

35  
2ej-



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
" ZARAGOZA "

## METODOLOGIA DE VALIDACION PARA UN PRODUCTO PARENTERAL VITAMINICO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
MONROY MANDUJANO JUAN ERNESTO





## **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

	PAGINA
I. INTRODUCCION.	2
II. ANTECEDENTES	3
III. FUNDAMENTACION DEL TEMA.	8
III. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.	35
IV. OBJETIVOS.	39
V. HIPOTESIS.	40
VI. MATERIAL Y EQUIPO.	41
VII. METODOLOGIA RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.	42
VIII. CONCLUSIONES.	93
IX. RECOMENDACIONES.	94
X. ANEXOS.	95
XI. BIBLIOGRAFIA.	115

## INTRODUCCION

La calidad como objetivo en la fabricación de medicamentos más que un requisito es una necesidad. durante muchos años se ha intentado fabricar productos de calidad adecuada, productos que sean capaces de satisfacer las necesidades del cliente, para ello la industria en general y en particular la farmacéutica ha desarrollado técnicas y métodos de control de calidad. El constante avance tecnológico y la automatización de los procesos de manufactura hacen imposible los controles al 100 % sobre los productos, motivo por el cual se ha llegado a la necesidad de mantener vigente el Control Estadístico de la Calidad. Una herramienta auxiliar para lograr el objetivo "calidad" es sin duda alguna la Validación.

La validación involucra el control absoluto de todos y cada uno de los parámetros que intervienen en un proceso de fabricación.

Este trabajo pretende cimentar las bases sobre las cuales se desarrollará todo un trabajo de validación de productos farmacéuticos inyectables, el alcance del mismo se limita a la calificación de los parámetros considerados críticos en un proceso de fabricación y a la elaboración de un protocolo de validación para un producto parenteral vitamínico hasta producto a granel.

II ANTECEDENTES

Hasta la fecha existe un buen numero de normas y reglamentos concernientes a asegurar la fabricacion apropiada de productos farmacéuticos. La implementación de dichas normas data de 1962 cuando el Congreso Americano aprueba las modificaciones Kefauver-Harris al Acta Drug and Cosmetic de la Administración de Farmacos y Alimentos (FDA) y se promueve las bases de las Current Good Manufacturing Practices (CGMP), a partir de este momento se ha evolucionado en busca del Control de Calidad idoneo para los productos farmacéuticos, biológicos y algunos equipos médicos. En la década de los 80's. cuando empezó a emerger el Control de Calidad como una disciplina independiente, muchos Jefes de Laboratorios adoptaron el titulo de Jefe de Control de Calidad, pero en la mayoría de los casos no se tenía una plena conciencia del significado de éste titulo. Sin embargo poco a poco fueron apareciendo nuevos conceptos, se empezó a hablar de "Control total de la Calidad" de "Programa de cero defectos", de "Aseguramiento de la calidad" actualmente el termino empleado es "Validación"...(1).

En la revisión de los lineamientos GMP propuesta por la FDA en los años 70's, con el fin de actualizarlas y adecuarlas a los registros que proporcionen una garantía de calidad, aparece por primera vez el concepto de "Validación de Procesos", aplicando específicamente a la esterilización. A partir de ese momento FDA establece directrices de tipo informativo para orientar acerca de la Validación de Procesos.

El concepto de Validación es sin duda, el centro de los mayores cambios en los lineamientos GMP, implica el poner a prueba un proceso con el objeto de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, para así reproducir eficazmente lote tras lote, un producto farmacéutico acorde a las especificaciones establecidas...(3).

#### 1.1 Definición.

En el año de 1976 la FDA define como Validación de procesos "Un programa documentado que proporciona un alto grado de seguridad a fin de que un proceso específico, produzca un producto consistentemente, de acuerdo a especificaciones predeterminadas y a los atributos de la Calidad...(2).

#### 1.2 Tipos de Validación.

Validación prospectiva. Tipo de Validación que se emplea en

nuevos productos y procesos o en cualquier cambio significativo en el equipo y proceso. (ver anexo No.1).

Revalidación. Validación aplicada a cambios realizados en: tamaño de lote, condiciones del equipo, materia prima, proveedor de materia prima o de proceso de manufactura...(22).

Validación retrospectiva. Validación histórica o por experiencia, se aplica a procesos que durante un periodo adecuado no ha sufrido ninguna modificación y cuando se cuenta con suficientes resultados acumulados, específicos para caracterizar el proceso...(22).

Existen tres razones por las cuales la Industria Farmacéutica está preocupada por que sus procesos sean validados.

- a) Normas legales y reglamentos oficiales.
- b) Garantía de Calidad.
- c) Reducción de costos.

### 1. 3 Validación de procesos.

La Validación de un proceso es el estudio científico del proceso por lo que la Validación deberá estructurarse de forma

clara, objetiva y concisa, de manera general se puede mencionar una secuencia de eventos para validar.

- a) Establecer las características deseadas del producto.
- b) Establecer las especificaciones de aceptación del producto.
- c) Establecer los métodos de prueba y análisis (validados) que sean específicos para evaluar las características del producto.
- d) Establecer un procedimiento de manufactura que facilite el registro de datos (sistema de documentación validado).
- e) Determinar los pasos críticos del proceso.
- f) Establecer especificaciones que reflejen el resultado de las etapas críticas del proceso.
- g) Evaluar la funcionalidad del equipo y calibrar aquel que sea necesario por procedimientos de reconocida efectividad y certificarlos.
- h) Reportar los resultados en un documento claramente escrito con parámetros estadísticos que faciliten la evaluación del proceso.
- i) Mantener un sistema de aseguramiento de calidad que permita la Validación retrospectiva periódica y revalidación cuando sea conveniente.

La Validación de un proceso requiere la calificación de cada uno de sus elementos más importantes. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro. Algunos de los componentes comúnmente considerados en un estudio de Validación son:...(28).

- Metodo analitico.
- Calibración de instrumentos.
- Sistemas de apoyo critico.
- Calificación de operario.
- Materias primas y material de envase.
- Equipo.
- Instalaciones.
- Etapas de fabricación.
- Diseño del producto.

Es importante recordar que cada proceso y/o cada metodo es diferente por lo que cada Empresa deberá implementar su propia metodologia de Validación....(1).

### III. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Como se ha mencionado la Validación es una extensión de los conceptos de Garantía de la Calidad puesto que un estricto control de proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las posibilidades del mismo.

"El perfil de Calidad de un producto, definido por sus atributos de calidad o especificaciones, se establece durante la fase de desarrollo. A lograr el perfil de Calidad contribuye la Validación de los métodos, sistemas y tecnologías que intervienen en el proceso de fabricación y control"...(26).

#### Validación y Calificación.

Cuando se habla de Validación es frecuente emplear los términos Validación y Calificación de forma indistinta. Sin embargo, conceptualmente son diferentes puesto que calificar es dotar de cualidades o características a maquinaria, aparatos y materiales en tanto que validar es comprobar y certificar que un método, sistema o proceso cumple con aquello para lo que está calificado...(12).

#### Variables críticas del proceso.

Además la Validación incluye esencialmente una determinación de las variables críticas del proceso y del rango aceptable de éstas. seguidas del control continuo de las mismas. Por lo tanto la Validación de un proceso requiere en primera instancia la calificación de cada una de las variables del sistema, así como la detección de los puntos críticos del mismo. Algunos de los componentes más comunmente considerados en la validación de procesos son:...(10).

#### Procedimiento analítico.

Son los métodos utilizados para determinar el contenido del principio activo, los niveles de impurezas y los productos de degradación; la validación de un método analítico requiere demostrar que la exactitud, precisión, selectividad, sensibilidad y reproducibilidad del método son satisfactorios...(10).

#### Calibración de instrumentos.

Un proceso farmacéutico implica la utilización de diversos instrumentos de medición. La adecuada calibración del instrumento de validación es crítico para el proceso. Se puede definir la calibración como la comparación de una medida estándar o de un

instrumento de exactitud conocida, con otro estandar o instrumento: para detectar, correlacionar, informar y/o eliminar por ajuste cualquier variacion de la exactitud y precision del aparato que está siendo comparado...(11).

#### Sistemas de apoyo crítico.

Para la Validación nos preocupan los sistemas de apoyo crítico. Estos sistemas que deben operar a un cierto nivel para mantener el nivel de Calidad requerido por el producto final. Algunos ejemplos son:

#### Aire

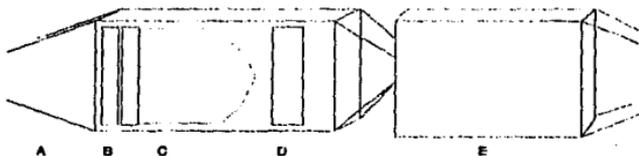
Aire. La atmósfera se encuentra normalmente cargado de una flora bacteriana de base en general patógena a la cual viene a unirse algunas veces una flora accidental no patógena, sobre todo en lugares frecuentados por seres vivos. Los microorganismos se multiplican más rápidamente en atmósfera húmeda y son más fácilmente diseminados si se presentan movimientos de aire, por esta razón es necesario tener control estricto de la Calidad de aire presente en las etapas de fabricación y con mayor razón, en las de llenado aséptico, tal es el caso de llenado de líquidos parenterales, por lo que es indispensable realizar dicha operación bajo un flujo de aire laminar. La definición que da la Federal

Standar No. 209 de aire laminar es la siguiente. "flujo de aire por el cual la totalidad del aire en una camara se desplaza a una velocidad uniforme a lo largo de lineas paralelas de flujo, con el minimo de turbulencias"...(15). Gracias a este tipo de aire toda partícula en suspensión en el aire es canalizado y evacuado siguiendo la dirección del flujo. Cuando un flujo de aire estéril atraviesa una zona contaminada esta se convierte en una área limpia inmediatamente. En consecuencia, la limpieza depende de: la esterilidad del flujo que penetra en la zona y de su laminaridad en el interior de esta"...(20).

El desarrollo reciente de la calidad de los filtros de alto poder de retención ha permitido considerar la explotación de esta nueva concepción en la creación de zonas limpias.

La obtención de aire limpio es debida al empleo de filtros absolutos: antes de llegar a estos filtros el aire debe pasar por prefiltros que retengan partículas más grandes. La figura 1 esquematiza los componentes principales de un sistema de filtración de aire...(1).

## UNIDAD PAQUETE



A-DUCTO DE CONDUCCION  
B-PREFILTRO  
C-PREFILTRO DE ALTA  
EFICIENCIA

D-FILTRO ABSOLUTO  
E- UNIDAD DE REFRIGERACION

00A

Fig. No. 1 MANEJADORA DE AIRE.

En el mercado se encuentran una gran variedad de filtros de diferentes construcciones y eficiencias. La evaluación de los niveles de contaminación de las corrientes de aire en el medio ambiente hace necesario la adecuada selección de filtros.

Los filtros se pueden dividir en dos tipos de acuerdo a su función:

1. Filtros para separar y coleccionar polvos (generalmente se utilizan en áreas de un alto nivel de polvos): se les conoce como prefiltros.

2. Filtros usados para obtener un medio ambiente con aire limpio, previniendo así la contaminación microbiológica.

Para la evaluación de sistemas de filtración de aire se utilizan diferentes pruebas:

- a) Prueba de peso usando polvo.
- b) Métodos N.B.S.
- c) Método D.O.P.

La colocación de prefiltros aumenta la eficiencia y vida media de los filtros.

Para propósito de Validación es necesario establecer los parámetros de diseño de las unidades de ventilación y extracción de aire.

Generalmente una unidad de ventilación consta de lo siguiente: ventilador, motor impulsor, bandas, poleas y ductería general. si es el caso constará además de una unidad de refrigeración, serpentines humidificadores o deshumidificador, así como de termostatos para los controles de temperatura.

La parte medular de un sistema de ventilación para una área aséptica es el sistema de filtración terminal es decir los filtros absolutos mejor conocidos como HEPA (High Efficiency Particulate Air), cada filtro debe tener una eficiencia mínima de 99.97% medidos a la prueba D.O.P. para partículas de 0.3 micras. Generalmente este tipo de filtros esta construido de una media filtrante de fibra de vidrio extremadamente fina... (2).

En cuanto al aporte de aire, una proporción del 25 % para el aire fresco es lo más común (va del 10% al 40%) la mezcla de aire fresco recuperado debe ser cuidadosamente filtrado.

#### Agua

El agua es el mayor contribuyente en algunos productos farmacéuticos, de uso oral, ésta deberá formar parte de la formulación ya que participa de manera directa e indirecta en el proceso de producción, (como disolvente o para lavar equipo) por lo que de su calidad muchas veces depende la estabilidad química o microbiológica del producto farmacéutico final.

El cuadro No. 1 nos muestra algunos de los diversos tipos de agua, para uso Farmaceutico.

