientes.

a) Portafiltro de acero inoxidable, calidad 316, tipo SD-12, para alojar un filtro de llenado tipo ABI-NFZ-8P de 0.22 micras de tamaño de poro absoluto.

b) Portafiltro de acero inoxidable, calidad 316, para alojar filtro de aire tipo SLK-7001-NFP de 0.22 micras de tamaño de poro absoluto.

c) Termómetro de 0-150°C

d) Manómetro de presión de 0-100 Lb/plg².

e) Niple de acero inoxidable, calidad 316, con férula para unir garrafón Pyrex.

f) Válvulas sanitarias de diafragma.

Esterilizar el sistema armado con sus accesorios de acuerdo al procedimiento No. 4

Preparar un garrafón Pyrex de 20 Lts. de capacidad, tapado con torunda de algodón, con papel de aluminio y esterili -

- zado por autoclave a 121.1°C.
- Preparar un garrafón pyrex de 20 Lts. de capacidad con tapón de hule, un sistema de venteo con membrana de 0.22 micras de tamaño de poro absoluto, un niple con férula para unir el garrafón a la válvula de salida del tanque. Esterilizar el garrafón por autoclave a 121.1°C durante 30 minutos.
- Preparar 15 lts. de solución estéril de dextrosa al 10% en el garrafón pyrex de 20 lts., previamente esterilizado. Realizar esta operación bajo campana de flujo laminar.
- Inocular el cultivo de Staphylococcus epidermidis en la solución de dextrosa al 10% contenida en el garrafón pyrex. Realizar esta operación bajo campana de flujo laminar y mechero.
- Homogenizar la solución inoculada, agitando el garrafón durante 5 minutos.
- Hacer prueba de integridad al filtro de llenado y filtro de aire de acuerdo al procedimiento No. 6
- Pasar la solución inoculada del garrafón al tanque de acero inoxidable de 50 lts., previamente esterilizado.
Nota: Dejar 5 litros de solución inoculada como blanco e incubarlo durante 5 días a 35°C.
- Unir el garrafón pyrex de 20 lts. con tapón de hule y el sistema de venteo con membrana al tanque de acero inoxidable de 50 lts. para recibir el filtrado.
- Conectar la manguera del cilindro de aire seco comprimido a la válvula del portafiltros de filtro de aire.(FIG 26)

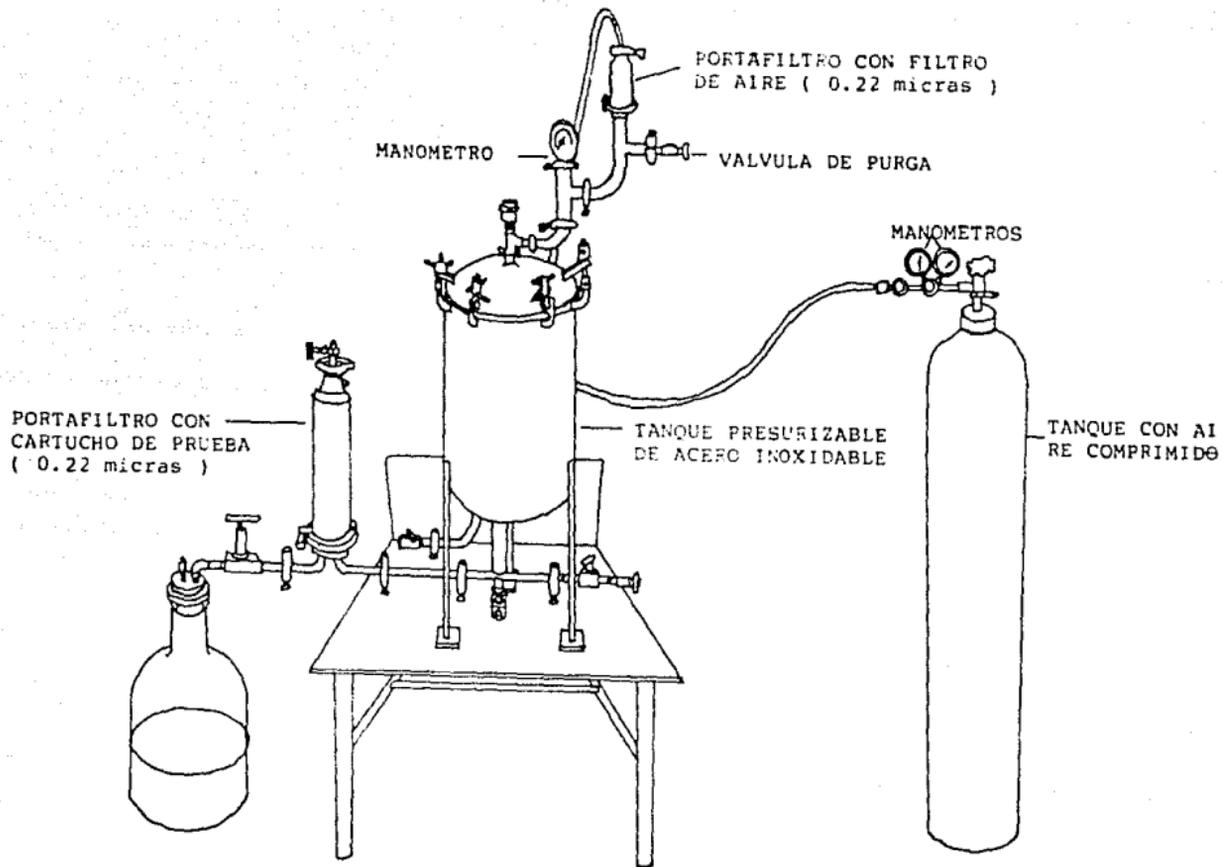


FIGURA No. 26 DIAGRAMA DE FILTRACION ASEPTICA

- Purgar el filtro de aire y llenado antes de presurizar el tanque.
- Aplicar 30 libras de presión de aire, regulándola durante la filtración.
- Verificar el proceso de filtración hasta que termine y registrar cualquier observación.
- Al terminar la filtración, desconectar el garrafón pyrex del tanque. Hacer esta operación cerca de un mechero. Asegurar que el tapón del garrafón selle hermeticamente.
- Incubar el garrafón pyrex con el filtrado durante 14 días a 35°C (Fig. No. 26)
- Realizar prueba de esterilidad a la solución contenida en el garrafón pyrex a los 14 días de incubación.

Criterios de aceptación.

El proceso de filtración será validado si:

- a) Los 500 frascos no presentan desarrollo microbiano.
- b) Si la solución del efluente contenida en el garrafón pyrex no presenta desarrollo microbiano.
- c) Si las pruebas de integridad de los filtros de llenado (ARINFZBP) y aire (SLK7001NFP) son satisfactorias.
- d) Si los testigos positivos presentan crecimiento microbiano.

RESULTADOS:

- Pruebas de Integridad.

Se realizaron pruebas de integridad antes y después de la filtración a los filtros de aire y de solución (llenado). utilizando el punto de burbuja y los resultados fueron los siguientes:

TIPO DE FILTRO	ANTES DEL LLENADO	DESPUES DEL LLENADO	ESPECIFICACION
ABINFZ8P	50.06 Lbs.	50.55 Lbs.	45.0 Lbs.mín.
SLK7001NFP	13.68 Lbs.	15.74 Lbs.	12.0 Lbs.mín.

- Biocarga de materia prima.

TIPO DE MATERIA PRIMA	BACTERIAS	HONGOS	ESPECIFICACION
Dextrosa	0	0	50 UFC/ML
Agua	0	0	50 UFC/ML
Solución	0	0	0 UFC/ML

Incubación de Frascos.

Se incubaron los 500 frascos a una temperatura de 35°C durante 14 días y los resultados fueron negativos.

La especificación es que no presenten desarrollo microbiano durante los 14 días a 35°C.

- Prueba de Esterilidad.

Producto - Dextrosa al 10%

Número de muestras - 20

Método - Por membrana

Medios de cultivo- Tioglicolato y soya caseína. Ambos medios dieron estéril a 35°C por 3 días.

- Prueba de promoción de crecimiento.

Cándida albicans ATCC 10231

Staphylococcus aureus ATCC 6538

Bacillus subtilis ATCC 6633

Los tres microorganismos dieron resultados positivos.

- Monitoreo microbiológico ambiental y muestreo con isopo
las superficies.

	Bacterias	Hongos	Especificaciones
Ambiente	0	0	No más de 2 UFC/placa
Máquina	0	0	No más de 2 UFC/placa
Pisos	0	0	No más de 5 UFC/placa
Paredes	0	0	No más de 5 UFC/placa

Conclusiones.

El proceso de filtración aséptico queda validado ya que se cumplieron con los criterios de aceptación, comprobándose que la filtración es 100% efectiva.

