

48
2EJE



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
Z A R A G O Z A

**CALIFICACION DEL PROCESO DE FILTRACION
DE UN PRODUCTO PARENTERAL OLEOSO,
EMPLEANDO MEMBRANAS DE 293 MILI-
METROS Y 0.45 MICRAS.**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA DE LOURDES RETEGUIN CORTES**



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CALIFICACION DEL PROCESO DE FILTRACION
DE UN PRODUCTO PARENTERAL OLEOSO, EMPLEANDO
MEMBRANAS DE 293 MILIMETROS Y 0.45 MICRAS.

PROYECTO REALIZADO EN EL LABORATORIO DE
APLICACIONES FARMACEUTICAS S.A. DE C.V.

MI AGRADECIMIENTO A LA GENTE DEL LABORATORIO
DE APLICACIONES FARMACEUTICAS S.A DE C.V.
POR LA OPORTUNIDAD Y AYUDA BRINDADA PARA LA
REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A MIS ADMIRABLES PADRES:

IGNACIO Y ELISA

YA QUE CON SU AMOR, ESFUERZO Y
ENSEÑANZA, E LOGRADO CONVERTIR
EN REALIDAD UNO DE MIS SUEÑOS,
SUEÑO QUE FUE INSPIRADO EN USTEDES.

MI AGRADECIMIENTO Y
ADMIRACION POR SIEMPRE.

A MIS HERMANOS:

ESPERANZA, PATRICIA,
JAVIER, IGNACIO Y DANIEL

CON TODO MI AGRADECIMIENTO
POR SU COMPAÑIA Y APOYO.

A NOE GERMAN CORTES A.

POR SU INCONDICIONABLE
APOYO Y CARIÑO.

JURADO

PRESIDENTE: Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL: Q.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ
SECRETARIO: Q.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ
SUPLENTE: Q.F.B. ARMANDO AGUIRRE GUZMAN
SUPLENTE: Q.F.B. IDALIA FLORES GOMEZ

INTRODUCCION	1
I. FUNDAMENTACION DEL TEMA	2
II. ANTECEDENTES TEORICOS	4
A. VALIDACION	4
1. ANTECEDENTES	4
2. DEFINICION	5
3. TIPOS DE VALIDACION	5
a. VALIDACION RETROSPECTIVA	5
b. VALIDACION PROSPECTIVA	5
c. VALIDACION CONCURRENTE	5
d. REVALIDACION	6
4. VALIDACION Y CALIFICACION	6
a. EQUIPO	7
b. INSTALACIONES	7
c. PERSONAL	7
B. PRODUCTOS PARENTERALES	7
1. DEFINICION	7
a. CLASIFICACION	8
2. CONTROLES QUE SE EFECTUAN A PRODUCTOS PARENTERALES	8
a. ESTERILIDAD	8
b. pH	8
c. ISOTONICIDAD	9
d. LIBRE DE PIROGENOS	9
e. VOLUMEN CORRECTO	9
f. CIERRE HERMETICO	9
g. MATERIAL PARTICULADO	9

C.	CONTAMINACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS	10
1.	DEFINICION	10
2.	TIPOS DE CONTAMINACION	10
3.	FUENTES DE CONTAMINACION	10
4.	METODOS GENERALES DE ELIMINACION	11
D.	ESTERILIZACION POR FILTRACION	12
1.	DEFINICION	12
2.	CLASIFICACION DE FILTROS	12
a.	FILTROS DE PROFUNDIDAD	13
b.	FILTROS DE SUPERFICIE	13
3.	MATERIALES DE FABRICACION	15
4.	ENSAYOS DE INTEGRIDAD DE FILTROS MEMBRANA	18
a.	PUNTO DE BURBUJA	18
b.	SOSTENIMIENTO DE PRESION	21
c.	DIFUSION	22
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
IV.	OBJETIVOS	26
V.	HIPOTESIS	28
VI.	PARTE EXPERIMENTAL	29
A.	INSTALACIONES, EQUIPO, PERSONAL Y PROCEDIMIENTOS	29

B. DESARROLLO EXPERIMENTAL	30
1. PROTOCOLOS DE CALIFICACION	
a. INSTALACIONES	34
b. EQUIPO	44
1. REACTOR	44
2. PORTAFILTRO	49
3. MEMBRANAS	54
4. TANQUE DE NITROGENO	66
5. TANQUE COLECTOR	70
c. PERSONAL	74
d. PROCEDIMIENTOS	79
VII. DISCUSION DE RESULTADOS	85
VIII. CONCLUSIONES	87
IX. SUGERENCIAS	88
ANEXOS	89
BIBLIOGRAFIA	119

INTRODUCCION

En todo proceso de fabricación de medicamentos existen etapas críticas, cada una de ellas relacionadas con un gran número de variables que deben estar controladas y ser previamente establecidas a fin de cumplir los criterios de calidad del producto.