TIPO	METODO DE PREPARACION	APIROGENICA (1)	CARGA MICROBIANA
Agua purificada	Destilación, método de intercambio ionico, ósmosis inversa.	No	No más de 80 UFC Por 100 ml (mesofílos aerobios no patógenos).
Agua para fabricación de inyectable.	Destilación u ósmosis inversa.	Si	No más de 50 UFC por 100 ml (mesofílos aerobios no patógenos).
Agua inyectable 2.	Destilación u ósmosis inversa, esterilización y empaque.	Si	Pasa la prueba de esterilidad.
Agua bacteriostática para inyectables.	Destilación u ósmosis inversa, adicionada de agente bacteriostáticos, esterilización y empaque.	Si	Pasa la prueba de esterilidad.
Agua estéril para irrigación.	Destilación u ósmosis inversa, esterilización y empaque.	Si	Pasa la prueba de esterilidad.

(1) Ausencia de endotoxinas capaces de provocar una reacción febril.

(2) No adecuada para administración intravascular a menos que se haya hecho isotónica... (30).

Cuadro No. 1 características de diversos tipos de agua.

### Contaminantes.

Dentro de los diversos contaminantes que posee el agua podemos distinguir fundamentalmente cuatro:

- a) Materia inorganica.
- b) Materia orgánica.
- c) Bacterias.
- d) Partículas.

Métodos de purificación de agua mencionaremos los más usuales.

#### Destilación.

Ventajas: Elimina todos los tipos de contaminantes.

Funcionamiento continuo.

Desventajas: Arrastre de algunos contaminantes al condensado. No elimina materia orgánica volátil. Gasto de energía elevado. Mantenimiento continuo... (23).

#### Intercambio iónico.

Ventajas: Elimina la materia inorgánica disuelta, es regenerable.

Desventajas: No elimina partículas. No elimina materia orgánica. Puede generar partículas y contaminación bacteriana.

### Osmosis Inversa.

Ventajas: Elimina la mayoría de las partículas: microorganismos, pirógenos, coloides y materia inorgánica.

Requiere un mínimo mantenimiento, comparado con un destilador.

Desventajas. Necesita agua deionizada para producir agua ultrapura.

### Ultrafiltración.

Ventajas: Elimina la mayoría de la partículas, microorganismos, pirógenos y coloides. Es regenerable. Tiene un costo energético menor.

Desventajas. No elimina materia inorgánica disuelta.

Vapor.

En la manufactura de procesos asepticos normalmente es necesario la utilización del sistema de vapor. Existen dos tipos de sistemas de vapor, uno usualmente llamado "Vapor de planta" que consiste en un generador de vapor y un sistema de distribución fabricado de fierro o acero, el cual está expuesto a incrustaciones. El sistema es normalmente tratado con aditivos en la caldera como son aminas e hidracinas para limitar las incrustaciones. Este tipo de sistema es normalmente usado en aplicaciones donde el vapor no está en contacto directo con el producto según las regulaciones GMP 200.11 y propuesta para

LUP,GMP 212.227. El segundo sistema generador de vapor llamado "Vapor limpio" esta constituido normalmente de materiales no incrustables como acero inoxidable. el agua de alimentación puede ser agua destilada o deionizada. Otra diferencia significativa es que no debe contener ningún tipo de aditivos. Este sistema es usualmente empleado cuando el vapor está en contacto directo con el producto...(2).

Es recomendable la utilización de filtros terminales de acero inoxidable de 5 micras .

Algunos de los criterios que se aceptan para este sistema son:

- Que el sistema sea confiable.
- Que no sea pirogénico.
- Que posea una conductividad o resistividad adecuada.
- Que tenga un nivel bajo de microorganismos. (10 col/100ml).
- El sistema de la tubería debe ser aislado para disminuir la pérdida de temperatura.
- La presión de vapor limpio deberá ser registrada y controlada.
- Lo antes mencionado es registrado diariamente por aproximadamente 60 días consecutivos para propósitos de Validación. Los datos deben ser almacenados y analizados durante este periodo...(11).

#### Nitrogeno.

"Los gases usados durante la producción para aereación o para mantener una atmósfera en especial, al estar en contacto directo con el producto debe ser considerado como parte de la formulación"...(6).

Por tal motivo el nitrógeno empleado debe reunir las especificaciones de la USP XX, debe de contener no menos de 99% de pureza con contenido de monóxido de carbono del 0.001 % o menos...(31).

Los criterios usualmente aceptados son:

- Tener una absoluta confianza en el sistema de abastecimiento.
- Filtración terminal a través de filtros 0.22 micras estéril avalado por la prueba de esterilidad.
- Que posee una alta pureza sin contaminación externa.
- Lo antes mencionado debe ser registrado diariamente por aproximadamente 60 días consecutivos para los propósitos de Validación. Los datos deben ser almacenados y analizados durante este período...(11).

#### Aire Comprimido.

El uso de aire comprimido es muy común por los operadores que fabrican productos farmacéuticos, generalmente se utiliza para "secar" los equipos que se utilizan en fabricación.

Generalmente existen dos sistemas de aire comprimido en la manufactura de productos farmacéuticos. Un sistema consiste normalmente de un compresor convencional lubricado con aceite, este sistema es usado para la operación de instrumentos y maquinaria en la cual el producto no esté en contacto directo con el aire comprimido. El otro sistema consiste en un compresor de aire libre de aceite y es normalmente usado en las áreas asépticas o en procesos en las cuales el aire este en contacto directo con el producto...(2).

Los criterios de aceptación son:

- Poseer un sistema confiable.
- Tener un sistema de abastecimiento confiable.
- Que esté libre de aceite (no se debe detectar hidrocarburos en exceso de una parte por millón).
- Que no presente humedad ("que sea seco").
- Filtración terminal a través de membranas 0.22 micras estéril y confirmado con la prueba de esterilidad.

Lo antes mencionado deberá medirse directamente por aproximadamente 60 días consecutivos para los propósitos de Validación. Los datos deben ser recopilados y almacenados durante este periodo.....(11).

#### Instalaciones.

Las guías GMP, en su capítulo V establecen:

1. Características. 1.1. Tamaño: De acuerdo a la capacidad de la producción y a la diversidad de los productos que se fabriquen. el establecimiento constará de los espacios necesarios para la adecuada manufactura del producto.

1.2 Diseño y construcción:

Los locales se diseñarán y construirán de acuerdo al tipo de operaciones a las que se destine, de tal forma que se facilite su limpieza y mantenimiento, se conserven las condiciones generales apropiadas y se evite la infestación. estos locales se caracterizan porque:

Los pisos, muros y techos de la áreas de fabricación serán lisos, contruidos de material que no desprenda polvo, que sea impermeable y sin grietas. En las áreas estériles, las uniones entre piso, paredes y techos serán redondeadas.

En la especificaciones de BPM: para cuartos asépticos se establece:

Se deberá contar con dibujos, diagramas y especificaciones comprensibles para los sistemas (ejemplo sistema de aire) definiendo los rangos de operación de cada componente y parte del sistema.

Para los acabados de los cuartos asépticos se requerirá como

mínimo resina epoxica de acuerdo a la naturaleza de los sanitizantes utilizados, para los pisos y techos se deberá cumplir con los mismos requisitos.

Todas las uniones entre la construcción deberá contar con acabado sanitario (uniones redondeadas).

En el caso de que tengan que usarse tuberías éstas deberán cumplir con los siguientes puntos:

- Tuberías de proceso o producto deberán ser exteriores.
- Tuberías de servicio en general deberán ser ocultas.

Las puertas y ventanas deberán ser de materiales adecuados al tipo de sanitizante a utilizar.

Su montaje deberá ser de tal forma que prevenga que durante los movimientos normales de los edificios no sufran grietas con el marco donde se encuentran montadas.

El sistema de intercomunicación de los cuartos asepticos deberá de ser del tipo pulsante, evitando así exceso de manipulación.

La iluminación de los cuartos deberá ser tal que con un turno normal de 8 horas no cansa la vista de los operadores o analistas que trabajen dichos cuartos.

En caso de requerirse campana de flujo laminar en el interior de los cuartos asepticos éstas deberán localizarse en un lugar tal

que no interfieran con la laminaridad de aire proporcionada por cada filtro HEPA del cuarto...(13).

Luz ultravioleta. La radiación UV tiene cierta utilidad para matar bacterias. La esterilización práctica está limitada por el hecho de que el cristal, el agua y las sustancias orgánicas absorben luz UV. En consecuencia se puede esterilizar solamente el aire y las superficies de los objetos... (8).

La dosis necesaria para inactivar a microorganismos es producto de la intensidad y el tiempo. El rango para que las bacterias puedan ser destruidas en exposición en el aire es de una distancia de dos pulgadas por aproximadamente dos segundos. A continuación se ejemplifica la Energía ultravioleta necesaria a 2537 grados Amstrom requerida para la completa destrucción de algunos microorganismos.(Tabla No.2).

Organismos	miliwavelength/centimetro cuadrado
<u>Bacillus Anthracis.</u>	8700
<u>Bacillus Subtilis.</u>	11000
<u>Corynebacterium Diphteriae.</u>	6500
<u>Dysanthella Typosa.</u>	4200
<u>Escherichia Coli.</u>	4100
<u>Influenza Virus.</u>	7040

Tabla No.2 Energía necesaria para la destrucción de algunos microorganismos.

### **Equipo.**

Todo el equipo empleado en la manufactura de productos debera tener una capacidad adecuada y su diseno y manejo seran los adecuados. La construccion de las partes destinadas a estar en contacto con el producto debera ser tal que no altere la seguridad, identidad, concentracion, calidad o pureza del mismo. Ademas el equipo estara diseado de tal manera que maximice la seguridad de los operarios que lo utilizan.

Habra procedimientos por escrito para la limpieza y mantenimiento del equipo para prevenir cualquier mal funcionamiento o contaminacion que pudiera alterar la seguridad, identidad, concentracion, calidad o pureza del producto. Se registraran todas las operaciones de limpieza y mantenimiento efectuadas al equipo.

Como podemos observar la validacion requiere de una completa verificacion de sistemas equipos e instalaciones, pero la Validacion no necesariamente tiene que ser una experiencia dificil si se puede lograr una integracion de las diferentes areas involucradas en ella. Los protocolos de Validacion definen el desarrollo de las tolerancias requeridas en la construccion de sistemas. Tambien define la instrumentacion que debera ser usada para verificar las tolerancias aceptables y su efecto sobre el proceso.... (27).

Claramente estamos hablando de la integración de las áreas de Producción-Ingeniería-Diseño y Control de Calidad, para el logro de un mismo objetivo "Validación".

#### **Validación de procesos.**

La validación propiamente dicha vendrá a desarrollarse una vez cumplidos los requisitos mencionados y consistirá básicamente en generar y documentar información sobre las condiciones en que se realice cada operación del proceso... (28). El hecho de que cada operación del proceso se realice adecuadamente no indica que se está validando, se considera necesario distinguir claramente entre Validación y Optimización. La intención de optimizar es desarrollar un proceso para hacerlo tan perfecto, efectivo, o funcional como sea posible... (26). Esto significa que las mejores condiciones de reacción o proceso deben establecerse para la fabricación de un producto. "La optimización es, principalmente el trabajo de desarrollo y no da ninguna indicación de las condiciones del proceso para reproducibilidad, por ejemplo: La constancia necesaria y/o tolerancia permisibles de variación de las condiciones de procesamiento. Por el contrario uno de los objetivos principales de la Validación es precisamente éste, definir separadamente las tolerancias tecnológicas permisibles en un proceso... (26).

El objetivo principal de este trabajo es el encauzar la Validación de un proceso de producción aseptico, por tal motivo se concede especial importancia a la calificación de los procesos de esterilización, manufactura, de las instalaciones y de los sistemas.

Para validar el proceso de esterilización es necesario entender la dinamica del proceso. La esterilización es una función de probabilidad dependiente de la exposición al calor, del número de microorganismos y de la resistencia al calor de esos microorganismos... (18).

Se recomienda que el proceso de esterilización por vapor provee un nivel de seguridad (llamado factor de seguridad), de por lo menos  $1 \times 10^{-8}$  (menos de una unidad no esteril en un millón de unidades), probabilidad de supervivencia, para los productos parenterales esterilizados terminalmente (en su envase final).

Dos enfoques básicos son comunmente usados por la industria en el desarrollo de los ciclos de esterilización. El primer enfoque, es establecer los parámetros del ciclo, basados en el número de microorganismos en el producto (bioburden) y la resistencia al calor de esos microorganismos.

El enfoque basado en la probabilidad de la supervivencia reconoce que los atributos microbianos del producto (bioburden) determinará el  $F_0$  requerido para una esterilización adecuada. Generalmente este enfoque será empleado cuando se desarrolle o

valide el ciclo de esterilización para productos lábiles al calor. Sin embargo si uno lo desea puede utilizarse tambien para materiales termoestables.

El segundo enfoque es un proceso de esterilización por "sobre matar" (over-Kill) normalmente se utiliza cuando el material puede soportar el tratamiento de calor sin efecto adversos.

El empleo del tratamiento "Sobre matar" proveerá una seguridad de  $10^{-6}$  probabilidades de supervivencia, a pesar del número de microbios y su resistencia al calor...(18).