12. Calificación del Equipo Generador de Vapor Limpio.
(Finn-Aqua).

1. Objetivo.

Demostrar que el sistema generador de vapor limpio produce vapor estéril, libre de pirógenos y fisicoquímicamente aceptable, de acuerdo a las especificaciones establecidas para agua grado inyectable, siguiendo los parámetros actuales de operación.

2. Equipo y Materiales.

Equipo.

- Generador de vapor limpio Finn-Aqua mod. 500111, capacidad de 550 Kg/hora.
- Caldera Cleaver Brooks mod. CB600. 125 capacidad 100 HP.
- Potenciómetro Sargent Welch mod. 1P capacidad 0 a 14.
- Medidor de conductividad marca Myron Mod. EP Meter capacidad 5000 Lts. microsiemens/cm.

Materiales.

- Soluciones reactivo.
- Material de vidrio de laboratorio.

3. Métodos.

Procedimientos que aplican.

- Operación del generador de vapor limpio Finn-Aqua.
- Esterilización de filtros y líneas de llenado de soluciones con vapor limpio.
- Preparación de reactivos.
- Análisis fisicoquímicos.
- Prueba cuantitativa de endotoxinas.
- Análisis microbiológico de materia prima y agua.

4. Metodología experimental.

Tomar muestras de:

- a) Tanque de almacenamiento de agua desmineralizada de alimentación al Finn-Aqua.
- b) Válvula de salida de agua desmineralizada de alimentación al Finn-Aqua.
- c) Condensados de vapor de salida del Finn-Aqua.
- d) Válvula de alimentación de vapor a la línea de llenado de cada máquina.

- La calificación del sistema generador de vapor limpio se llevará a cabo, durante tres días consecutivos en que corresponda esterilización de máquinas o líneas de llenado.

PARA ANALISIS FISICOQUIMICOS.

Tomar 250 ml. de muestra para los puntos a, b, c y d en un matraz erlenmeyer previamente lavado y enjuagado con agua de ósmosis inversa.

Dejar drenar durante 2 minutos antes de tomar cada muestra.

PARA ANALISIS BACTERIOLOGICO.

Tomar 60 ml. de muestra para los puntos a, b, c y d en un tubo de ensayo previamente despirogenizado.

Dejar drenar durante 2 minutos antes de tomar cada muestra. Para el punto d, tomar la muestra al inicio y final de la primera y segunda fase de esterilización.

Las muestras para análisis físicoquímicos y bacteriológicos serán tomadas cada 2 horas, durante el tiempo de operación del generador de vapor limpio Finn-Aqua (aproximadamente 8 horas durante 3 días).

5. Criterios de aceptación.

El sistema generador de vapor limpio quedará validado si:

- El promedio de los resultados cumple con las especificaciones establecidas para agua grado inyectable.
- En caso de que el promedio de los resultados no cumplan con las especificaciones, se llevará a cabo una inspección a fondo del sistema; se corregirá la situación y se repetirá el muestreo en él, o los puntos en donde se haya presentado el problema.

6. Resultados.

- Ver hoja de resultados a continuación:

PROTOCOLO DE CALIFICACION DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO
 RESULTADOS ANALITICOS DE: TANQUE COLECTOR DE AGUA DESMINERALIZADA
 DE ALIMENTACION AL FINN-AQUA. RESULTADOS PROMEDIOS DE LOS 3 DIAS

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	Líquido claro, incoloro e inodoro	Cumple
P.H.	5.0 - 7.0	5.5
SOLIDOS TOTALES	No más de 10 p.p.m.	1.1 p.p.m.
SILICE	No más de 3 p.p.m.	Cumple
METALES PESADOS	No más obscuro que el blanco	Cumple
SULFATOS	No turbidez	Cumple
CLORUROS	No opalescencia	Cumple
FIERRO	No más de 2 p.p.m.	Cumple
CALCIO	No turbidez	Cumple
CO ²	La mezcla debe permanecer clara.	Cumple
AMONIACO	No más de 0.3 p.p.m.	Cumple
SUBSTANCIAS OXIDABLES	El color rosa no debe desaparecer completamente	Cumple
ENDOTOXINAS	Para información	0.605 EU/ML
MESOLIFICOS AEROBICOS	No más de 50 UFC/ML	31 UFC/ML
HONGOS	-	0 UFC/ML.

PROTOCOLO DE CALIFICACION DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO
 RESULTADOS ANALITICOS DE: AGUA DESMINERALIZADA
 DE ALIMENTACION AL FINN-AQUA. RESULTADOS PROMEDIOS DE LOS 3 DIAS

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	Líquido claro, incoloro e inodoro.	Cumple
P.H.	5.0 - 7.0	5.6
SOLIDOS TOTALES	No más de 10 p.p.m.	1 p.p.m.
SILICE	No más de 3 p.p.m.	Cumple
METALES PESADOS	No más obscuro que el blanco	Cumple
SULFATOS	No turbidez	Cumple
CLORUROS	No opalescencia	Cumple
FIERRO	No más de 2 p.p.m.	Cumple
CALCIO	No turbidez	Cumple
CO ₂	La mezcla debe permanecer clara.	Cumple
AMONIACO	No más de 0.3 p.p.m.	Cumple
SUBSTANCIAS OXIDABLES	El color rosa no debe desaparecer completamente	Cumple
ENDOTOXINAS	Para información	0.310 UE/ML
MESOFILICOS AEROBICOS	No más de 50 UFC/ML	28 UFC/ML.
HONGOS	-	0 UFC/ML

PROCOLO DE CALIFICACION DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO
 RESULTADOS ANALITICOS DE: CONDENSADOR DE VAPOR DE SALIDA DEL -
 FINN-AQUA. RESULTADOS PROMEDIOS DE LOS 3 DIAS.

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	Líquido claro, incoloro e inodoro	Cumple
P.H.	5.0 - 7.0	5.6
SOLIDOS TOTALES	No más de 10 p.p.m.	1.5 p.p.m.
SILICE	No más de 3 p.p.m.	Cumple
METALES PESADOS	No más obscuro que el blanco	Cumple
SULFATOS	No turbidez	Cumple
CLORUROS	No opalescencia	Cumple
FIERRO	No más de 2 p.p.m.	Cumple
CALCIO	No turbidez	Cumple
CO ²	La mezcla debe permanecer clara.	Cumple
AMONIACO	No más de 0.3 p.p.m.	Cumple
SUBSTANCIAS OXIDABLES	El color rosa no debe desaparecer completamente	Cumple
ENDOTOXINAS	No más de 0.25 EU/ML	0.019 EU/ML
MESOFILICOS AEROBICOS	No más de .50 UFC/ML	0 UFC/ML
HONGOS	-	0 UFC/ML

PROTOCOLO DE CALIFICACION DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO
 RESULTADOS ANALITICOS DE: CONDENSADOS DE VAPOR DURANTE LA ESTE-
 RILIZACION DE LA LINEA DE LLENADO: 1a. y 2a. FASE DE LOS 3 DIAS

DETERMINACIONES	ESPECIFICACIONES	RESULTADOS
ASPECTO	Líquido claro, incoloro e inodoro	Cumple
P.H.	5.0 - 7.0	5.5
SOLIDOS TOTALES	No más de 10 p.p.m.	1.2 p.p.m.
SILICE	No más de 3 p.p.m.	Cumple
METALES PESADOS	No más obscuro que el blanco	Cumple
SULFATOS	No turbidez	Cumple
CLORUROS	No opalescencia	Cumple
FIERRO	No más de 2 p.p.m.	Cumple
CALCIO	No turbidez	Cumple
CO ²	La mezcla debe permanecer clara.	Cumple
AMONIACO	No más de 0.3 p.p.m.	Cumple
SUBSTANCIAS OXIDABLES	El color rosa no debe desaparecer.	Cumple
ENDOTOXINAS	No más de 0.25 EU/ML	0.021 EU/ML
MESOFILICOS AEROBICOS	No más de .50 UFC/ML	0.00 UFC/ML
HONGOS	-	0.00

Condiciones de Operación del Equipo Generador de Vapor Limpio (Finn-Aqua).

- 1.- Presión de entrada de agua desmineralizada 7.5 Kg/cm².
- 2.- Flujo de agua desmineralizada 4 litros/min.
- 3.- Presión de vapor de entrada 6.0 Kg/cm².
- 4.- Presión de vapor de salida 5.0 Kg/cm².

Conclusiones del protocolo de calificación del sistema generador de vapor limpio.

- 1.- El sistema de vapor produce consistentemente un vapor que cumple con las especificaciones para agua grado inyectable y queda calificado.

13. Calificación Microbiológica de Areas.

1. Objetivo.

Demostrar que las áreas de la planta tipo I clase 100, cumplen con las especificaciones de la tabla de clasificaciones de áreas.

Anexos: a) Tabla de clasificación de áreas

b) Plano de las áreas

c) Registro de datos

d) Codificación de cajas petri de acuerdo a los puntos de muestreo.

2. Equipo y Materiales.

Equipo:

- Autoclave de vapor marca Amsco
- Aparato cuenta colonias Quebec Mod. 3325
- Cuarto incubador
- Potenciómetro Sargent Welch
- Balanza Granataria Mettler

Materiales:

- Matraces Erlenmeyer de 500 Ml, 2 litros y 3 litros.
- Agua grado inyectable
- Medio de cultivo agar sabouraud y agar soya triptica-seína.
- Mechero
- Tela de asbesto
- Guantes de asbesto
- Espátula

- Bolsas de plástico
- Gasa
- Algodón
- Tijeras
- Papel estrasa
- Cinta masking testigo

3. Metodología Experimental.

La calificación microbiológica de áreas incluye dos formas de muestreo: Muestreo Microbiológico A y Muestreo - Microbiológico B.

- Muestreo Microbiológico A: Exposición de placas

Una placa de exposición de cada medio de cultivo por punto de muestreo.

Un muestreo para cada turno

Tres días de muestreo

Se utilizarán placas con los siguientes medios de cultivo:

- Agar Sabouraud
- Agar Soya Trypticaseína

Preparar tres litros de medio de cultivo agar sabouraud y 3 de agar soya tripticaseína por día de muestreo y esterilizarlo.

Llenar las cajas de petri con cada medio de cultivo e - identificarlas con su código correspondiente anexo D.

Sanitizar las cajas de petri con alcohol isopropílico al 70 %.

Colocar las cajas de acuerdo al anexo D en las siguientes áreas:

- Campanas de flujo laminar de control de calidad, punto a, b y c.

- Zonas de llenado boquillas puntos a, b, c y d.

Transcurridos los quince minutos de exposición, tapar cada caja con su tapa correspondiente y llevarla al cuarto de incubación.

Incubar las cajas:

35°C Medio Agar Soya Trypticaseína por 72 horas.

20°C Medio Agar Sabouraud por 72 horas.

Observar las cajas al término de las 72 horas y reportar resultados en los formatos correspondientes.

- Muestreo microbiológico B. Isopeo de superficies.

- Un muestreo de superficie por cada punto seleccionado.

- Tres días de muestreo.

Preparar 800 ml. de agar soya tripticaseína y 800 ml. de agar sabouraud por cada día de muestreo y esterilizarlo.

Llenar las cajas de petri con cada medio de cultivo e identificar las cajas con el código correspondiente anexo D.

Sanitizar las cajas con alcohol isopropílico al 70%.

Tomar muestra con isopo de acuerdo (anexo D) las siguientes áreas:

- Campana de flujo laminar en sus puntos 1,2,3,4 y 5.

- Zona de llenado boquillas punto A, e inocular las cajas con el medio de cultivo de los dos medios.

- Incubar las cajas de petri a:

35°C Medio Agar Soya Trypticaseína por 72 horas.

20°C Medio Agar Sabouraud por 72 horas.

Observar las cajas al término de 72 horas y anotarlos en el formato correspondiente.

Resultados.

Se anotarán en la hoja de registro correspondiente anexo C.

Manejo de Datos.

Hacer cálculos estadísticos con los datos obtenidos.

- Valor promedio \bar{X}
- Rangos
- Desviación Estándar
- Capacidad del proceso
- Obtener límites de alerta

Analizar resultados e identificar:

- Area o puntos más contaminados
- Area o puntos menos contaminados
- Turnos con datos extremos

Criterios de Aceptación.

Las diferentes áreas o zonas quedarán aprobadas (calificadas), si cumplen las especificaciones del anexo A. En caso de los puntos que estén fuera de límite, se deberán realizar sanitizaciones y repetir el muestreo.

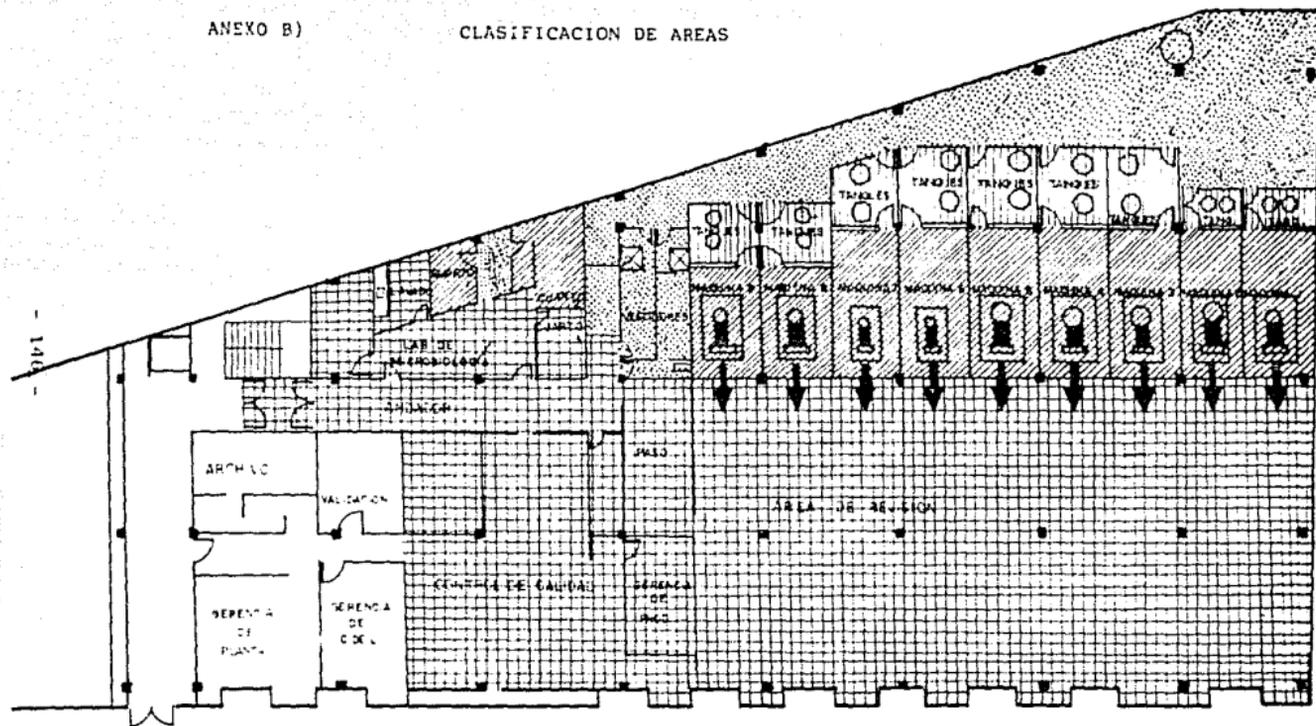
CLASIFICACION DE AREAS

ANEXO A...

TIPO I	ZONAS	PART.	100 0.5 M/pie ³
CLASE 100	a) Campana flujo laminar control de calidad		
	b) Zonas de llenado Boquilla	MICRO	No más 5 UFC/30' exp. No más 5 UFC/20 cm ²
TIPO II		PART.	1000 0.5 M/pie ³
CLASE 1000		MICRO	No más de 5 UFC/30' No más de 5 UFC/20 cm ²
CUARTOS ASEPTICOS (Blanca A)	a) Cuartos de llenado de producción		
	b) Area estéril de Control de calidad	TEMP.	19 - 25°C
TIPO III		PART.	No 10 000 0.5 M/pie ³
(Blanca B) Cuartos limpios CLASE 10 000	a) Cuarto de Preparación		
		MICRO	No más 10 UFC/30' exp. No más 10 UFC/20 cm ²
TIPO IV	a) Pasillos	PART.	50 000 0.5/pie ³
GRIS CLASE 50 000	b) Trampa de paso c) Vestidores	MICRO	No más de 50 UFC/30' exp. No más de 50 UFC/20 cm ² Propuesta Actual sin límites
TIPO V	a) Líneas de Inspección y etiquetado.		100 000 0.5 M/pie ³
NEGRA CLASE 100 000	b) Laboratorios c) Pasillos externos. d) Alimentación de Plástico.	MICRO	Sólo para información

ANEXO B)

CLASIFICACION DE AREAS



- I
- II
- III
- IV

D E S C R I P C I O N

ANEXO C...

CODIFICACION DE CAJAS DE ACUERDO AL PUNTO DE MUESTREO.

EL ORDEN DE IDENTIFICACION DE LAS CAJAS SERA EL SIGUIENTE:

La codificación consta de los siguientes caracteres:

1.- Día en que se realiza la calificación.

Lunes	L	Jueves	J
Martes	M	Viernes	V
Miércoles	M		

2.- Turno en que se muestrea:

Primero	1o.
Segundo	2o.
Tercero	3o.

3.- Medio de cultivo utilizado.

Agar Soya Trpticaselna	T
Agar Sabouraund	S

4.- Zona de muestreo:

AREA TIPO I, CLASE 100:

Campana de flujo laminar en control de calidad C1
C2

Zona de llenado en máquinas: Q2, Q3, Q5, Q7, Q8.