Enfoque basado en la probabilidad de supervivencia.

Para establecer que los materiales son consistentemente expuestos a una cantida de calor total suficiente, se llevará a cabo los siguientes estudios:

1. Estudios de laboratorios para determinar el número (bioburden) y resistencia de microorganismos asociados con el producto.

2. Calibración de Indicadores biológicos (microorganismos de reto), con objeto de monitorear la letalidad del proceso.

3. Estudio de la planta (en los equipos de producción) para determinar:

- a) Aceptabilidad de los equipos para proveer un medio de calor

uniforme (distribución de calor).

b) Localizar el lugar más frío dentro de un contenedor y seguir el plan o esquema de distribución de carga. (penetración de calor).

c) La mínima letalidad provista por el ciclo de esterilización a través de los estudios de penetración de calor y de reto biológico.

d) Reproducibilidad del ciclo de esterilización.

Enfoque basado en el método de "sobre-matar" (over-kill). Cuando se emplea este método se usan generalmente valores de  $F_0$  extremadamente altos, que resultarán en al menos una reducción de 12 log. de microorganismos, teniendo un valor de D de por lo menos 1 minuto; un ciclo de esterilización que provee una reducción de 10 a la 12 si  $D_{121} = 1$  minuto, resultara en una reducción de 10 EXP-24 si el  $D_{121} = 0.5$  min. y en una reducción de 10 EXP 120 si el  $D_{121} = 0.1$  minutos. Considerando los microorganismos típicos aislados de productos y de los ambientes de producción, solamente los más resistentes tendrán un  $D_{121}$  que varíe entre 0.5 y 1.0 minutos.

Cuando se usa el método sobrematar, se llevarán a cabo los siguientes estudios:

1. Calibración de los indicadores biológicos.
2. Estudios en la planta para determinar:

- a) Distribución de calor.
- b) Penetración de calor.
- c) Que la mínima letalidad provista por el ciclo de esterilización es suficiente para proveer por lo menos una reducción de 12 log de microorganismos teniendo un valor de D de 1 minuto.
- d) Reproducibilidad del ciclo de esterilización.

La Validación del proceso de esterilización y deprogenización por calor seco se puede resumir en lo siguiente:

1. Elaboración del protocolo de Validación incluyendo criterios de aceptación y calibración de instrumentos.
2. Calificación del equipo y sistema de generación de calor si el equipo es de convección forzada, conducción o radiación.
3. Estudios de proceso. distribución de calor sin carga, con carga, penetración de calor (cálculo FH.) de desafío biológico y desafío con endotoxina.
4. Estudio de desarrollo de ciclos para determinar el tiempo adecuado para una apropiada esterilización y/o deprogenización.

5. Certificación del programa de Validación y de su revalidación... (18).

Por lo tanto la Validación no se conforma con comprobar que lo que se hace bien se hace bien, sino que requiere del establecimiento de condiciones para reproducibilidad, con respecto total de las normas de calidad impuestas al producto.

La calificación de un sistema de apoyo crítico de planta tiene tres fases:

1. Diseñar un sistema o definirlo para un sistema existente.
2. Asegurarse que el sistema instalado funciona según su diseño y si es posible desafiar al sistema para asegurar que en requerimientos normales y razonables la respuesta del sistema es aceptable de acuerdo a los criterios establecidos.
3. El sistema deberá ser comprobado a intervalos regulares para estar seguros de que sigue funcionando correctamente...(9).

#### Operadores.

El operador es el componente más importante en un proceso. Por ello, la calificación del operador mediante el entrenamiento y la experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de Validación en su totalidad. El operador calificado está entrenado en todos los aspectos de su trabajo: técnico, supervisión, productividad y PAMs. (Prácticas Adecuadas de Manufactura)...(9).

#### Materiales de envase.

La calificación de materiales implica el establecimiento de especificaciones para todos los parámetros críticos de esos materiales. Estas especificaciones deben establecerse a raíz de su función en el producto y del uso final del mismo. En segundo lugar

deben ser calificados los proveedores. en este rubro se incluye el analisis de muestras y una vista de inspección a las instalaciones del mismo...(12).

#### Equipo.

La calificación del equipo comienza con el diseño o proceso de selección, seguido de la instalación y comprobación de su funcionamiento. el equipo requiere también del desarrollo de procedimientos que describen su correcta operación. la validación de los procedimientos de limpieza, desinfección o esterilización del mismo así como del entrenamiento del personal operativo y de supervisión...(7).

#### Fase de fabricación.

Para cada tipo de especialidad farmacéutica hay varias fases en el proceso de fabricación que necesitan ser calificadas para validar el proceso completo. Para un producto típico parenteral las fases son:...(24).

- Pasada de la materia prima.
- Preparación de los componentes.
- Mezclado.
- Aforo.

- Prefiltración.
- Filtración estéril.
- Llenado.
- Esterilización final (si es posible).
- Prueba de hermeticidad.
- Inspección visual.
- Acondicionamiento.
- Sistema de documentación.
- Equipo.
- Procesos de esterilización de materiales.
- Pruebas de integridad para las membranas filtrantes.
- Controles microbiológicos en las áreas.
- Control de partículas en las áreas asepticas.

#### Diseño del producto.

Los industriales Japoneses han encontrado que el 40 % de todos los problemas de calidad se localizan en el diseño del producto. Un diseño de alta calidad nos permitirá reducir considerablemente los problemas potenciales para conseguir la calidad del mismo...(28).

A lo largo de la fase de desarrollo es preciso seguir una metodología racional encaminada a la futura validación que incluye:

- Definición de las características de calidad de un producto (variables dependientes).

- Selección de tecnología y materiales (variables independientes).

- Relación de variables.

- Experimentación racional.

- Establecimiento de los límites y especificaciones.

- Preparación del documento de transferencia.

- Cuando ha concluido exitosamente el trabajo anterior y el producto ha sido evaluado y ha demostrado cumplir con las características de calidad esperada, debemos ser capaces de emitir un documento que nos permita transferir la tecnología a las áreas productivas...(28).

### III. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Hasta hace poco la industria farmaceutica mexicana carecia de reglamentaciones oficiales concernientes a las Buenas Prácticas de Manufactura, por lo que era necesario adoptar normas publicadas en otros paises. Actualmente, finales de 1988 se cuenta con la regulación de prácticas adecuadas de manufactura (PAM) vigentes para los productos farmacéuticos y de una Norma Técnica que establece la Guías Generales de Validación, emitidas por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud.

A pesar de ello y hablando de validación de procesos, es necesario adoptar las normas y regulaciones publicadas en otros paises. "Los criterios para la aceptabilidad de la validación pueden ser derivados de muchas fuentes; estas fuentes incluyen pero no son limitantes a estándares publicados (especificaciones de la NASA, guías de la FDA, USP, Who etc...(12).

La norma técnica que establece las guías Generales de Validación en su artículo 5 menciona "A fin de asegurar la calidad del producto, se deberá tener atención cuidadosa a un número de factores que incluye la selección de partes y materiales de calidad, el diseño de los procesos y de los productos, el control del proceso y las pruebas del producto en proceso o terminado". En

su artículo 6 establece: "La Validación de los procesos en un elemento clave para asegurarnos que las metas de calidad se cumplan".

La validación del proceso consiste en establecer la evidencia documentada que nos proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico será capaz de producir consistentemente un producto con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Es importante que el fabricante prepare un protocolo de Validación que especifique los procedimientos (y las pruebas) que deberán llevarse a cabo y los datos que deberán recabarse. (art. 7). Se deberá recabar y documentar la información referente a las variables críticas del proceso. Mediante análisis de datos obtenidos se conocerá la variabilidad de los parámetros del proceso y se establecerá si el equipo y los controles de proceso son o no adecuados para asegurar que cumpla las especificaciones del producto (art.8).

Para nuestro interés retomaremos el capítulo IV art. 14 que establece "En la validación prospectiva los siguientes elementos se consideran claves".

#### Equipo.

Calificación de instalación. "Los estudios de calificación establecen la confianza de que el equipo de proceso y los sistemas

auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancia establecidos". "Esta fase de la Validación incluye el examen del diseño del equipo: la determinación de la calibración, el mantenimiento y los requisitos de ajustes e identificación". La calificación de las instalaciones deberá incluir una revisión de los procedimientos de mantenimiento correspondientes, las listas de refacciones y los métodos de calibración para cada instrumento de medición del equipo.

#### **Procesos.**

Calificación del desempeño: El propósito de los estudios de calificación de desempeño es proporcionar las pruebas rigurosas que demuestren la efectividad y reproducibilidad del proceso. Al integrar la fase de calificación de desempeño de la Validación es de entenderse que se han establecido las especificaciones de proceso y que se ha comprobado que son aceptables a través de métodos analíticos y que el equipo ha sido considerado como aceptable sobre la base de los estudios de instalación correspondientes.

Como podemos observar la Guías Generales de Validación emitidas por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud establece de manera general los lineamientos que se deben de seguir para la Validación de procesos de producción en la industria farmacéutica, pero no establece los límites máximos y

mínimos de aceptación para la Validación de sistemas y equipos involucrados en la fabricación de productos estériles, por tal motivo en el presente trabajo se desglosarán e intercalarán los requisitos impuestos por la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, con las especificaciones dictadas por Instituciones especializadas en el control y aseguramiento de la calidad en los productos farmacéuticos a nivel internacional.

Se pretende establecer una metodología general de Validación de procesos, por tal motivo se encauto la Validación de un producto parenteral vitamínico para uso veterinario. Como ya se había mencionado la Validación de procesos requiere del control absoluto de todas las variables involucradas en el. La importancia relativa de un elemento puede variar de un proceso a otro, por lo que cada proceso requiere su propia Validación. Tal como establece el artículo 14 de las Guías de validación consideramos clave la calificación de equipos, instalaciones, personal, sistemas y procesos de producción, cabe mencionar que los métodos analíticos y el diseño del producto no se calificaron debido a que pertenecen a departamentos ajenos al de producción, pero no por ello se excluye de los programas de Validación establecidos por la empresa, se sabe de antemano que el trabajo de Validación es un conjunto de esfuerzos de los departamentos de Control de Calidad-Producción- Ingeniería- Validación garantía de la calidad.

#### IV OBJETIVOS

- Encauzar la validación en un proceso de fabricación de un producto parenteral vitamínico para uso veterinario, hasta producto a granel.
- Calificar los elementos esenciales que involucran a la validación del proceso, como son: los sistemas, el equipo y las instalaciones que por su importancia se consideran críticos en el proceso.
- Estructurar documentalmente un protocolo de Validación para el proceso de fabricación.

## V HIPOTESIS DE TRABAJO

El establecer los lineamientos a seguir en la Validación de un proceso parenteral facilitará la elaboración de guías y protocolos de validación de futuros procesos. la metodología de trabajo expuesta servirá de base para consolidar un programa definido y sistemático de validación que abarca métodos, sistemas y procesos.

## VI MATERIAL Y EQUIPO

- Autoclave marca Scientific.
- Ultravioleta Indicating meter sterilamos No. 1266.
- Anemómetro Air volume meter 05949-40 Cole Palmer Instrument.
- Contador de partículas "Air techniques Incorporated 208".
- Muestreador Microbiológico -Std - 203.
- Parrilla de calentamiento marca Termolyne type 1000 stir plate.
- Manómetro de presión diferencial marca Dwyer de -0.5 a 3 pulgadas columna de agua.
- Conductímetro Conductivity/TDS indicators 0-99.9 micromohos.
- Termómetro Taylor de mercurio escala -20 a 250 ° C.
- Plato de filtración Millipore de 290 milímetros.
- Tanque de presurización marca polinox.
- Regulador de presión de gas marca Harris modelo 25.
- Tacómetro de contacto marca DUMO rango 4500 rpm.

VII. METODOLOGIA RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION

SECCION SISTEMAS

Sistema a Evaluar	Clave de la Validación	Fecha:
AGUA		Clave del Documento

OBJETIVO

Evaluar el correcto funcionamiento del sistema de Agua Deionizada de la planta farmacéutica.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del Jefe de Producción. Jefe de Validación que el presente protocolo se cumpla.

PERIODICIDAD

Se seguirá un programa de muestreo diario en diferentes puntos del sistema.

DEFINICION

El sistema de agua deionizada cuenta con un suavizador, un filtro de carbón activado, una columna de resinas de intercambio iónico, un sistema de distribución y un tanque de almacenamiento.

El sistema provee agua deionizada de calidad, agua purificada USP XXI.

Especificaciones del agua purificada USP XXI

Numero	Determinacion	
1	Descripcion	Liquido incoloro y con sabor caracteristico.
2	pH	5.7
3	Cloruros	Pasa la prueba
4	Sulfatos	Pasa la prueba
5	Amonio	Menor a 0.3 partes por millon
6	Calcio	Pasa la prueba
7	Dióxido de carbono	Pasa la prueba
8	Metales pesados	Pasa la prueba
9	Sustancias oxidables	Pasa la prueba
10	Solidos totales	No mas de 0.001%
11	Pureza bacteriológica	500 ufc /ml
12	Conductividad	0 a 3 micromohos/cm.* <sup>2</sup>

\* Prueba no farmacopeica.