D E S C R I P C I O N

AREA TIPO II, CLASE 1000:

Cuartos de llenado de producción CI

Area Aséptica de Control de Calidad AC

AREA TIPO III, CLASE 10,000:

Cuartos de preparación CP

AREA TIPO IV, CLASE 50,000

Pasillos de Area aséptica PA

Trampa de paso TP

Vestidor del Area aséptica VA

Vestidor de Control de Calidad VC

AREA TIPO V, CLASE 100,000

Líneas de Inspección y etiquetado L

Laboratorios:

- Microbiología:

1 Cuarto de preparación de

Medios de Cultivo MCI

D E S C R I P C I O N

2 Cuarto de lavado de material	MC2
3 Dirección General	MC3
4 Análisis Bacteriológicos	MC4
- Fisicoquímicos	FQ
- Equipos	E
- Cuarto para pruebas de Limulus	L.A.L.
- Equipo Analítico	EA
Pasillos Externos	PE
Alimentación de Plástico	PL

5.- Identificación en el punto de muestreo:

PARA MUESTREO MICROBIOLÓGICO A:

(Exposición de placas)

AREA TIPO I, CLASE 100 :

- CAMPANAS DE FLUJO LAMINAR DE CONTROL DE CALIDAD.

Punto A: Lado izquierdo de la campana.

Punto B: Al centro de la campana.

Punto C: Lado derecho de la campana.

D E S C R I P C I O N

Ver esquema No.27.

- ZONAS DE LLENADO BOQUILLAS:

Para las máquinas 3, 4, 5, 7 y 8:

Punto A: Asiento de la torre de llenado.

Punto B: Sobre la platina del molde.

Punto C: Sobre la placa de soporte de los micro-switch del lado izquierdo de la máquina, viéndola de frente.

Punto D: Sobre la placa de soporte de los micro-switch del lado derecho de la máquina, viéndola de frente.

Para la máquina 2:

Punto A: Junto a la torre de llenado.

Punto B: Sobre los tornillos de soporte de las pinzas de agarre.

Punto C: Sobre la placa de soporte de los micro-switch de el lado izquierdo de la máquina, viéndola de frente.

Punto D: Sobre la placa de soporte de los micro-switch del lado derecho de la máquina, viéndola de frente.

Ver Figura No. 28.

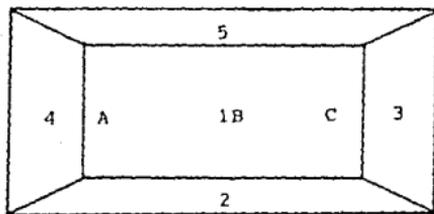
CALIFICACION MICROBIOLOGICA DE AREAS

Identificación del punto de muestreo en las campanas de flujo laminar.

FIGURA No. 27

PARA EXPOSICION DE PLACAS.

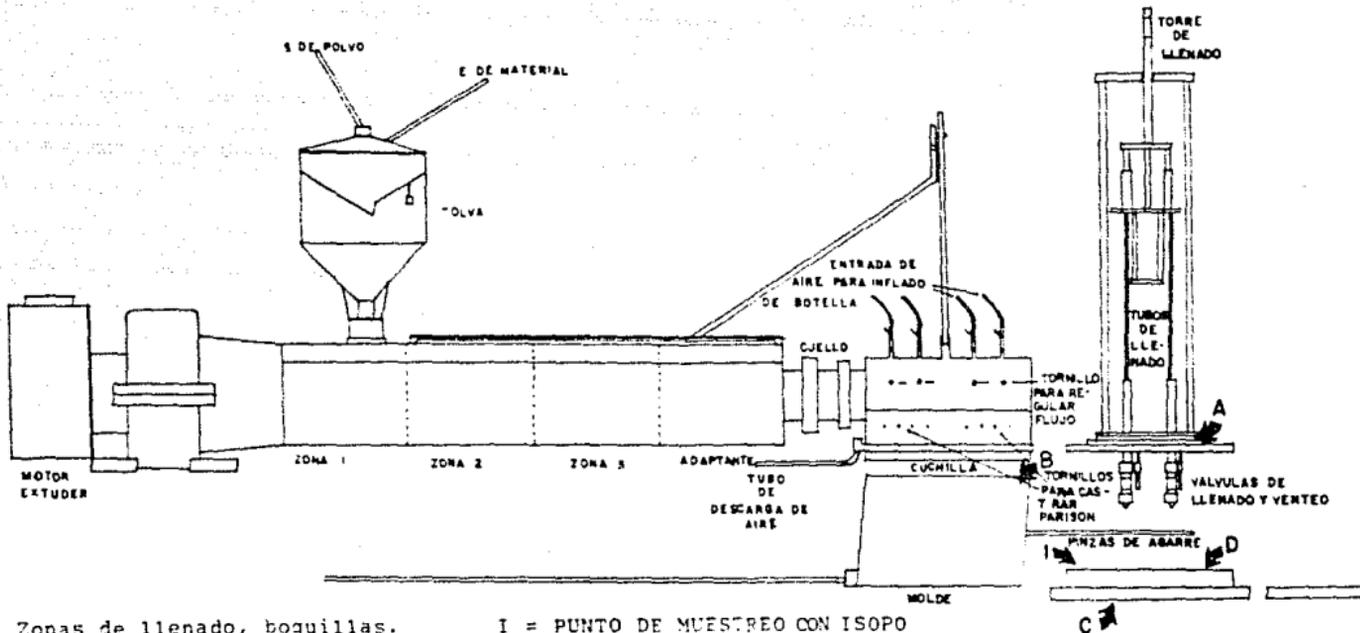
- A).- LADO IZQUIERDO DE LA CAMPANA
- B).- AL CENTRO DE LA CAMPANA
- C).- LADO DERECHO DE LA CAMPANA



PARA MUESTREO CON ISOPO.

- 1.- A 2 cm. del filtro hepa, al frente.
- 2.- Cara superior de la campana.
- 3.- Cara lateral derecha.
- 4.- Cara interior, zona de trabajo.
- 5.- Cara lateral izquierda.

FIGURA No. 28



Zonas de llenado, boquillas.

I = PUNTO DE MUESTREO CON ISOPO

Punto A: Asiento de la torre de llenado.

Punto B: Sobre la platina del molde.

Punto C: Sobre la placa de soporte de los micro switch, lado izquierdo de la máquina.

Punto D: Sobre la placa de soporte de los micro switch, lado derecho de la máquina.

D E S C R I P C I O N

AREA TIPO II, CLASE 1,000 :

- CUARTOS DE LLENADO DE PRODUCCION.

4 puntos de muestreo:

Entrando por el área aséptica

Punto 1: Lado derecho, al frente del cuarto.

Punto 2: Lado izquierdo, al frente del cuarto.

Punto 3: Lado derecho, al fondo del cuarto.

Punto 4: Lado izquierdo, al fondo del cuarto.

- AREA ASEPTICA DE CONTROL DE CALIDAD.

4 puntos de muestreo:

Situándose frente a la cámara.

Campana I:

Punto 1: Lado izquierdo, al frente.

Punto 2: Lado izquierdo, atrás.

Punto 3: Lado derecho, al frente.

Punto 4: Lado derecho, atrás.

Campana II:

Punto 1: Lado derecho, al frente.

Punto 2: Lado izquierdo, al frente.

Punto 3: Lado izquierdo, atrás.

Punto 4: Lado derecho, atrás.

Figura No.29.

D E S C R I P C I O N

AREA TIPO III, CLASE 10,000:

- CUARTOS DE PREPARACION.

4 Puntos de muestreo:

Entrando al cuarto por el área aséptica:

Punto 1: Frente al tanque izquierdo, lado del pasillo.

Punto 2: Frente al tanque derecho, del lado del cuarto de llenado.

Punto 3: En medio de los tanques.

Punto 4: Enfrente de los tanques, en la parte central-del cuarto.

Ver figura No. 29.

AREA TIPO IV, CLASE 50,000:

- PASILLO AREA SEPTICA.

7 Puntos de muestreo.

Situándose a la entrada de la área aséptica.

Punto 1: En el primer pilar.