### Diagrama y Calendario de Muestreo

Determinación Número	Lugar de muestreo	Periodicidad
1, 2, 3, 4, 5, 6 7, 8, 9, 10, 11, 12.	a la salida del desio- nizador	1 vez por semana
1, 2, 11.	Agua potable	1 vez por semana
1, 2, 3, 9, 11, 12.	En el tanque de alma- cenamiento.	1 vez por semana
1, 2, 3, 9, 11.	Después del filtro de carbón.	1 vez por semana
Todas	Tubería terminal	1 vez por semana

Los criterios de aceptación son los establecidos por la USP XXI.

#### Descripción del sistema:

Suavizador.

Marca : Permuttit.

Capacidad : 5 pies de resina.

Función : Suavizar el agua potable eliminando los iones dibalentes (Sulfato, Carbonato y Calcio principalmente), generalmente se utiliza para retrolabar las resinas antes de regenerar.

Filtro de Carbon.

Marca : Permuttit.

Capacidad : 10 pies.

Función : Eliminación de materia orgánica, este proceso depende de la velocidad de difusión de la molécula orgánica a través de los poros del filtro de carbón, ciertos tipos de carbón eliminan cloraminas, el carbón también elimina cloro libre.

Columna de lecho mezclado.

Marca : Permuttit.

Capacidad : 30 pies de resina.

Función : Las resinas ceden iones hidrógeno a cambio de cationes o iones hidróxido a cambio de aniones. Las resinas catiónicas hechas de estireno y divinil-benceno con grupos sulfónicos ácidos, cederá un ión hidrógeno por cada catión retenido. Así mismo las resinas aniónicas, hechas de los mismos materiales con grupos cuaternario de amonio cederán un ión hidróxido por cada anión retenido.

El ión hidrógeno de la resina catiónica se unirá al hidróxido de la resina anionica, para formar agua.

Tanque de almacenamiento.

Marca : S/M.

Capacidad : 15000 litros.

**Función :** Almacenar el Agua Deionizada para uso posterior el tanque consta de un recubrimiento de vidrio lo que evita que el Agua Deionizada oxide al tanque.

Los resultados obtenidos durante el programa de muestreo se esquematizan en la Tabla No.1.

En el anexo II. se presenta un formato de reporte analítico del control químico y microbiológico del agua deionizada.

Tabla No.1

		LUGAR DE DETERMINACION				
Ciclo		1	2	3	4	5
Descripción	1	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	+
pH	1	8.9	7.1	5.8	6.0	6.2
	2	7.3	7.2	6.2	6.5	6.9
	3	8.0	7.9	6.0	6.9	7.0
	4	7.1	6.9	7.0	7.0	6.4
Cloruros	1			+	+	+
	2			+	+	+
	3			+	+	+
	4			+	+	+
Sulfatos	1			+		+
	2			+		+
	3			+		+
	4			+		+
Amonio	1			+		+
	2			+		+
	3			+		+
	4			+		+
Calcio	1			+		+
	2			+		+
	3			+		+
	4			+		+
Dioxido de Carbono	1		+	+		+
	2		+	+		+
	3		+	+		+
	4		+	+		+

+ Conforme.

Tabla No. 1

		LUGAR DE DETERMINACION				
Ciclo	1	2	3	4	5	
Metales pesados	1		+		+	
	2		+		+	
	3		+		+	
	4		+		+	
Sustancias oxidables	1		+		+	
	2		+		+	
	3		+		+	
	4		+		+	
Sólidos totales	1			0.0001 %	0.0007 %	
	2			0.0005 %	0.0008 %	
	3			0.0002 %	0.0005 %	
	4			0.0004 %	0.0006 %	
Pureza bacteriológica	1	+	83UFC/100ml	0	3.5UFC/ml	- INC.
	2	&	92 "	3.0UFC/ml	4.1 "	+9.2UFC/ml
	3	&	74 "	1.5 "	3.9 "	- INC.
	4	&	82 "	4.5 "	5.6 "	- INC.
Conductividad	1			0.1Micromohos	0.9micromohos	
	2			0.3 por cm <sup>2</sup>	1.3 por cm <sup>2</sup>	
	3			1.0	2.5	
	4			0.7	1.8	

\*En los reportes de UFC/ml se Utilizarón 25 ml de agua (por el método de filtración con membrana). - Incontables. + Conforme, & Ausente.

1 = Potable.

Ver diagrama No.2

2 = Después del filtro de carbón.

3 = A la salida del deionizador.

4 = En el tanque de almacenamiento.

5 = Toma de agua final.

## Análisis de Resultados.

El programa de evaluación del sistema de agua deionizada se llevó a cabo durante 4 ciclos. los resultados reflejan el comportamiento en los diferentes sitios de muestreo por ejemplo:

La correlación de la pureza bacteriológica en los diferentes puntos de muestreo es clara, mientras el agua potable presenta una ausencia de coliformes y una cuenta baja por membrana de filtración; (debido a la presencia de cloro), en el agua después del deionizador (agua libre de cloro) las cuentas se incrementan considerablemente, llegando al punto de incontables en la última toma de agua en la tubería de suministro.

El análisis de agua que sale del filtro de carbón es ilustrativo, de que el equipo se encuentra funcionando de manera adecuada pues si observamos en la tabla No.1 veremos que el parámetro de sustancias oxidables (función principal del filtro de carbón), se cumple satisfactoriamente. La cuenta microbiológica en este punto es relativamente baja esto se puede explicar por el hecho de que el carbón activado adsorbe una pequeña porción de microorganismos.

El análisis de la muestra tomada en el tanque de almacenamiento nos muestra que el agua tiende a aumentar su pH y su conductividad, comparativamente con la muestra tomada a la

salida del deionizador este incremento tal vez se deba a que el tanque de almacenamiento es vidriado y el vidrio es fabricado a base de borosilicatos, por lo que no se descarta la posibilidad de que la liberación de estos elementos influya en este aumento. En cuanto al comportamiento microbiológico en el tanque es claro que existe un aumento considerable de la carga microbiana este resultado es lógico si partimos de la idea de que esa agua se encuentra desprotegida (esta libre de cloro).

Si observamos la correlación existente entre los comportamientos microbiológicos de los diferentes puntos de muestreo Tabla No.1 notaremos un incremento en las cuentas microbianas en la salida del deionizador comprobando que las resinas contribuyen a la elevación de la carga microbiana. sólo en el primer muestreo se observó un resultado de cero colonias. esto se debió a que se acababan de regenerar las resinas.

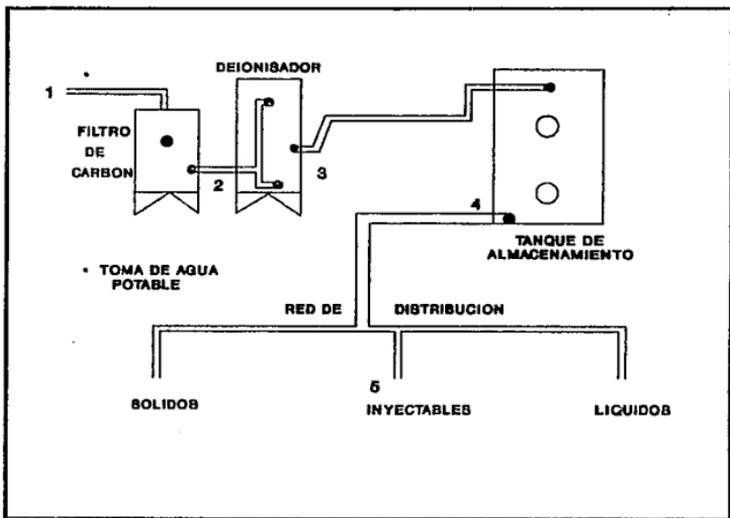


Figura No. 2 DIAGRAMA DE DISTRIBUCION DE AGUA

PROCOLO GENERAL DE VALIDACION

SECCION SISTEMAS

Sistema a Evaluar	Clave de la Validacion	Fecha
Sistema de aire		Clave del Documento

OBJETIVO

Evaluar el correcto funcionamiento del sistema de filtracion de aire para el área estéril.

RESPONSABILIDAD

Será responsabilidad del Gerente de Ingenieria y del Jefe de Validación que el presente protocolo se cumpla.

PERIODICIDAD

Se evaluará el sistema mensualmente o antes si asi lo determina el Gerente de Control de Calidad.

## DEFINICION

El sistema de aire está constituido por un subsistema de inyección y un sistema de aire acondicionado. El primer subsistema esta constituido por un banco de filtros con 4 filtros desechables, 4 filtros de mediana eficiencia y 4 filtros absolutos, una caja de mezclas con un motor eléctrico y un ventilador centrífugo, ductos de conducción, 8 rejillas de extracción, 8 difusores de inyección 1 campana de flujo laminar vertical provista de 5 filtros absolutos.

### Especificaciones del aire filtrado

Determinación	Límite
Cambios de aire por hora	No menos de 20 para todas las áreas No menos de 100 para la campana de flujo laminar
Velocidad de extracción	No menos del 70 %
Presión diferencial	No menos de 0.05 pulgadas columna de agua para 1
Prueba de humo	Positivo para las áreas.
Conteo de partículas	No más de 100 por pie cúbico en la campana.

Determinacion	Limite
Conteo de particulas Viabes	No mas de 4 UFC/caja para bacterias No mas de 1 UFC/caja para hongos.
Conteo de particulas viabes	No mas de 26.6 UFC/m <sup>3</sup> para bacterias.
Muestreador STA-203	No mas de 0 UFC/m <sup>3</sup> para hongos.
Temperatura	Entre 20 y 22 ° C.

#### Especificaciones del sistema de inyección de aire

##### Descripción.

El sistema está constituido por un gabinete para filtros desechables de baja eficiencia, 4 filtros de bolsa de alta eficiencia y filtros absolutos.

Localización. En la parte sur de la azotea de edificio de producción.

## C O M P O N E N T E S

Gabinete para filtros. Es la estructura para contener los filtros absolutos, filtros de alta y baja eficiencia el gabinete está constituido con lámina galvanizada de calibre 22" recubierto exteriormente con pintura anticorrosiva, se encuentra antes del ventilador centrifugo del modulo filtracion, el gabinete se encuentra instalado al piso de la azotea sostenido por solera de fierro colado, los prefiltros y filtros de vaja eficiencia están integrados por media filtrante preformada con bolsas de fibra sintética retardante al fuego, constan de dos capas de material aglutinado de diferentes tamaños de fibras y densidades. La capa anterior es de menor densidad, retiene partículas grandes y pesadas mientras que la capa posterior más densa, retiene partículas pequeñas y ligeras. La media filtrante tiene propiedades no higroscópicas o sea que no absorbe ni libera humedad aun en el ambiente más extremoso. El prefiltro de alta eficiencia está constituido por una media filtrante de fibra de vidrio aglutinado con resina fenólica, las bolsas están ensambladas sobre un separador integral interno y flexible, montado en un marco de lámina galvanizada calibre No. 16. Los filtros absolutos poseen una media filtrante de fibra de vidrio ultrafina plegada sobre separadores de aluminio y un soporte de madera aglutinada.

Modulo de ventilacion centrifuga. El modulo esta constituido por ductos, ventilador centrifugo accionado por un motor eléctrico mediante transmisión de poleas y bandas, instalado sobre una base antivibratoria y ductos de extracción y expulsión. El ventilador es de tipo Vent-set con aspas aerodinámicas de aluminio.

Unidad paquete de refrigeracion. Consta de una unidad acondicionadora de aire marca CARRIER tipo, paquete, modelo 50 CH-006 con capacidad para 60,000 BTU/HR (5 toneladas de refrigeración), para operar a 220/3/60, con un compresor semihermético, condensador, evaporador y tablero de control.

Antes de iniciar la evaluación del sistema de inyección de aire se solicitó el servicio de cambio de filtros y balanceo de presiones deferenciales entre los cuartos del área estéril.

Los resultados de la evaluación del sistema de aire son los siguientes:

Tabla No.1

Determinación de los cambios de aire por hora

AREA ** NUMERO	*1	*2	*3	*4	*5
1	40	0.9	0.7 x 0.7	1587.6	39.69
2	177.5	a) 0.90 b) 1 c) 0.85 d) 0.90	0.7 x 0.7	a) 1587.6 b) 1764 c) 1499.4 d) 1587.6	36.25
3	32	e) 0.7	0.7 x 0.7	1234.8	36.58
4	32	f) 0.6	0.7 x 0.7	1058.4	33.07
5	32	g) 0.6	0.7 x 0.7	1058.4	36.58
6	80	h) 1.0	0.7 x 0.7	1764.0	22.05
Campana de flujo laminar	Voumen hasta el piso. 11.129	0.6	1.219X3.048	8025.5	721.13

- \*1 = Voumen en m<sup>3</sup>.
- \*2 = Velocidad de salida m/s.
- \*3 = Medida del difusor en metros.
- \*4 = Cálculo en m<sup>3</sup>/hora.
- \*5 = Cambios de aire por hora.
- \*\* Ver diagrama No. (3).