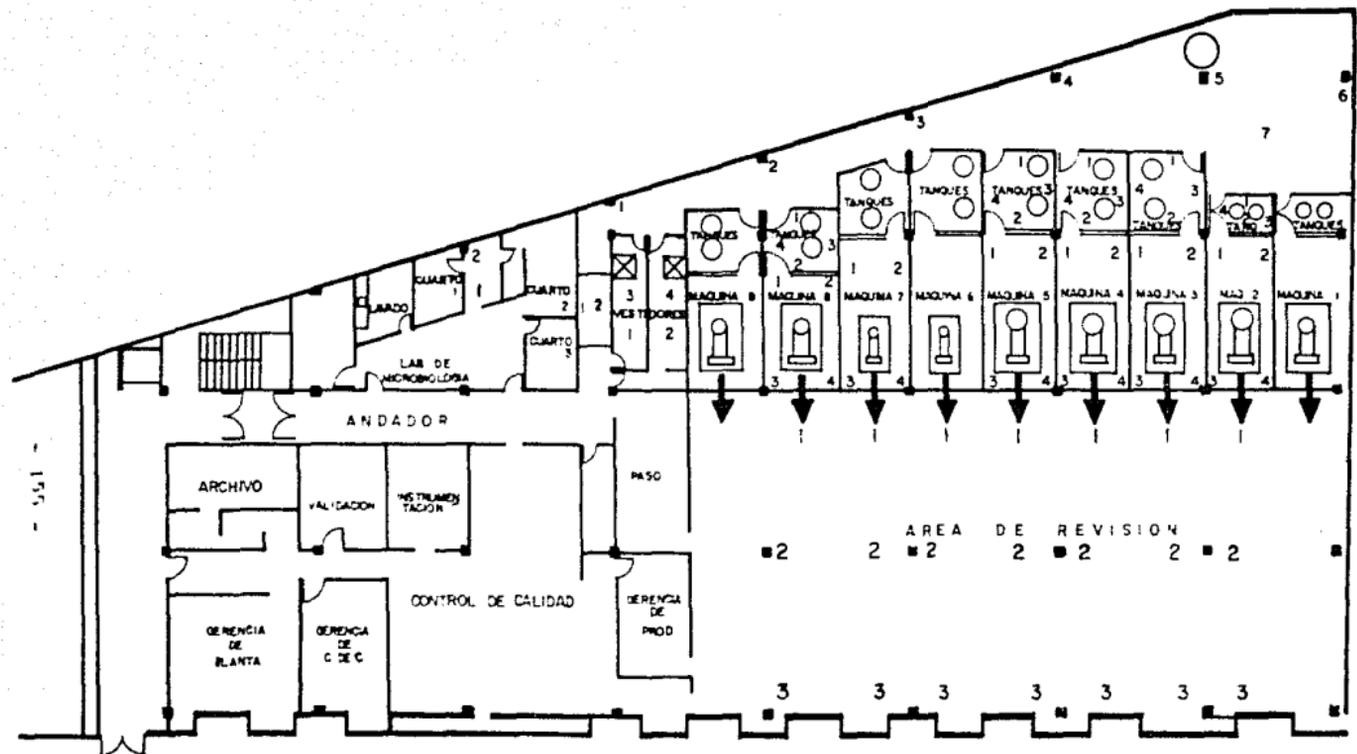
Punto 2: En el segundo pilar.

Punto 3: En el tercer pilar.

Punto 4: En el cuarto pilar.

Punto 5: En el quinto pilar.

Punto 6: Frente a Lactatos.



PLANO DEL AREA ASEPTICA

FIGURA No 29

D E S C R I P C I O N

- TRAMPA DE PASO.

2 puntos de muestreo.

Entrando por el área aséptica.

Punto 1 : Lado derecho, parte central.

Punto 2 : Lado izquierdo, parte central.

- VESTIDOR DEL AREA DE ASEPTICA.

4 puntos de muestreo.

Entrando por el área aséptica.

Punto 1: Lado derecho, al centro del 1er. cuarto.

Punto 2: Lado izquierdo, al centro del 1er. cuarto.

Punto 3: Lado derecho, al centro del 2do. cuarto.

Punto 4: Lado izquierdo, al centro del 2do. cuarto.

- VESTIDOR DE CONTROL DE CALIDAD.

2 puntos de muestreo.

Situándose a la entrada.

Punto 1: Al centro del primer cuarto.

Punto 2: Al centro del segundo cuarto.

Ver figura No. 29

AREA TIPO V, CLASE 100,000

- LINEAS DE INSPECCION Y ETIQUETADO.

3 puntos de muestreo por cada línea de inspección.

Punto 1: A 1.5 metros de la salida de los frascos.

DESCRIPCION

Punto 2: Junto a la entrada del túnel.

Punto 3: Junto a la pared.

- LABORATORIOS.

Microbiología.

1 Cuarto de preparación de medios de cultivo.

2 Puntos de muestreo.

Punto A: Al centro del cuarto, junto a la mesa de preparación.

Punto B: Junto a la campana de extracción.

2 Cuarto de lavado de material.

2 Punto de muestreo.

Punto A: Al centro del cuarto, junto a la mesa del material limpio.

Punto B: Al centro del cuarto, cerca de la pared.

3 Dirección general.

2 Puntos de muestreo.

Punto A: Frente al escritorio.

Punto B: Abajo de la trampa de paso de muestras.

4 Análisis Bacteriológicos.

2 Puntos de muestreo.

Punto A: Junto a la campana.

Punto B: Frente a la campana, cerca de la división al pasillo.

D E S C R I P C I O N

Físicoquímicos:

2 Puntos de muestreo.

Punto A: Al centro del laboratorio, frente a la puerta de entrada que da al pasillo.

Punto B: Al centro, en medio de las dos mesas de trabajo.

Equipos.

2 puntos de muestreo.

Punto A: Al centro del laboratorio, frente al anaquel de muestras.

Punto B: En medio de las bases donde se realizan las - pruebas funcionales.

L.A.L.

2 Puntos de muestreo.

Punto A: Al centro del cuarto, frente al impresor.

Punto B: Al centro del cuarto, frente al refrigerador.

Equipo Analítico.

2 puntos de muestreo.

Punto A: Al centro del cuarto, frente al potenciómetro.

Punto B: Frente al analizador de Sodio y Potasio.

PASILLOS EXTERNOS.

Cuatro puntos de muestreo.

Punto 1: Junto a la primera puerta de entrada a líneas, (junto al pilar).

Punto 2: Junto al pilar en el que se encuentra el extinguidor.

Punto 3: Junto al pilar de la rejilla.

Punto 4: Junto a la primera puerta de salida.

D E S C R I P C I O N

- ALIMENTACION DE PLASTICO.

2 puntos de muestreo.

Punto A: Junto a la caja, en el punto más cercano a la pared.

Punto B: Junto a la caja, en el punto más alejado de la pared.

- MUESTREO MICROBIOLOGICO B:

Muestreo con isopo.

AREA TIPO I CLASE 100.

CAMPANAS DE FLUJO LAMINAR:

5 puntos de muestreo.

Punto 1: Al frente, a 2 cm. del filtro hepa.

Punto 2: Cara superior de la campana.

Punto 3: Cara lateral derecha.

Punto 4: Cara inferior, zona de trabajo.

Punto 5: Cara lateral izquierda.

ZONA DE LLENADO, BOQUILLAS.

Un solo punto de muestreo: I = Muestra con isopo.

En la charola de la máquina, abarcando un área de 10cm^2 .

Ver figura No. 29

Calificación Microbiológica de Areas.

Area tipo I clase 100

(zona de llenado)

Exposición de placas

Puntos de muestreo:

- punto B - punto más crítico
- punto A - punto crítico
- punto C y D - puntos de menor riesgo.

Resultados.- Exposición de cajas con medio de cultivo en
área de llenado. (boquillas)

MAQUINA No. 2.

- valor máximo : 3 colonias en punto C
- 40 valores se encuentran en cero
- 5 valores son 1 UFC
- 2 valores son 2 UFC
- 1 solo valor es de 3 UFC

Tenemos un margen de protección extra de :

- 2.8
- $x=0.25$
- desviación estándar= 0.6444
- rango = 3
- límite de alerta 3.5

PUNTO A

10 valores se encuentran en 0

- 1 valor de 1 UFC

- 1 valor de 2 UFC
- margen de protección estadístico extra = 3.54. colonias
- límite de alerta 3.2
- desviación estándar = 0.4030
- rango = 2

PUNTO B

- 10 valores de cero
- 1 valor de un UFC
- 1 valor de 2 UFC
- margen de protección estadístico extra de 3.72
- límite de alerta = 3.07
- promedio = 0.25
- desviación estándar = 0.3224
- rango = 2

PUNTO C

- 10 valores dentro de cero
- 1 valor de 1 UFC
- 1 valor de 3 colonias, se presentó en el primer turno, es el valor más alto.
- tenemos un margen estadístico de protección de:
- 2.7
- promedio : 0.33
- desviación estándar = 0.6447
- rango = 3
- límite de alerta 3.6

PUNTO D

- 10 valores en cero
- 2 valores en 1 UFC
- promedio 0.1667
- rango 1
- desviación estándar = 0.2418
- límite de alerta = 2.876

MAQUINA 3

- valor máximo 51, se eliminó.
- valor máximo 5 UFC
- 36 valores en cero
- 4 valores en 1 UFC
- 3 valores de 2 UFC
- 1 valor de 4 UFC
- 1 valor de 5 UFC
- promedio = 0.2639
- desviación estándar = 0.8310
- rango = 5
- margen de seguridad = 2.2431
- límite de alerta = 3.87