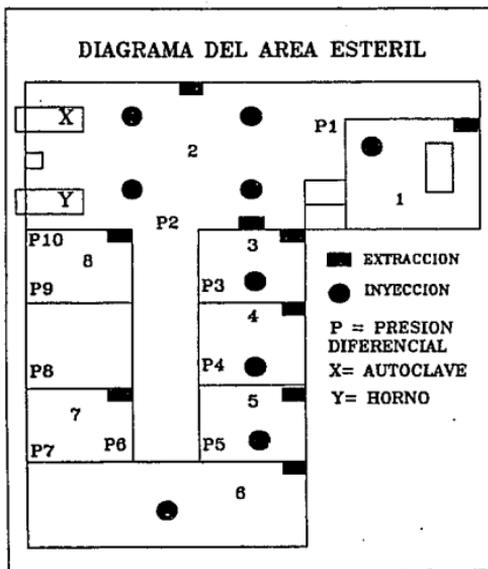


DIAGRAMA No.3 EVALUACION DE LAS PROPIEDADES FISICAS

Para el calculo de los cambios de aire por hora se sigue la siguiente ecuación:

$$\text{Velocidad de aire determinado en m/s} \times \text{Area de salida del aire en m}^2 \times \frac{3600 \text{ seg.}}{1 \text{ hora}} = R \text{ en m}^3/\text{h}$$

R se divide entre el volumen del area en m<sup>3</sup>  $\frac{\text{Cambios}}{\text{hora}}$

En el analisis dimensional R se expresa en m<sup>3</sup> entre los m<sup>3</sup> del Area

$$\text{Resulta que } Y = \frac{\text{Cambios}}{\text{hora}}$$

Tabla No.2  
Determinación del volumen de extracción

AREA NUMERO	*1	*2	*3	*4	*5
1	40	0.8	0.40 x 0.80	23.04	58.05
2	177.5	a) 1.5 b) 2.1	a) 0.40 x 0.80 b) 0.40 x 0.80	a) 9.73 b) 13.82	64.44
3	32	0.75	0.40 x 0.80	27	69.98
4	32	0.65	0.40 x 0.80	23.4	70.75
5	32	0.70	0.40 x 0.80	25.2	65.36
6	80	1.3	0.40 x 0.80	18.7	84.89
7	24	0.5	0.40 x 0.80	24	-
8	24	0.55	0.40 x 0.80	26.4	-

\*1=Volumen en m<sup>3</sup>.  
\*3=Medida de la rejilla de extracción en m.

\*2=Velocidad de salida en m<sup>3</sup>.  
\*4=Cambios de aire.  
\*5=Porcentaje de extracción.

Para el calculo del porcentaje de extraccien se sigue la ecuación empleada para los cambios por hora sólo que al final se dividen los cambios de aire de la extracción entre los cambios de aire de la inyección.

$$\frac{\text{Cambios por hora de extracción}}{\text{Cambios por hora de inyección}} = \text{Porcentaje de extracción.}$$

### Análisis de Resultados.

Es importante analizar este parámetro de evaluación, en primer lugar el hecho de manejar un cierto porcentaje de extracción es para optimizar la utilización de la unidad paquete de aire acondicionado y para reutilizar el aire que ya se encuentra filtrado. Si bien el sistema de extracción apenas cumple con los criterios de aceptación técnicamente debe aprobarse puesto que el diseño del área presenta muchas puertas por las cuales existen fugas de aire, compensando con este hecho los bajos porcentajes de extracción; el no tener un cierto grado de protección en cuanto al equipo de extracción nos podría sugerir que en condiciones críticas el equipo no responderá, actualmente se tiene abierta la rejilla de tomo de aire exterior a un 30 % aproximadamente, si pensamos hipotéticamente en una saturación de los filtros, (condición desfavorable) en la cual disminuye la inyección de aire, sería lógico pensar que el porcentaje de extracción aumentaría.

Tanto la velocidad de inyección como la velocidad de extracción fueron determinadas con un anemómetro marca Cole Palmer

Tabla No. 3

Resultados para las determinaciones de presión diferencial

Sitio	Determinación 1	Determinación 2	Determinación 3
P1	0.1	0.09	0.12 *
P2	0.08	0.07	0.08 o
P3	0.02	0.02	0.02 +
P4	0.018	0.02	0.022+
P5	0.021	0.019	0.02 +
P6	0.1	0.13	0.11 -
P7	0.01	0.015	0.01 ++
P8	0.11	0.13	0.10 oo
P9	0.01	0.009	0.01 **
P10	0.0	0.009	0.009+-

\* = Positivo para llenado.  
 + = Positivo de las áreas  
 contra el pasillo.  
 oo = Positivo contra vestidor.  
 +- = Positivo contra exterior.

o = Positivo para área 2.  
 - = Positivo contra área 7.  
 ++ = Positivo contra área 7.  
 \*\* = Positivo contra desvestidor

De manera simultánea se realizó la prueba de humo con hielo seco (CO<sub>2</sub>) se puso especial atención en los puntos en los cuales la presión diferencial fue baja. La direccionalidad que toma el hielo ratifica las lecturas de presión diferencial.

Tabla No.4

Resultados de muestreo microbiológico en cajas.

Ver diagrama No. (4).

Posición	Agar a	Saboraud b	H c	Trypticaseína y soya		
				Agar a	b	c
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	1	0	0	1	0	1
5	1	0	0	0	2	2
6	0	0	1	1	2	2
7	0	0	0	0	0	0
8	0	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	1	0
10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	2	0	1
13	0	1	0	1	0	3
14	0	0	0	1	2	3

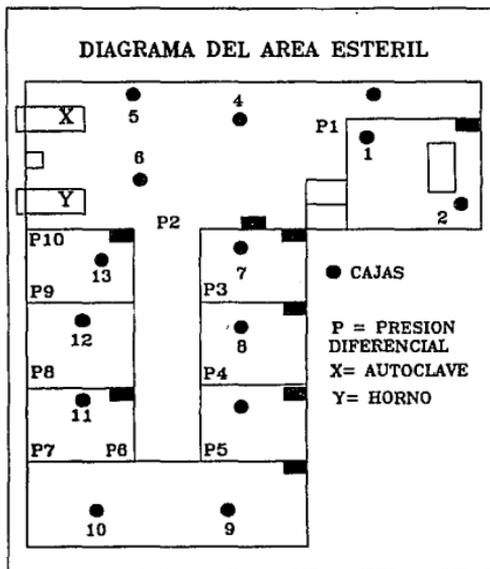


DIAGRAMA No.4 EVALUACION DE LAS PROPIEDADES MICROBIOLOGICAS

a = Primera determinación.  
 b = Segunda determinación.  
 c = Tercera determinación.

Límites: 4 unidades Formadoras de colonia por caja para bacterias.  
 1 Unidad Formadora de colonia para hongos.

Condiciones de incubación: 48 horas a 37 C

Los resultados de la cuenta microbiológica por impactación mediante el equipo STA-203 (el cual consta de una bomba de vacío que provoca una volúmen de preparación de 10 l/por minuto, expuesto por 15 minutos por cada sección de la caja), son los siguientes:

Se reporta el número de unidades formadoras de colonia desarrolladas y el número de unidades formadoras de colonia por metro cúbico de aire muestreado.

Resultados de las unidades formadoras de colonia UFC desarrolladas.

Tabla No.5

SITIO ver diagrama No.4	AGAR SABORAUD			AGAR TRIPTICASEINHA Y SOYA		
	a	b	c	a	b	c
Area de llenado	0	0	0	1	2	1
Area aledana a: la de llenado	0	0	0	2	2	3

Tabla No.5

SITIO ver diagrama No.4	AGAR SABOURAUD			AGAR TRIPTICASEINHA Y SOYA		
	a	b	c	a	b	c
Pasillo	0	0	0	2	2	2
Vestidor	0	0	0	3	1	3
Desvestidor	0	0	0	3	3	2

Cajas con Agar sabouraud para hongos, limite 0 UFC/m<sup>3</sup>

Cajas con Agar tripticaseina y soya, limite 26.6 UFC/m<sup>3</sup>.

El volumen total de separación por muestreo es de 10 l/min y el tiempo de muestreo es de 15 minutos para el cálculo de las UFC/m<sup>3</sup> se sigue la siguiente ecuación:

$$UFC/l = \frac{\text{Número de colonias}}{\text{(Volumen de separación por el tiempo)}}$$

Para el cálculo UFC/m<sup>3</sup> se considera que:

$$1 \text{ dm}^3 = 1 \text{ l.}$$

$$1000 \text{ dm}^3 = 1 \text{ m}^3.$$

De tal manera que se multiplica los UFC/l por 1000 y se obtienen UFC/m<sup>3</sup> a continuación se muestra una tabla de equivalencias de UFC/l a UFC/m<sup>3</sup>.

Tabla No.6

UFC	UFC/l	UFC/m <sup>3</sup>
1	0.0088	8.6
2	0.0133	13.3
3	0.020	20.0
4	0.0288	26.6
5	0.0333	33.3

#### Análisis de resultados.

De manera general se puede decir que los resultados de los muestreos microbiológicos son satisfactorios ya que mantienen cuentas bajas en las áreas aledañas al área estéril, probablemente las cuentas se encuentren elevadas en el área del desvestidor. lugar en el que prevalecen 20 UFC/m<sup>3</sup>. este resultado se puede considerar aceptable ya que es un cuarto en el que se ingresa con ropa no estéril además tiene como paleativo el hecho de cuenta con un sistema de extracción y con un gradiente de presión diferencial adecuado.

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION

SECCION EQUIPOS

Equipo:	Clave del equipo_____	Fecha_____
Autoclave Scientific	Calificación Clave_____	Clave del documento_____

OBJETIVOS

Proveer una guía descriptiva de los componentes importantes del autoclave científico.

DESCRIPCION

Autoclave marca científico modelo 11716 equipada con los siguientes aditamentos:

- a) Sistemas de esterilización automática para ciclo de vapor y óxido de etileno.
- b) Tablero de control marca Cyclotrol T. M. equipado con:
  - b1) Seleccionador del tipo de materiales por esterilización.
  - b2) Reloj de tiempo de esterilización.
  - b3) Graficador de temperatura y carta de esterilización.
  - b4) Sistema de encendido.
  - b5) Timer de venteo.

- c) Equipo automático de termopares marca Leeds & Northrup, equipado con graficador de temperatura de termopares.
- d) Bomba de vacío marca CROKEER con 5 caballos de potencia.
- e) Sistema de válvulas de seguridad.

Cuenta con las siguientes válvulas.

- a) De seguridad en la chaqueta.
- b) De seguridad en la cámara.
- c) De purga.
- d) Para condensados en la línea de vapor y vacío.
- e) Reguladores de vapor.
- f) Doble compuerta.

Además cuenta con los siguientes manómetros.

- a) Manómetro de presión de aire comprimido en la válvula de regulación de vapor.
- c) Manómetro antes de la entrada de la cámara.
- d) Manómetro de presión antes de la chaqueta.
- e) Sistema de alarma visual y audible para evitar que las dos puertas se habrán al mismo tiempo.

ANALISIS DE COMPONENTES

COMPONENTES	DESCRIPCION	FUNCION
Termopares	<p>Marca Electronica Industrial Monclova. Doce termopares tipo " T " constituidos de dos alambres el primero de cobre y el segundo de constantano recubiertos exteriormente por un blindaje, metalico de malla de alambre tipo SS (malla de acero inoxidable) con rango de temperatura de 190 a 400 grados centigrados con un rango de variacion de + 0.75 % resistente a las atmosferas altamente oxidantes y reductoras.</p>	<p>Verificar la temperatura que se alcanza en la cámara durante los procesos de esterilización.</p>
Graficador	<p>MARCA LN ( LEEDS &amp; Northup) para graficar lineales por impresion con rango de 70 grados a 270 grados F. y calibrada de velocidad de avance para que cada cuadro equivalga a 3 minutos con sello impresor que imprime por número de termopar.</p>	<p>Llevar el registro de las temperaturas alcanzadas en la cámara durante los procesos de esterilización.</p>
Tiempo de venteo	<p>Marca. Eagle Signal F. W. Company. Reloj de caratula con ajuste manual del tiempo de venteo calibrado para la válvula en cuanto alcance los 150 grados C. la cámara del autoclave.</p>	<p>Controla los tiempos de venteo para la expulsión del aire de la cámara.</p>
Indicadores de vacío	<p>Focos de alarma, rojo para, ciclo completo entrada de vapor, y exposición, verdes para venteo cerrado, enfriamiento, y vacío a amarillos para arranque, blancos seleccionar el tipo de material a esterilizar.</p>	<p>Indicadores visuales de las fases del ciclo de esterilización.</p>

COMPONENTES	DESCRIPCION	FUNCION
Bomba controladora de vapor.	Marca: HONEYWELL, bomba reguladora del paso del vapor, a la cámara accionando automáticamente en cuanto se detecta caídas de presión en la cámara el cierre al paso de vapor se acciona mediante un controlador. Todo el mecanismo de apertura y cierre se lleva a cabo con aire comprimido Modelo No. 859105-1DA0-181-14 PELI 122-50. Rango de 3 a 15 PSIG. Rango de seguridad: 20 PSIG. Tamaño 1 1/2 pulgadas 9101.	Controlar el paso de vapor a la cámara para mantener la presión de la cámara estable.
Manómetro de aire comprimido.	Marca METRON tipo caratula rango de 0-14 Kg/cm2.	Registrar la presión de trabajo de la línea de aire comprimido.
Filtro de purga en la línea de aire comprimido.	Marca: NORGREN. Modelo: F12-400 M3TA capacidad máxima de trabajo 10 Kg/cm2 Temperatura máxima de trabajo: 50 grados C.	Eliminar los condensados de agua en la línea de aire comprimido y las tracas de aceite.
Manómetro de línea de vapor.	Marca: EMCA SUREX de 0 a 7 Kg/cm2 Tipo: Caratula.	Registrar la presión de trabajo de la línea de vapor.
Válvula de seguridad de la cámara y de la chaqueta.	Marca: WALWORTH tamaño 51 mm. Tipo: 1542 presión de seguridad 0.2 Kg/cm2 Calibrada a 2.1 Kg/cm2 Capacidad 833.1 Kg vapor/h.	Accionarse cuando existe una sobre presión en la cámara o en la chaqueta del autoclave para despresurizarla.

COMPONENTES	DESCRIPCION	FUNCION
Cuerpo del autoclave camara.	Medidas: Largo 2.80 mt. ancho 1.07 mt. Altura 1.00 mt. fabricada en placa de acero inoxidable para resistir una presión máxima de 40 PSIG. a 300 °F.	
Bomba de vacío	Marca: CROKEER de 5 caballos de potencia 3 fases.	Evaluar el aire en la cámara o bien como auxiliar en el secado de los materiales.

-----

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION  
SECCION EQUIPOS

Equipo:	Clave de la calificación de sistemas de termopares.	Fecha _____
Autoclave Scientific		Clave del documento _____

O B J E T I V O

Calificar el funcionamiento de los sistemas de control (Temperatura) del Autoclave Scientific simulando una corrida de esterilización.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del Jefe de Producción y el Jefe de Validación que el presente protocolo se cumpla.

PERIODICIDAD

Se evaluarán los termopares trimestralmente o antes si así lo determinan la gerencia de Control de Calidad.

Procedimiento de calificación de termopares.

**Material:**

- 1) Matraz Erlenmeyer de 100 ml.
- 2) Tapon horadado.
- 3) Tubo de vidrio.
- 4) Termómetro de mercurio de 20 a 180 grados centígrados (calibrado en el CINVESTAP).
- 5) Parrilla.
- 6) Tripie.

**Metodología.**

- 1) Agregar aproximadamente 500 ml. aceite mineral al matraz Erlenmeyer.
- 2) Armar el tapon incertando con mucho cuidado el termometro y el tubo de vidrio.
- 3) Tapar el matraz con el tapón sellandolo perfectamente.
- 4) Introducir el sensor del termopara por el tubo de vidrio hasta que se sumerja en el aceite mineral.
- 5) Conectar la parrilla de calentamiento v registrar la temperatura cada 5 minutos.
- 6) Comparar las lecturas Termometro-Termopar y en caso de existir variacion, calcular el porcentaje de error.
- 7) Repetir los pasos para cada termopar.
- 8) Anotar en la bitácora los resultados.

R E S U L T A D O S

TABLA No.1 TEMPERATURA DEL GRAFICADOR

°  
C

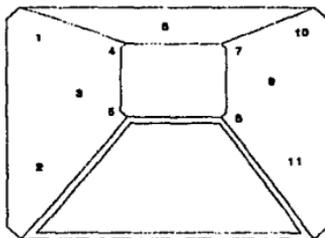
TERMÓMETRO	T I E M P O M I N U T O S						
	5	10	15	20	25	30	35
1	41	78	96.5	107.5	116.5	124	128
2	28.5	28.5	28.5	28.5	29	29	29
3	26.5	41.5	70.5	83.5	96.5	119.5	130
4	29	47.5	72	93.5	109	121	128
5	30	46	66.5	84	107.5	118.5	123.5
6	28	48	71.5	93.5	110	121	128.5
7	32	49	70.5	90	117	128	124
8	0	0	0	0	0	0	0
9							
10	30	47	69	84	109	119	124
11	33	48	70	82	107	120	134
12							

R E S U L T A D O S  
 TABLA No. 2 TEMPERATURA DEL TERMOMETRO  
 °  
 C

TERMOPAR	T I E M P O    M I N U T O S							
	5	10	15	20	25	30	35	
1	38	80	100	108	116	124	128	
2	27	40	62	82	94	113	122	
3	27	41	69	82	96	118	129	
4	28.5	45	70	93	110	120	127	
5	30	46	67	85	106	116	122	
6	28	45	72	93	110	120	126	
7	32	49	71	90	115	126	131	
8	38	80	100	106	116	124	128	
9								
10	30	47.5	69	84	109	119	124	
11	33.5	47.5	69.5	82	107	120	133	
12								

OBSERVACIONES: El termopar 9 y 12 tenían el sensor roto por lo que no se realizó la corrida. el termopar 8 aparentemente se encontraba en buen estado pero no registro movimiento alguno el registrador.

## DIAGRAMA DE DISTRIBUCION DE TERMOPARES



NOTA: LA LOCALIZACION DEL TERMOPAR No.12 ES AL CENTRO  
DE LA CAMARA PERO SE ENCUENTRA FLOTANDO

DIAGRAMA No.5 DISTRIBUCION DE TERMOPARES

#### Analisis de resultados.

El análisis de resultados de la tabla No.1 muestra que el graficador no registra lecturas en el termopar No.8 este termopar aparentemente se encontraba en buen estado físico pero al realizar la corrida de simulación del proceso de esterilización nos dimos cuenta que no funcionaba. los termopares 9 y 10 se descartaron antes de iniciar la corrida debido a que presentaban roturas y falso contacto entre los alambres del termopar. Asi mismo el termopar número 2 mostro que se encontraba en mal estado aunque físicamente se apreciara bien.

Si comparamos las tablas 1 y 2 observaremos que la diferencia de temperaturas entre el sistema termopar-graficador (TG), y el termometro no son significativas lo que nos indica que el sistema TG funciona adecuadamente. especialmente a la temperatura proxima a la de esterilización que se alcanza sobre los 30 minutos.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION

SECCION EQUIPOS

Equipo:	Clave del equipo: _____	Fecha _____
Autoclave Scientific	Programa de limpieza y mantenimiento preventivo.	Clave del documento _____

O B J E T I V O

Asegurar el buen estado y funcionamiento del autoclave Scientific mediante el establecimiento de un programa de limpieza y mantenimiento preventivo.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad de Jefe de Produccion y del Jefe de Mantenimiento llevar a cabo el siguiente protocolo.

PERIODICIDAD

La limpieza se efectuará cada 15 días o antes si así lo determina el Jefe de Producción, el mantenimiento se llevará a cabo mensualmente o antes si así lo determina el jefe de producción.

Metodología para la limpieza.

**MATERIALES:**

- Cepillo de alambre de acero inoxidable.
- Lija de esmeril mediana.
- Lija de carburo de silicio a 99.
- Llave de arias 3/8.
- Manguera.
- Cubeta.
- Cepillo de cerdas de plástico.

1. La limpieza se realizará cuando el autoclave se encuentra fuera de operación por espacio mínimo de 12 horas antes del inicio de la operación.

2. Una vez abierto el autoclave colocar un banco de madera o algún implemento que impida el cierre de la puerta.

3. Desatornillar la tapa que cubre el tubo de entrada de vapor ubicado en la parte media superior de la cámara.

4. Con el cepillo de alambre cepillar suavemente la zona manchada a la salida del tubo de entrada de vapor o en las partes donde se observe la presencia de sarro u óxido.

5. Con la lija de esmeril mediana lije con movimientos circulares las partes antes cepilladas.

6. Finalmente con la lija de carburo de silicio dar una

lijada terminal con movimientos suaves y circulares a las partes mencionadas en 4.

7. Con una manguera lavar las paredes del autoclave a chorro.
8. En un recipiente con jabon mojar la lija de carburo de silicio y tallar suavemente las paredes de la cámara.
9. Enjuagar nuevamente a chorro de agua y con un jalador dirigir agua al tubo de desagüe.
10. Anotar en una bitácora en día y hora de la limpieza.

Metodología para el mantenimiento preventivo.

- Verificar el sistema de manómetros al menos cada seis meses en las instalaciones del CINVESTAP.
- El sistema de valvulas de seguridad es accionado cada mes para evitar que se peguen, además es verificado por la Secretaría de Trabajo y Previsión Social.
- El sistema eléctrico es checado semestralmente por Técnicos especializados.

Procedimiento.

Departamento involucrado: Produccion.

- Desarmar las trampas de condensados a la salida de la tubería de drene del autoclave, limpiarlas perfectamente y colocarlas nuevamente en su lugar.

- Verificar que la cámara del autoclave no se encuentre averiada o golpeada. de ser así reportarlo a la Gerencia de

Departamento involucrado: Mantenimiento y Producción.

- Revisar el amperaje del motor de la bomba de vacío.
- Revisar que las cubiertas de protección aislante de la tubería de vapor se encuentren en buen estado.
- Revisar el cierre hermético de las principales válvulas de paso de vapor. de ser necesario ajustarlas o cambiarlas.
- Engrasar los engranes del volante de cierre de las dos puertas.
- Revisar el funcionamiento de la alarma de cierre de las dos puertas.
- Anotar en la bitacora correspondiente la fecha y hora del trabajo realizado.

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION

SECCION PROCESOS

Forma Farmacéutica	Clave del producto	Fecha
INJECTABLE	Nombre del producto LEVADE	Tamaño de Lote 100 l.

Formulación del producto. Tamaño de Lote 100 l.

**MATERIAS PRIMAS. Cantidad adicionada**

Propilen glicol monolaurato.	50.000 l.
Hidroxitolueno butilado.	1.000 Kg.
Vitamina D3 resina. 25 MU/g.	0.250 Kg.
Tween-80	10.000 Kg.
Acetato de vitamina A 2.5 MU/g.	9.825 Kg.
Palmitato de vitamina A 1.5 MU/g.	1.563 Kg.
Acetato de DL-alfa Tocoferilo.	3.075 Kg.
Levamisol base.	13.387 Kg.
Alcohol Bencílico redestilado.	1.500 Kg.
Propilen glicol monolaurato.	c.b.p. 100.00 l.

PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

CODIGO	NOMBRE	LINEA	LOTE No.
FECHA EMISION	FECHA REEMPLAZADA	DEPARTAMENTO PRODUCTIVO	TAMANO LOTE
PREPARADO POR	APROBADO GERENCIA GERENCIA DE PRODUCCION	APROBADO GERENCIA CONTROL DE CALIDA	
FORMULA GUIO No.	FECHA INICIO	FECHA TERMINO	

**1. PRECAUCIONES**

- 1.- Todas las operaciones de fabricación deberán conducirse de acuerdo a las BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA.
- 2.- El equipo indispensable debe ser de acero inoxidable o de vidrio y perfectamente limpio y seco.
- 3.- No debe usar ningún material o materia prima que tenga pasada la fecha de caducidad.
- 4.- Los operadores deberán utilizar el equipo de protección adecuado como son: ropa limpia, cubrebocas, guantes, durante toda la fabricación.
- 5.- Las materias primas y el producto a fabricar deben protegerse de la exposición al aire y de la luz. Protegerlo atmósfera de nitrógeno durante todo el tiempo.
- 6.- Ante cualquier fallo o diferencia en el proceso, además de anotarlo, avisar de inmediato al supervisor.

CODIGO	NOMBRE	LINEA	LOTE No.
G.F. NUMERO	PREP. POR: ! !G. PRODUCCION!	APROBADO	APROB. G.CONTROL ! CALIDAD !LOTE

7.- El equipo esterilizado que no se use dentro de las 96 hrs. debe ser reesterilizado antes de su uso.

## II. PROCEDIMIENTO

A. Limpieza del área e identificación de equipo verificado por:

Garantía de Calidad	Fecha	Hora
---------------------	-------	------

## B. PROCEDIMIENTO DE FABRICACION

1.- En una marmita de acero inoxidable provista con chequeta y agitación adicione el siguiente ingrediente, hacer un burbujeo con nitrógeno, agite y caliente a una temperatura de 55 C.

Ingr. 1 47015 PROPILLEN GLICOL MONOLAURATO CANT: 50.00 Lts.  
LOTE:\_\_\_\_\_ CANT:\_\_\_\_\_ TEMPERATURA:\_\_\_\_\_ POR:\_\_\_\_\_

2.- Adicione y disuelva el siguiente ingrediente:

Ingr. 2 HIDROXITOLUENO BUTILADO CANT: 1.000 Kg.  
LOTE:\_\_\_\_\_ CANT:\_\_\_\_\_ POR:\_\_\_\_\_

3.- Adicione lentamente y disuelva el siguiente ingrediente:

Ingr. 3 VITAMINA D3 RESINA 25 MU/G CANT: 0.250 Kg.