PUNTO A

- 14 valores se encuentran en 0
- 3 valores de 1 UFC
- 1 valor de 5 UFC
- margen estadístico de protección de 2.83
- rango = 5
- desviación estándar = 0.5736
- promedio 0.444
- límite de alerta = 3.58

PUNTO B

- 17 valores 0
- 1 valor de 2 UFC
- promedio 0.111
- desviación estándar 0.20
- rango = 2
- margen de seguridad 4.26
- límite de alerta = 2.86

PUNTO C

- valor máximo 51 se eliminó
- 16 valores en 0
- 1 valor de 1 UFC

- 1 valor de 4 UFC
- rango = 4
- promedio = 0.2778
- desviación estándar = 0.5215
- margen de seguridad = 3.15
- límite de alerta 3.4211

PUNTO D

- 16 valores 0 UFC
- 2 valores 2 UFC
- rango = 2
- promedio 0.2222
- desviación estándar 0.4172
- límite de alerta 3.23

MAQUINA No. 5

- valor máximo de 2 UFC
- 60 valores en cero
- 2 valores de 1 UFC
- 2 valores de 2 UFC
- promedio 0.0938
- desviación estándar 0.3289
- rango = 2

PUNTO A

- todos los valores en cero
- todo está dentro de control
- margen de seguridad 5
- límite de alerta 2.5

PUNTO B

- 15 valores 0 UFC
- 1 valor 2 UFC
- rango = 2
- promedio 0.1250
- desviación estándar 0.2364
- margen estadístico de protección 4.16
- límite de alerta 2.91

PUNTO C

- 12 valores 0
- 1 valor de 1 UFC

- 1 valor de 2 UFC
- rango = 2
- promedio 0.2143
- desviación estándar 0.4092
- margen de seguridad 3.55
- límite de alerta 3.2

PUNTO D

- 13 valores 0
- 1 valor de 1 UFC
- rango = 1
- promedio 0.0714
- desviación estándar = 0.1364
- margen de seguridad = 4.5
- límite de alerta = 2.73

MAQUINA 7

- 31 valores en cero
- 1 valor 1 UFC
- rango = 1
- promedio 0.0313
- desviación estándar = 0.0916
- margen de seguridad = 4.694
- límite de alerta 2.65

PUNTO A

- todos los valores 0
- todo está dentro de control
- margen de seguridad = 5
- límite de alerta 2.5

PUNTO B

- todos los valores 0
- todo dentro de control
- margen de seguridad 5
- límite de alerta 2.5

PUNTO C

- 7 valores 0
- valor de 1 UFC

- rango = 1
- promedio = .1250
- desviación estándar 0.2533
- margen de seguridad = 4.1151
- límite de alerta = 2.94

PUNTO D

- todos los valores 0
- todo bajo control
- margen de seguridad 5
- límite de alerta 2.5

MAQUINA B

- 15 valor máximo 15 UFC, se eliminó.
- 61 valores 0
- 6 valores en 1 UFC
- 3 valores en 2 UFC
- 2 valores en 4 UFC
- rango= 4
- promedio 0.2778
- desviación estándar 0.6831
- margen de seguridad 2.67
- límite de alerta 1.16

PUNTO A

- 16 valores en 0
- 2 valores en 1 UFC
- rango = 1
- promedio = 0.1111
- desviación estándar 0.2086
- margen de seguridad 4.2631
- límite de alerta 2.86

PUNTO B

- 15 valores 0 UFC
- 1 valor en 1
- 1 valor en 2
- 1 valor en 4
- rango= 4
- promedio 0.3889

- desviación estándar 0.6779
- margen de seguridad 2.57
- límite de alerta 1.21

PUNTO C

- 17 valores 0 UFC
- 1 valor en 1
- rango = 1
- promedio = 0.0556
- desviación estándar 0.1043
- margen de seguridad 4.6316
- límite de alerta = 2.6842

PUNTO D

- valor de 15 fué eliminado
- 12 valores en 0
- 2 valores en 1
- 2 valores en 2
- 1 valor en 4
- margen de seguridad 2.19
- límite de alerta 3.9

AGAR SOYA TRIPTICASEINA

Exposición General.

- valor máximo 5 UFC
- valor mínimo 0
- total de valores 142
- 110 valores en 0
- 18 valores en 1
- 10 valores en 2
- 1 valor en 3
- 2 valores en 4
- 1 valor en 5
- margen de seguridad 2.77
- límite de alerta 3.61

AGAR SABOURAUD

Exposición general.

- valor máximo 4 UFC
- valor mínimo en 0
- total de valores 142
- 141 valores en 0
- 1 valor en 4
- margen de seguridad 4.82
- límite de alerta 2.58

CONCLUSIONES:

1. Muestreo microbiológico A: Exposición de placas a má - quinas llenadoras. Las áreas tipo I clase 100 de las má - quinas 2,3,5,7 y 8 cumplen con la especificación de la tabla de clasificación de áreas, ya que:

$$5 \text{ UFC}/30 \text{ min.}/63.61 \text{ cm}^2 = 0.0026 \text{ UFC}/\text{min.}/\text{cm}^2.$$

63.61 cm² = Area de las cajas petri.

Siendo el límite 0.0026 UFC/min/cm², equivalente a 5 UFC/Placa/30 min. de exposición.

Campana 1.- Cumple con las especificaciones de la clasificación de áreas de muestreo con isopo. En el muestreo microbiológico por exposición; no cumple las especificaciones de hongos, pero sí los cumple respecto a bacterias.

Campana 2.- Cumple con las especificaciones de clasificación de áreas en cuanto a hongos y bacterias.

En el muestreo por exposición no cumple las especificaciones en ninguno de los casos.

Acciones derivadas del protocolo.

- 1.- Realizar patrones de flujo de aire.
- 2.- Hacer prueba de integridad a los filtros.
- 3.- Estudiar el patrón de flujo con tetracloruro de titanio.
- 4.- Reentrenar al personal.

5.- Exponer placas en la salida del aire.

NOTA: El procedimiento a seguir para la clasificación de las áreas tipo 2 clase 1,000, tipo 3 clase 10,000, tipo 4 clase 50,000 y tipo 5 clase 100,000, es el mismo utilizado para el tipo 1 clase 100, el propósito de este protocolo era mostrar un ejemplo del procedimiento a seguir para la clasificación de áreas.

14. Validación de Pruebas de Integridad.

1. Objetivos.

- a) Demostrar que en el proceso de pruebas de integridad con el equipo Integri-Test, son confiables y reproducibles.
- b) Demostrar que el equipo probador es capaz de distinguir entre filtros íntegros y no íntegros.
- c) Demostrar que el equipo probador es capaz de distinguir una membrana de 0.45 micras de una de 0.22 micras.

2. Equipo y Materiales.

Equipo.

- Probador automatizado de filtros, marca Millipore modelo Integri-Test-E.
- 2 Manómetros calibrados escala de 0-14 kg/cm², escala de 0 a 100 libras.
- Tablero de programación modelo RCA marca Millipore
- Portafiltro de acero inoxidable marca PALL mod.SD-12
- Adaptador de acero inoxidable para filtros de 10"
- Manifold de aire comprimido.

Materiales.

- 3 filtros de 0.22 micras de tamaño de poro de 10" de long. tipo CBGL-051TP3 mca. Millipore.
- 1 filtro de 0.45 micras de tamaño de poro tipo CBHL-051 TP1 mca. Millipore.
- 1 Filtro de 0.22 micras de tamaño de poro tipo CBGL051TP3 mca. Millipore perforado y usado.

- 1 filtro de 0.22 micras de tamaño, de poro tipo CVGL-051 TP3 marca Millipore roto y usado.
- Manguera de polipropileno.
- Matraz Erlenmeyer de 500 ml.
- Agua grado inyectable.
- Aire comprimido.
- Aguja hipodérmica calibre 26.

3. Metodología.

Realizar la prueba de integridad (punto de burbujas) de acuerdo al procedimiento No.6, a cada filtro.

Hacer la prueba de integridad por triplicado a cada filtro seleccionado.

Determinación de filtros no íntegros.

Se desafiará la capacidad del equipo probador para detectar filtros no íntegros, de tres maneras: Usando un filtro de 0.45 micras íntegro con los parámetros para un filtro de 0.22 micras. Un filtro de 0.22 micras con picadura y un filtro de 0.22 micras con rotura grande.

Un filtro hidrofílico de 0.45 micras se probará como si fuera de 0.22 micras, para verificar si el probador puede diferenciar los tamaños de poros del filtro.

Un filtro hidrofílico de 0.22 micras se perforará en un pliegue del filtro con aguja hipodérmica de calibre 26.

A un filtro hidrofílico de 0.22 micras se le provocará una rotura de 5 cm. de long. con un cuchillo, a través de sus pliegues.

Ver hojas de resultados siguientes.