CODIGO	NOMBRE	LINEA	LOTE No.
G.F. NUMERO	PREP. POR:	APROBADO G. PRODUCCION	APROB. G. CONTROL. TITANANO LOTE

4.- Enfriar la mezcla a 40 °C y mantengala a esta temperatura durante la adición de los demás ingredientes:

TEMPERATURA: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_

5.- Adicione y disuelva el siguiente ingrediente en la solución anterior.

Ingr. 4    41577    TWEEN-80    CANT: 5.000 Kg.  
 LOTE: \_\_\_\_\_ CANT: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_

6.- En un baño de vapor caliente el ACETATO DE VITAMINA A. a una temperatura 55-57 °C hasta que se encuentre completamente derretido. Verificar que no presente cristales o gotas y adicione la solución anterior:

Ingr. 5    4709    ACETATO DE VITAMINA A. 2.5 MU/g    CANT: 9.375 Kg.  
 LOTE: \_\_\_\_\_ FACTOR: \_\_\_\_\_ CANT: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_ VERIF: \_\_\_\_\_

7.- En un baño de vapor, caliente el PALMITATO DE VITAMINA A. a 55-57 °C y adicione el tanto y con agitación a la solución anterior.

Ingr. 6    41891    PALMITATO DE VITAMINA A 1.5 MU/g    CANT: 1.566 Kg.  
 LOTE: \_\_\_\_\_ FACTOR: \_\_\_\_\_ CANT: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_ VERIF: \_\_\_\_\_

CODIGO	NOMBRE	LINEA	LOTE No.
G.F. NUMERO	PREP. POR:	APROBADO	APROB. G. CONTROL
		G. PRODUCCION	CALIDAD
			TANAMO
			LOTE

8.- En baño de vapor, caliente a 55-57 ° C el siguiente ingrediente y adicione lentamente y con agitación a la solución anterior.

Ingr. 7 48715 ACETATO DE DL-ALFA TOCOFERILO CANT: 3.075 Kg.

LOTE: \_\_\_\_\_ FACTOR: \_\_\_\_\_ CANT: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_ VERIF: \_\_\_\_\_

9.- Tamizar en una malla No. 18 el siguiente ingrediente recibiendo en un bote lechero. Posteriormente adicione lentamente y con baja agitación a la solución anterior.

Ingr. 8 47011 LEVAMISOL BASE CANT: 13.387 Kg.

Continúe la agitación hasta completa disolución del LEVAMISOL BASE.

10.- Enfriar la mezcla a 30 °.

TEMPERATURA: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_

11.- Adicione mezclando perfectamente el siguiente ingrediente:

Ingr. 9 20254 ALCOHOL BENCILICO REDESTILADO CANT: 1.500 Kg.

LOTE: \_\_\_\_\_ FACTOR: \_\_\_\_\_ CANT: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_ VERIF: \_\_\_\_\_

12.- Aforar la solución con el siguiente ingrediente:

Ingr. 10 47015 PROPILLEN GLICOL MONOLAURATO CANT: c.b.p 100.00 l.

LOTE: \_\_\_\_\_ CANT: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_

Continúe la agitación y el burbujeo de nitrógeno hasta obtener una solución homogénea y limpia.

NOTA: Si el granel no se filtra inmediatamente, transferir el producto a un tanque de acero inoxidable limpio y seco, protegido de la luz y con burbujeo de nitrógeno.

FECHA: \_\_\_\_\_ POR: \_\_\_\_\_

### III. ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

- 1.- Filtrar el granel en el área de filtraciones de la zona estéril, utilizando filtro equipado con membrana de 0.22 micras (marca PALL), filtrando lentamente con presión de nitrógeno.
- 2.- Antes de proceder a filtrar, es necesario pasar un poco del producto (500-800 ml) por el filtro para realizar la prueba de burbuja, aplicando presión con nitrógeno seco hasta  $2 \frac{2}{cm}$  Kg/cm<sup>2</sup>. Si la membrana no resiste, sustituiría por una nueva estéril e informar al supervisor para tomar las medidas necesarias.

PRUEBA DE BURBUJA REALIZADA POR: \_\_\_\_\_

VERIFICADO POR: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

3.- Colectar el filtro estéril en garrafrones pyrex de 45 litros esterilizados y depirogenizados, proteger el líquido con atmósfera de nitrógeno estéril y protegidos de la luz. Identificar correctamente los garrafrones.

HORA INICIO: \_\_\_\_\_ HORA TERMINO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

4.- Una vez filtrado todo el granel, repetir nuevamente la prueba de burbuja con las mismas condiciones del punto No. 2.

PRUEBA DE BURBUJA REALIZADA POR: \_\_\_\_\_

VERIFICADO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

#### IV. SUBDIVISION

1.- Subdividir el producto en frasco de vidrio ambar graduado de 100 ml, tipo III (2101) y tapar con tapon de butilo 20 mm west (3685) y sello de aluminio 20 mm (3302).

Llenar con corriente de nitrógeno estéril.

RENDIMIENTO: \_\_\_\_\_ frascos RENDIMIENTO: \_\_\_\_\_ %

POR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

AUTORIZADO JEFE DEL DEPARTAMENTO.

FECHA

\_\_\_\_\_

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Parametros de control criticos.

### 1. Angulo de agitaci3n de la barra y la propela.

Se determin3 que dadas las caracteristicas de la marmita y del agitador Lightning el 3ngulo m3s apropiado para que no se formen turbulencias ni remolinos que pudieran ocasionar aire atrapado es el comprendido entre los 40 y 50<sup>o</sup> tomando como plano horizontal la base del motor del agitador y como plano vertical la linea imaginaria que parte del punto en que se inserta la barra de la propela en el cabezal del motor de agitaci3n.

### 2. Revoluciones por minuto del agitador.

Se determinaron y graduaron las revoluciones por minuto del agitador originalmente no existia dicha graduaci3n y 3nicamente se contaba con el reporte de placa del motor, el cual especificaba la velocidad maxima y minima del motor, con la ayuda de un tacometro de contacto se determino la velocidad maxima de trabajo (1500 rpm.) y la minima (1000 rpm.).

### 3. Burbujeo de Nitr3geno.

Por necesidades del proceso (esta constituido por vitaminas que facilmente se oxidan) es indispensable mantener un burbujeo de nitr3geno.

Se implant3 la necesidad de asegurar que el nitr3geno empleado en el proceso fuera de una calidad adecuada motivo por el cual se implant3 la condici3n de utilizarlo s3lo si se filtraba adecuadamente. para lo cual se utiliz3 un sistema de filtraci3n Millipore con membrana intercambiable con una porosidad de 0.45

micras y un diámetro de 47 milímetros.

#### 4. Filtración Estéril.

Debido a la composición del producto, no debe esterilizarse mediante métodos que involucren manejos de temperaturas elevadas, por tal motivo se recurre a la filtración como método de esterilización, originalmente la filtración de un lote de 100 litros se realizaba en una semana, analizando el problema se llegó a la conclusión de que era necesario someter al producto a un proceso de prefiltración para finalmente filtrarlo por membrana bacteriológica, la metodología de filtración fue la siguiente:

Prefiltración por prefiltro de fibra de vidrio de 229 milímetros.  
 Filtración por filtro de acetato de celulosa de 229 milímetros.  
 Filtración por filtro de acetato de celulosa de 229 milímetros.

	Prefiltración	Filtración	Filtración
Primer día	Condiciones: 0.8 a 1.2 micras Nominal.           o Temperatura 35C 2 Presión 1 Kg/cm.		
Segundo día		Condiciones: 0.45 micras Absoluto.           o Temperatura 35C 2 Presión 1 Kg/cm.	
Tercer día			Condiciones: 0.22 micras Absoluto.           o Temp. 35 C Presión.2 2.0 Kg/cm.

Cabe mencionar que las condiciones de filtración descritas en el cuadro anterior fueron resultado de una serie de pruebas preliminares en las cuales se definió la metodología a seguir durante el proceso de filtración. La realización de la prueba de burbuja sólo se realizó como lo marca la orden de fabricación pero se tiene la conciencia de que la presión mínima que se debe alcanzar según la orden es un dato que resulta falso dadas las características del producto (de naturaleza oleosa).

El gasto de materiales empleados en la filtración anteriormente era de :

-15 membranas de acetato de celulosa de 0.22 micras de porosidad.

-15 prefiltros de fibra de vidrio nominales de 0.8 a 1.2 micras.

Actualmente el gasto de membranas es el siguiente:

-5 prefiltros de fibra de vidrio nominales de 0.8 a 1.2 micras.

-2 membranas de acetato de celulosa de 0.45 micras absolutas.

-2 membranas de acetato de celulosa de 0.22 micras absolutas.

## VIII CONCLUSIONES.

Sistema de agua deionizada. Se concluye que el sistema de agua no cumple con los requisitos para agua purificada USP, ya que en la toma de agua final no se cumple con los parámetros farmacológicos de aceptación, como medida correctiva inmediata se propone hervir el agua que se utiliza en algún momento de la fabricación.

Sistema de aire. Se concluye que el sistema es adecuado para los propósitos que se emplea, cabe recalcar que los parámetros físicos del sistema se cumplen adecuadamente y que los muestreos microbiológicos se realizaron en condiciones estáticas, es decir sin el personal laborando.

Equipo de esterilización. Se considera adecuado el sistema registrador de temperatura del autoclave (termopares), sólo se hace incipiente en el hecho de que sería necesario realizar estudios más complejos para validar realmente el proceso de esterilización.

En lo que se refiere al proceso se puso especial interés en el proceso de filtración ya que la preparación no presentaba mayores problemas salvo los parámetros de control de proceso como son la temperatura y la velocidad de agitación, mientras que la filtración presentaba problemas tanto de costo como de tiempo.

## IX RECOMENDACIONES

Se recomienda la colocación de filtros terminales bacteriológicos en el sistema de agua deionizada, de preferencia de cartucho de 10 pulgadas, y 0.22 micras de porosidad, con la finalidad de eliminar el problema de las cuentas incontables en la línea, el establecimiento de un programa de sanitización de la tubería o la colocación de tubería desarmable.

Para el sistema de aire se recomienda realizar pruebas en condiciones dinámicas, es decir con el personal trabajando, realizar determinaciones de velocidad de aire y presión diferencial cuando el sistema de filtración se encuentre en sus límites de saturación, con la finalidad de desafiar al sistema.

En cuanto al equipo de esterilización se recomienda establecer un programa de verificación de termopares, así como la realización de estudios de distribución y penetración de calor para establecer los patrones de carga adecuados.

En cuanto al proceso de filtración se recomienda la adquisición de un equipo de filtración por cartucho, para optimizar al máximo el tiempo empleado en este proceso.

ANEXO No. 1

Definición.- Reglamentación de los términos de Validación según la Secretaría de Salud.

De acuerdo a la norma técnica que establecen las guías generales de Validación de conformidad con lo señalado en los artículos 3 , 19, 194 fracción I y 124 de la Ley General de Salud y en los artículos 11, 12, 14, 1127, 1129, 1130, 1131 y 1141 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario.

Artículo 4.

I) Validación Retrospectiva. Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad (La Validación Retrospectiva no se puede aplicar a equipos de proceso).

IV) Validación Prospectiva. Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicables a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipos de proceso).

V) Validación. Es el método científico que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso (El proceso se encuentra bajo control).

VI) Calibración. Es el método científico que se usa para demostrar la precisión, reproducibilidad y exactitud de cualquier instrumento de medición de variables.

VII) Certificación. Es el método científico que empleando técnicas de Ingeniería permite demostrar que un equipo o instalaciones físicas cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de la operación del equipo o instalación física de referencia.

VIII) Calificación de Instalaciones. Son aquellas pruebas que nos permiten establecer que el equipo del proceso y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

IX) Calificación de Desempeño de Proceso. Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.

## ANEXO II.

Laboratorio X de Mexico, S.A. de C.V.

DIVISION CONTROL DE CALIDAD  
REPORTE DE ANALISIS

CLAVE	NOMBRE DEL PRODUCTO	TIPO DE MUESTRA	CONTROL/OP	FECHA DE
00-288	AGUA PURIFICADA USP			RECIBIDO

PRUEBAS	RESULTADOS	ESPECIFICACIONES
APARIENCIA:	_____	Liquido movil, claro.
COLOR:	_____	Incoloro.
OLOR:	_____	Inodoro.
CLARIDAD:	_____	Clara y prácticamente libre de particulas y/o fibras.
pH:	_____	5.0 - 7.0 a 25 C
CLORUROS:	_____	No debe producirse opalescencia.
SULFATOS:	_____	No debe producirse turbidez.
AMONIO:	_____	No debe excederse de 0.3 ppm.
CALCIO:	_____	No debe producirse turbidez.
DIOXIDO DE CARBONO:	_____	La mezcla permanece clara
METALES PESADOS:	_____	Cumple completamente.
SUSTANCIAS OXIDABLES:	_____	El color rosa no desaparece completamente.