PROTOCOLO DE VALIDACION DEL PROBADOR AUTOMATIZADO DE INTEGRIDAD DE FILTROS MILLIPORE, INTEGRITEST-E UTILIZANDO LA PRUEBA DEL PUNTO DE BURBUJA.

EQUIPO UTILIZADO:

No. SERIE 00178

No. CODIGO PRPM02Q

HOJA DE RESULTADOS No. 1

TIPO DE FILTRO	CARACTERISTICAS
1 CVGL-051-TP3	Nuevo
2 CVGL-051-TP3	Nuevo
3 CVGL-051-TP3	Nuevo
4 CVHL-051-TP1	Usado
5 CVGL-051-TP3	Perforado
6 CVGL-051-TP3	Roto

P. DE PRUEBA MANIFOLD	P. DE PRUEBA DEL MANOMETRO	MENSAJE DEL EQUIPO	RESULTADO PASA / NO PASA
1) 75 Lbs/pg ²	52.3 Lbs/pg ²	PASSED 52.21	PASA
2) 75 Lbs/pg ²	51.1 Lbs/pg ²	PASSED 51.17	PASA
3) 76 Lbs/pg ²	51.6 Lbs/pg ²	PASSED 51.67	PASA
4) Tratado como filtro de 0.45 micras:			
78 Lbs/pg ²	33.0 Lbs/pg ²	31.63 Lb BUBBLE P. 0.22 Lb PRESSURE D.	PASA
Tratado como filtro de 0.22 micras:			
77 Lbs/pg ²	44.0 Lbs/pg ²	FAILED LARGE LEAK	NO PASA
5) Antes de perforar:			
77 Lbs/pg ²	54.6 Lbs/pg ²	PASSED 54.30	PASA
Perforado:			
78 Lbs/pg ²	_____	FAILED LARGE LEAK	NO PASA
6) Antes de romper:			
77 Lbs/pg ²	50.50 Lbs/pg ²	PASSED 50.28	PASA
Roto:			
78 Lbs/pg ²	_____	FAILED LARGE LEAK	NO PASA

PROCOLO DE VALIDACION DEL PROBADOR AUTOMATIZADO DE INTEGRIDAD DE FILTROS MILLIPORE, INTCRITEST-E UTILIZANDO LA PRUEBA DEL PUNTO DE BURBUJA.

EQUIPO UTILIZADO:
No. SERIE 0102
No. CODIGO PRPM01Q

HOJA DE RESULTADOS No. 2

TIPO DE FILTRO	CARACTERISTICAS		
1 CVGL-051-TP3	Nuevo		
2 CVGL-051-TP3	Nuevo		
3 CVGL-051-TP3	Nuevo		
4 CVGL-051-TP1	Usado		
5 CVGL-051-TP3	Perforado		
6 CVGL-051-TP3	Roto		

P. DE PRUEBA MANIFOLD	P. DE PRUEBA DEL MANOMETRO	MENSAJE DEL EQUIPO	RESULTADO PASA/NO PASA
1) 75 Lbs/pg ²	52.5 Lbs/pg ²	PASSED 52.06	PASA
2) 76 Lbs/pg ²	53.0 Lbs/pg ²	PASSED 52.53	PASA
3) 78 Lbs/pg ²	53.0 Lbs/pg ²	PASSED 52.39	PASA
4) Tratado como filtro de 0.45 micras:			
77 Lbs/pg ²	32.5 Lbs/pg ²	31.37 Lb Bubble P. 0.17 Lb Pressure D.	PASA
Tratado como filtro de 0.22 micras:			
78 Lbs/pg ²	22.0 Lbs/pg ²	FAILED LARGE LEAK	NO PASA
5) Antes de perforar:			
REALIZADO EN EQUIPO # PRPM020		VER HOJA DE RESULTADOS # 1	
Perforado:			
75 Lbs/pg ²	20.0 Lbs/pg ²	FAILED LARGE LEAK	NO PASA
6) Antes de romper:			
REALIZADO EN EQUIPO # PRPM020		VER HOJA DE RESULTADOS # 1	
Roto:			
76 Lbs/pg ²	12.0 Lbs/pg ²	PRESURE NOT REACHED	NO PASA

4. Criterios de Aceptación.

- a) Todos los puntos de burbuja obtenidos deberán estar entre un $\pm 5\%$ del valor obtenido por el método manual.
- b) El equipo probador deberá detectar todos los filtros no íntegros.

NOTA: El método manual consistirá en la observación del tubo de salida mientras se incrementa la presión del sistema y registrando el valor de la presión, indicado por el manómetro y observando la columna de burbujas, que fluyen del tubo o manguera de salida.

Conclusiones.

El probador automatizado de integridad de filtros demostró que puede distinguir filtros íntegros de los no íntegros; se demostró que el equipo es capaz de distinguir una membrana de 0.45 micras de una de 0.22 micras.

Las muestras de integridad obtenidas, fueron confiables y reproducibles; por lo tanto queda validado el método de pruebas de integridad.

VI. DISCUSION DE PROBLEMAS.

Mantener las condiciones ambientales en una área aséptica bajo control, es una de las tareas más difíciles a las que nos enfrentamos, por ser tan variadas las fuentes de contaminantes.

Los microorganismos son muy pequeños para ser observados a simple vista; existen diferentes clases pero las bacterias, los hongos y los virus, son los más importantes para ser controlados en la producción de soluciones estériles.

De especial preocupación resultan dos tipos particulares de microorganismos: Las esporas y bacterias gram negativas.

- A) Esporas: Varios tipos de bacterias tienen la habilidad de producir una célula resistente que se llama spora. Estas esporas pueden permanecer vivas de manera inactiva por varios años, aun bajo condiciones de sequedad o expuestas al aire. Estas esporas son más difíciles de matar que las bacterias vegetativas normales. Por esta razón se deben diseñar procedimientos de sanitización y esterilización para matarlas. Si las esporas, el tipo más resistente de microorganismos mueren, podemos estar seguros que todos los otros microorganismos también habrán muerto.
- B) Bacterias gram negativas. Estas son bacterias muy comunes en el agua, así como en los tractos intestinales de humanos y animales.

Poseen unas sustancias llamadas endotoxinas; aún cuando estas bacterias murieran, ellas dejan una sustancia llamada "pirógeno" que puede, en el caso de que llegase a inyectarse suficiente cantidad de ellos en el torrente sanguíneo, producir una reacción febril, escalofríos, dolores de espalda, de piernas y malestar en general; pudiendo ser estos síntomas desde leves, hasta un posible choque anafiláctico, que podría producir la muerte del paciente. La esterilización puede solamente matar bacterias, de tal manera que no se produzcan. La esterilización no puede destruir los pirógenos que se hayan formado.

Los microorganismos pueden encontrarse casi en cualquier parte. Un gramo de suelo posee entre 10,000 a 10 millones de ellos, la misma cantidad de aguas negras probablemente contienen de cien millones a diez mil millones; el aire sucio contiene alrededor de 4,000 microbios por litro. Los seres humanos son los principales acarreadores de microorganismos en los cuartos asépticos, o sea donde se controlan otras fuentes de contaminación. Un centímetro cúbico de saliva puede acarrear aproximadamente cien millones de microorganismos; la secreción nasal puede tener aproximadamente cien mil por centímetro cúbico; por lo tanto, toser, estornudar, aun hablar en una área controlada ambientalmente, puede llevar microorganismos a nuestros productos. Afortunadamente la mayoría de los microorganismos que nosotros acarreamos no forman esporas.

Sin embargo, algunos de ellos originan pirógenos. Por tanto, el control de la contaminación es muy importante en las áreas asépticas.

En el procedimiento No. 1 para la obtención de agua calidad grado inyectable, se menciona que el agua es la materia prima principal en la fabricación de soluciones estériles y que puede ser nuestro gran aliado o nuestro peor enemigo; debemos por lo tanto prestarle atención; se trata de un "sistema crítico". El agua libre de elementos químicos es muy sensible al ataque microbiano por carecer de cloro. Para evitar contaminación es necesario mantener el agua en movimiento constante y a una temperatura de 80°C. Los sistemas de agua deben estar diseñados para evitar que el agua se estanque y así eliminar el crecimiento microbiano.

Como ya se mencionó, en este proceso no se hace esterilización terminal. La esterilización es realizada por filtración utilizando membranas esterilizantes de 0.22 micras electrocargadas positivamente, las cuales son probadas de su integridad utilizando el procedimiento No. 6, para garantizar la esterilidad de las soluciones filtradas.

La prueba de integridad es la única garantía para saber si las membranas se encuentran íntegras; pero se pueden presentar algunas posibles fallas en la prueba, como pueden ser:

. Humectación inadecuada del filtro debido a:

- Eliminación inadecuada de todo el aire.
- Flujo inadecuado de fluido humectante.
- Filtro defectivo.
- Ausencia de surfactantes necesarios (si se requiere).
- Unidad de filtración o fluido humectante excesivamente caliente o frío.