SOLIDOS TOTALES:	_____	No debe exceder de 1.0 mg (0.001%).
CONDUCTIVIDAD:	_____	No mas de 2 ppm como clo- ruro de sodio (equivalen- te a no más de 3 microm- hoas de conductividad).
PRUEBA DE EBULLICION:	_____	Debe permanecer clara e incolora.
CUENTA TOTAL (MESOFILICOS AEROBIOS):	_____	Lo que marca Farmascopea.
COLIFORMES:	_____	0 Col./ml.

QUIMICOS	TIEMPO	CUMPLE CON T.S. No.		OBSERVACIONES
_____	_____			
_____	_____			
_____	_____			
_____	_____	APROBADO POR:	FECHA:	
TIEMPO TOTAL:		TIEMPO ESTIMADO	HRS	

## ANEXO III

### FORMATO DEL PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACION

#### V A L I D A C I O N

- Es la acción de comprobar y documentar que con cualquier material, proceso, procedimiento, instalación, sistema o mecanismo usado en manufactura o control, se obtengan consistentemente los resultados previstos.

## CALIFICACION

El proceso de Validación requiere de la calificación de cada uno de los elementos importantes de ese proceso.

ESTOS ELEMENTOS PUEDEN SER:

Procedimiento analítico.

Calibración de instrumentos.

Equipo.

Personal.

Materias primas.

Material de empaque.

Instalaciones.

Diseño de producto.

Unidad de operación.

### CALIFICACION DE EQUIPO

Es un término de Ingeniería y Producción, relacionado con la confirmación de la capacidad del equipo con referencia a la especificación de diseño y al proceso específico de un producto.

## CALIBRACION DE INSTRUMENTOS

El proceso de fabricación farmacéutica, usa instrumentos para medir y controlar el proceso. La calibración de los instrumentos de medición es crítica para el proceso.

La calibración puede ser definida como la comprobación - de un instrumento de exactitud conocida con otro instrumento, para detectar, correlacionar o reportar y/o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud del instrumento que esta siendo comparado.

PROCOLO DE VALIDACION

FABRICACION INYECTABLES

No. \_\_\_\_\_

PRODUCTO: \_\_\_\_\_

CLAVE: \_\_\_\_\_

FORMA FARMACEUTICA: \_\_\_\_\_

MASTER FORMULA: \_\_\_\_\_

N : \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

PROC. FAB. SO. DE MEX: \_\_\_\_\_

N : \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

OBJETIVOS

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

COMITE DE VALIDACION

CORDINADOR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

DEPTO. PROD. : \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_

DEPTO. C. C. : \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_

DEPTO. MANT. : \_\_\_\_\_ FIRMA: \_\_\_\_\_

## C O N T E N I D O

### I) FÓRMULA.

### II) AREA.

Planos.  
Temperatura.  
Humedad.  
Limpieza.

### III) EQUIPO.

Calificación.  
Calibración.  
Limpieza.  
Seguridad.

### IV) PROCESO.

Diagrama de Flujo.  
Mezclado.  
Filtración.

### V) REPORTE.

Métodos Experimentales.  
Resultados.  
Interpretación.  
Conclusión.  
Recomenaciones.



II) AREA.

Plano N<sup>o</sup> : \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Area N<sup>o</sup> : \_\_\_\_\_

Condiciones

Piso: \_\_\_\_\_

Paredes: \_\_\_\_\_

Pintura: \_\_\_\_\_

Iluminación: \_\_\_\_\_

Ventilación: \_\_\_\_\_

CONDICIONES CALIFICACION CALIBRACION

Temperatura: Gráfica: Graficador:  
Especif.: \_\_\_\_\_

Humedad: Gráfica: Graficador:  
Especif.: \_\_\_\_\_

COMENTARIOS: \_\_\_\_\_

PRODUCCION: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

MANTEN: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

II) AREA (CONT.)

procedimiento de limpieza.

N <sup>o</sup> :	FECHA	PROCEDIMIENTO	COMENTARIO

Cuenta Bacteriana

- Superficies.
- Cuenta en placa.
- Procedimiento de comprobación.
- Especificaciones.
- Resultados.

Contaminación Cruzada

- Superficies.
- Atmosfera.
- Procedimiento N<sup>o</sup> .
- Resultados.

PRODUCCION: \_\_\_\_\_

C. CALIDAD: \_\_\_\_\_

III) EQUIPO.

LISTA DE EQUIPO QUE INTERVIENE EN EL PROCESO:

NOMBRE	N.º EQUIPO
1.- _____	_____
2.- _____	_____
3.- _____	_____
4.- _____	_____
5.- _____	_____
6.- _____	_____
7.- _____	_____
8.- _____	_____
9.- _____	_____
10.- _____	_____
11.- _____	_____
12.- _____	_____
13.- _____	_____
14.- _____	_____
15.- _____	_____

111) EQUIPO CALIFICACION

a) EQUIPO: \_\_\_\_\_  
o  
N. INV: \_\_\_\_\_ MOD.: \_\_\_\_\_  
PROVEEDOR: \_\_\_\_\_  
O.C./FECHA DE ADQUISICION: \_\_\_\_\_  
CATALOGO DEL PROVEEDOR: \_\_\_\_\_  
PROG. DE MANT. PREVENTIVO: \_\_\_\_\_  
PROCEDIMIENTO DE OPERACION: \_\_\_\_\_  
o  
N: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

b) LISTA DE PARTES

	PARTE	MAT. CONSTRUCCION
1.-	_____	_____
2.-	_____	_____
3.-	_____	_____
4.-	_____	_____
5.-	_____	_____
6.-	_____	_____
7.-	_____	_____
8.-	_____	_____
9.-	_____	_____
10.-	_____	_____
11.-	_____	_____
12.-	_____	_____

\* Critica por estar en contacto con el producto.

III) EQUIPO/CALIFICACION

c) Diseño/Especificaciones

Planos: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Medidas partes criticas

	<u>NOMBRE</u>	<u>ANCHO</u>	<u>FONDO</u>	<u>ALTURA</u>	<u>DIAM</u>
1					
2					
3					
4					

Motor:

- Caballos.
- RPM:
- Voltaje de Trab:
- Corriente de Placa.

Capacidad

- Total \_\_\_\_\_

De trabajo: \_\_\_\_\_

COORDINADOR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

DEPTO. PROD.: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

DEPTO. MANT.: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

LISTA DE REFACCIONES

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

III) EQUIPO/SEGURIDAD

P A R T E	REPORTE	MANT	FECHA
GUARDA			
ESTAND ELECT.			
SISTEMA SEGURIDAD			
PARADA EMERGENCIA			
COMENTARIOS:			
CORDINADOR:			
MANTENIMIENTO:			FECHA:
PRODUCCION:			FECHA:

**LISTA DE REFACCIONES**

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

AL DOCTOR FRANCISCO VENEGAS TREJO  
QUIEN CON SU INVALUABLE APOYO HIZO POSIBLE  
LA CULMINACION DE ESTE TRABAJO QUE SIEMPRE  
ANHELE REALIZAR.

**AL DOCTOR FRANCISCO VENEGAS TREJO  
QUIEN CON SU INVALUABLE APOYO HIZO POSIBLE  
LA CULMINACION DE ESTE TRABAJO QUE SIEMPRE  
ANHELE REALIZAR.**

III) EQUIPO/SEGURIDAD

P A R T E	REPORTE	MANT	FECHA
GUARDA			
ESTAND ELECT.			
SISTEMA SEGURIDAD			
PARADA EMERGENCIA			
COMENTARIOS:			
CORDINADOR:			
MANTENIMIENTO:			FECHA:
PRODUCCION:			FECHA:

A MI QUERIDA ORGANIZACION

S. U. T. G. D. F.

CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO POR LAS -----  
OPORTUNIDADES QUE ME HA BRINDADO, -----  
PARTICULARMENTE A SUS DIRIGENTES

Y AMIGOS:

HILARIO PUNZO MORALES,

JUAN ARAIZA CABRALES,

MIGUEL ANGEL MORADO GARRIDO (Q.P.D.)

RAMON CHOREÑO SANCHEZ Y

FILIBERTO PANIAGUA GARCIA,

POR LOS ESTIMULOS Y CONSEJOS QUE HAN -----

ORIENTADO MI VOCACION DE SERVICIO Y -----

FORTALECIDO MI FORMACION POLITICA.



III) EQUIPO/CALIFICACION

EQUIPO \_\_\_\_\_ N° INV. \_\_\_\_\_

OPERACION UNITARIA: \_\_\_\_\_

PARTE: \_\_\_\_\_

ESPECIFICACIONES: \_\_\_\_\_

a) PROCEDIMIENTO

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

b) COMPROBACION

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

c) RESULTADOS

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

d) RECOMENDACIONES:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

CORDINADOR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

MANTENIMIENTO: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

PRODUCCION: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

XI BIBLIOGRAFÍA

1. Abdow.M.A. Determination of airborne microorganisms in a pharmaceutical plant using standar elective and selectiveculture media, Pham. Tech. vol 3, No.6 (june 1979).
2. Agalloco J. Carleton F. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes, Inc.N.Y. 1986.
3. Alvarado J. Carreon J. Couriel B. Validacion de procesos farmaceuticos, Asociacion farmaceutica Mexicana, Mexico, 1982.
4. Ansen C. Howard. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 3\*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1982.
5. Berry R. Ira. "Process Validation Practical Applications to Pharmaceutical Products", Drug Development and Industrial Pharmacy; vol XIV, No. 2,3, (1988) 377-384.
6. Begry R.Ira. Inspection of Pharmaceutical Plants manufacturing parenterals, Pham.Ind., No.49, vol 10 (1987).
7. Brian D.R. The validation of steam sterilisers, Parenteral Society, Tutorial 2.
8. Carpenter P.L. Microbiologia 4\* Interamericana, Mexico, 1980.
9. Cartensen Thuro J. Theory of Pharmaceutical Systems, Academic Press, United Estates of America, 1972.
10. Carleton F.De Vecchi F.Agalloco J. Validacion de procesos Asepticos, Curso intensivo (memorias),Julio de 1987.
- 11.Cataneo D.J. Plant Validation Aceptance Criteria, Pharm. Engr. vol 8, No. 4, (Jul.1988).
- 12.Cemeli J. "Validacion Filosofia y Sistema", Noticias Tecnicas, infotec, vol IV, No.8, (Agosto, 1985) 220-226.
- 13.Code of Federal Regulations Good Manufacturing Practics. Food and Drug Administration, Part II, Friday 29, 1978, Part 211 sub part F seccion 211.100.
- 14.Cour:el Cohen Benito, Estructuracion de un programa de adiestramiento para personal no calificado que labora en areas esteriles, Mexico, 1975, UNAM.
- 15.Davis S.J. Requeriments for expiration dating and stability testing in the United States, Pharm.Tech. vol 3, No.16 (Oct.1979).

16. Diamond J.A. Understanding clean rooms, Parenteral Society Tutorial No.3, (may 1986).
17. Dominguez Suarez L. Estudio de Validacion del proceso de esterilizacion por autoclave para soluciones inyectables, Mexico, 1986, UNAM.
18. Jimenez Mario, J. Hernandez. Validacion de llenado aseptico para productos medicinales en solucion (traduccion) de la monografia tecnica No.2 del Parenteral Drug Association.
19. Kieffer R.G. "Por que Validar", Safibi, vol XXV, No.67, (1985) 2091-2098.
20. Kladko M. The design of HVAC systems for clean rooms, Pharmaceutical Technology, vol 4, No.6 (June 1980).
21. Lepore D. Paul. FDAs Good Laboratory Practice regulations Pham. Tech. vol 3, No.7 (Julio 1979).
22. Loftus B. Nash R. Pharmaceutical Process Validation, United States of America, 1984.
23. Lukaszewicz Raymond. Microporus filter sanitization of large volume product and feed water systems, Validacion de procesos asepticos (memorias de curso).
24. Murty R. and Kapoor J. Purity standars for ingredients used in parenteral preparation, Pham. Tech. (february 1980).
25. Nash A.R. Process Validation for solid dosage forms, Pham. Tech. vol 3, No.6, (June 1979).
26. Nauman T. "Validation" Drug Made in Germany, vol XXVII.
27. Ralston A.H. et. at. Planning for commissioning and Validation of Pharmaceutical Building Systems, Pham. Engineer vol 8 No. 4 (July/August 1988).
28. Roman G.F. "Validacion de procesos para productos farmaceuticos no esteriles (revison y guia general)", Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas, vol No. (198 ).
29. Simmons L. Paul. Sterilizer Validation, Pham. Tech. vol 3 No. 4 (April 1979).

30. The United States Pharmacopeia, XXI, 1985

31. Turco Salvatore, King E.R. Sterile Dosage Forms, Lea and Febiger Philadelphia, 1979.