. Configuración del filtro defectivo debido a:

- Ruptura del filtro.
- Empaques rotos.
- Tanque inadecuado.
- Membrana con espesor irregular.

. Técnica de prueba incorrecta, tal como:

- Interferencia en el aparato de medición durante la prueba.
- . Medio filtrante incorrecto.

La esterilización del sistema de llenado en este proceso es crítico, y debe ser supervisado por personal calificado cada uno de los pasos señalados en el procedimiento de esterilización No. 4; ya que es una mala esterilización comprometería la esterilidad del producto.

Otro sistema crítico al que se debe prestar mucha atención, es el sistema de aire filtrado a través de filtros hepa en el área de llenado. Este aire debe ser controlado en forma rutinaria, haciendo pruebas de velocidad de flujo, conteo de partículas y hermeticidad con DOP (Dioctilftalato).

El control del proceso de formación de botellas debe ser supervisado en forma continua y estricta; en especial los

siguientes tres pasos fundamentales:

- Moldeo de la botella por soplado.
- Llenado de la botella.
- Tapado o sellado de la botella

La presión de soplado y las temperaturas del estrusor son básicas para que la formación de la botella sea la adecuada y garanticemos la esterilidad del producto; ya que una mala formación de la botella pone en riesgo la hermeticidad de la misma y puede, por consiguiente, contaminarse.

VII. CONCLUSIONES.

La esterilización de la línea de llenado, las pruebas de integridad a las membranas esterilizantes, mantener bajo control microbiológico el área aséptica, la formación, llenado y sellado de frascos, así como el sistema de tratamiento de agua, que es un sistema crítico son la parte medular del proceso.

En la esterilización de líneas de llenado es esencial - mente necesario llevar un control estricto de la temperatura, presión de vapor y tiempo, para garantizar que el proceso de esterilización es altamente confiable.

Las pruebas de integridad a las membranas filtrantes (esterilizantes de las soluciones) son la garantía de que las membranas se encuentran intactas y, al pasar - las soluciones por éstas, el efluente será estéril.

Mantener bajo control microbiológico el área aséptica, es uno de los retos a los que nos enfrentamos en forma constante, por las fuentes de contaminantes tan variadas que se tienen; sin embargo los esfuerzos deben estar siempre encaminados a tenerlas bajo control por el riesgo potencial que representan para el producto.

Aún cuando se hagan grandes esfuerzos y se extremen las precauciones con el fin de controlar la contaminación, es inevitable la existencia de un cierto número de contaminantes en el área aséptica. Sin embargo, existen procesos cuya delicadeza requiere un ambiente inmediato

exento de contaminación, por verse comprometida en ellos la esterilidad del producto.

Tal es el caso del formado, llenado y sellado de frascos de soluciones de gran volumen (sueros) que, además de estériles, deben estar libres de pirógenos. El sitio preciso donde se desarrollan estas labores así como sus alrededores más próximos, constituyen "EL AREA CRITICA".

Como mencionamos anteriormente, el sistema de agua puede ser nuestro gran aliado o nuestro peor enemigo, ya que es comunmente una fuente de contaminación en la elaboración de soluciones estériles de gran volumen. Por esa razón es esencial que tengamos este sistema bajo control microbiológico y fisicoquímico y que no existan piernas muertas, para garantizar que nuestro producto cumplirá con las especificaciones establecidas. Cabe entonces recomendar que todas las medidas de precaución y limpieza se extremen durante el desarrollo de un trabajo crítico, o bien, en el "área crítica" y resulta prudente subrayar alguna de ellas:

- El área crítica debe estar estéril.
- Un trabajo crítico debe efectuarse por el mínimo posible de personal.
- Las personas que desarrollen un trabajo crítico deben obedecer el reglamento del área estéril con absoluta rigurosidad.

Se recomienda que:

- La comunicación y movimientos se reduzcan a lo estricto -

-tamente indispensable.

- Las manos toquen solamente los utensilios de trabajo, de lo contrario podría trasladarse al "área crítica" cualquier contaminante próximo a ella.

El fabricar soluciones estériles de gran volumen (sue-ros), trata con un proceso y producto de alto riesgo, que no tiene margen para error y por lo tanto es eminentemente necesaria la aplicación constante de los siguientes cuatro principios básicos:

- 1) Orden y limpieza en edificios, equipo e instalaciones, materiales y personal.
- 2) Procesos definidos y por escrito para todos los departamentos operacionales, métodos de fabricación, mantenimiento y control de calidad; así como registros de manufactura y distribución que permitan rastrear la historia completa de un lote.
- 3) Programa de entrenamiento para personal de todas las áreas y a todos los niveles, para que lleven a cabo correctamente los procedimientos.
- 4) Auditorías periódicas para evaluar cuantitativamente el cumplimiento del programa.

Se demostró en los procesos validados No. 10,11,12,13 y 14, que cumplieron con los criterios de aceptación establecidos, para los cuales fueron diseñados.

Hoy en día la validación de proceso es un requerimiento regulatorio que ahorra tiempo y dinero mediante la reducción de análisis de reprocesos y controles en proceso.

VIII . BIBLIOGRAFIA.

1. ARTHUR C. GUYTON
Tratado de Fisiología Médica
Quinta edición.
Editorial Interamericana, 1977.
2. LOUIS S. GOODMAN, ALFRED GILMAN
Bases Farmacológicas de la Terapéutica
Quinta Edición.
Editorial Interamericana, 1978.
3. JOKLIK, WILLETT, AMOS
Zinsser Microbiología
17a. Edición.
Editorial Panamericana, 1983.
4. JOSE HELMAN
Farmacotecnia Teórica y Práctica
1a. Edición
Editorial Continental, 1981.
5. LABORATORIOS ALPHA, S.A.
Pro - Memoria Farmacológico Alpha, 1978.
6. ARTISS AND ASSOCIATES, INC.
Validati6n of Pharmaceutical Water Systems.
Parenteral Drug Asociation, 1987.
7. MILLIPORE, S.A. DE C.V.
Agua para Inyectables Grado U.S.P. XX
Millipore News Publication "A", 1987.

.....

8. JOSEPH R. ROBINSON
Movement of Airflow, Peripheral Entrainment, and
Dispersión of Contaminants.
Journal of Parenteral Science and Tecnology, 1988

9. IRVI LINEAL
Directorio y Compendio de Productos y Equipos
para Tratamientos de Aguas.
Industrial Internacional, 1985.

10. LABORATORIOS ALPHA, S.A.
Manual de Procedimientos No. 17, 1987

11. INSTITUTO MEXICANO DE CONTROL DE CALIDAD, A.C.
Buenas Prácticas de Manufactura, 1988.
(G.M.P.)

12. LABORATORIOS ALPHA, S.A.
 - a) Manual de Operación Computadora
Kay Instruments Digistrip III
Process MONitor of Preasure and Thermocouples
1983.

 - b) Manual de Operación Computadora
Integritest - E
Automatic Filter Integrity Testing Systems, 1986

 - c) Manual de Operación Continental Water Systems
Reverse Osmosis Systems, 1985

 - d) Manual de Operación Computadora Met - One
Airborne Particle Counters, 1983.

 - e) Manual de Operación Deionizador, 1982.

- f) Manual de Operación Finn-Aqua
Pure Steam Generators, 1985
- g) Manual de Operación Palltronic FFE03
And Filter Integrity Testing, 1987
13. NORMAN MUIRHEAD, GRAEME R.D. CATTO
Equilibrio de Líquidos y Electrolitos
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Primera Edición, 1989.
14. LEON LACHMAN, HERBERT A. LEBERMAN, JOSEPH L. KANIG
The Teory and Practice of Industrial Pharmacy
Editorial Lea and Febiger Philadelphia
2a. Edición, 1976.
15. ALLEN I. DAVISON, MANUEL RALAT
Manual Pharmaceutical Filtration Seminar
Pall Ultrafine Filtration Company, 1989.
16. MANUAL PALL INTEGRITY TEST GUIDE, 1987
17. MANUAL CIPAM
Guía de Prácticas de Manufactura para Cuartos Limpios.
Comisión Interinstitucional de Prácticas de Manufac -
tura.
México, 1988.
18. CLEAN ROOM TECHNOLOGY
The Invisible Enemy, 1988.
19. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
Edición 1989.

20. FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA
(USP XXII).
21. MEMORIAL DEL CURSO METROLOGIA Y CONTROL DE PARTICULAS
Parenteral Drug Association, Inc.
Institute of Environmental Sciences, 1990.
22. DESIGN CONCEPTS FOR THE VALIDATION OF A WATER FOR
INJECTION SYSTEM.
Parenteral Drug Association, Inc., 1983.
23. FEDERAL STANDAR - 209D
Clean Room and Work Station
Requirements, Controlled Environment, 1988.
24. REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.
Abril - Mayo volúmen 21, No. 1 1990.