Los productos farmacéuticos estériles deben conformar estándares de calidad exactos y definidos, la calidad deseada del producto final puede ser solamente obtenida cuando el proceso completo de producción es adecuadamente salvaguardado contra la contaminación. Para cumplir con tales exigencias, es necesario poseer área y equipo adecuado, debiéndose contar además con operarios debidamente capacitados, responsables y motivados en su trabajo.

Es bien conocido que al aprobar un producto estéril para uso humano representa una gran responsabilidad, pues de no reunir las condiciones de pureza que le deben ser inherentes, bien podría costar la vida o la pérdida de una facultad al paciente, constituyendo para cada fabricante motivo de preocupación, por lo tanto la responsabilidad del farmacéutico es minimizar al máximo cualquier tipo de contaminación, brindando además la posibilidad de eliminar contaminantes cuando los mismos ya se han incorporado al producto.

Es por esto que la calificación de área, equipo, procedimientos y la capacitación de personal ocupa un lugar imprescindible dentro de las actividades de la Industria Farmacéutica. En consecuencia en la producción de inyectables el proceso de filtración juega un papel primordial en la calidad del producto, por lo que es necesario calificarlo y evaluarlo a fin de obtener un producto que cumpla con las especificaciones y atributos de calidad previamente determinados.

En el presente trabajo se plantea el proceso de calificación de equipo, procedimientos, instalaciones y personal involucrado en la esterilización por filtración, de un producto parenteral oleoso, cubriendo con ello una necesidad existente en los Laboratorios Farmacéuticos.

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Los inyectables son formas farmacéuticas dosificadas libres de contaminación microbiana y compuestos tóxicos; debiéndose seleccionar adecuadamente todos los componentes y procesos involucrados en su fabricación para eliminar la contaminación ya sea de origen físico, químico y microbiológico, (1)

La mayoría de los productos parenterales son soluciones acuosas preferentemente por su compatibilidad fisiológica y su versatilidad en consideración a su ruta de administración. En ocasiones se requiere una sustancia no acuosa o cosolvente para efectuar la disolución de las materias primas. (2,5)

Debido a que la contaminación en inyectables implica un grave peligro en la salud del paciente, se han diseñado áreas asépticas, las cuales deben de tener una calidad de aire específica, requiriendo para el área crítica una clase de aire de 100 y flujo laminar, mientras que para las áreas adyacentes al área crítica se requiere aire clase 1000 a 10000.

El proceso de remover o destruir microorganismos es conocido como esterilización, existiendo diferentes métodos entre ellos se encuentra el proceso de filtración el cual se usa para soluciones que no toleran la esterilización por calor (como son inyectables, sueros o bien medios que contienen proteínas o metabolitos termolábiles). La filtración es el paso obligado a través de un medio poroso, o medio filtrante (membranas), en el cual quedan retenidas partículas sólidas viables y no viables, no así el fluido que lo atraviesa.(3)

Por lo tanto la retención de microorganismos y partículas por filtración o bien esterilización por filtración (USP XXI) es un importante paso en el proceso de manufactura de productos farmacéuticos estériles, aunque esté es un proceso simple indudablemente es el método que demanda mayor cuidado y atención, siendo posible asegurar por un estudio de integridad en membranas (punto de burbuja y sostenimiento de presión) que el sistema de filtración usado en el proceso de retención de microorganismos y partículas cumple con los estándares establecidos tanto antes como después del proceso de filtración.

Los métodos de integridad de membrana son métodos no destructivos los cuales se llevan a cabo rápidamente sin tener que desarmar el equipo de filtración, siendo altamente confiables para asegurar la integridad del filtro empleado.

Es por ello que la Industria Farmacéutica se apega a las especificaciones exigidas por las autoridades sanitarias ayudando así a elevar la calidad del producto y por supuesto la seguridad del mismo. Es por eso que se considera fundamental realizar un estudio teniendo como objetivo primordial calificar el proceso de esterilización por filtración empleando membranas de 293 milímetros de diámetro y 0.45 micras de tamaño de poro; el área donde se efectúa esta, así como equipo y personal que interviene en su realización, garantizando la esterilidad del producto siendo este finalmente de calidad.

II. ANTECEDENTES TEORICOS

A. VALIDACION

1. ANTECEDENTES

Debido a la responsabilidad moral y civil de sus productos la industria farmacéutica ha tenido que ser legislada en lo que a seguridad y eficacia de sus productos se refiere. Uno de los primeros organos legisladores fueron las Farmacopeas Nacionales, siendo una de las primeras la farmacopea británica editada en 1864. Desde entonces se han ampliado y reforzado los controles legales que exigen que se cumplan estandares de pureza y potencia de medicamentos y que se prevenga su adulteración y contaminación.

En 1906 el acta de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, indicaba que tanto en los productos, como en la obtención de las materias primas deberían tomarse las medidas necesarias para prevenir adulteraciones. En 1938 el acta de alimentos, fármacos y cosméticos, también de los Estados Unidos exigía la certeza de la seguridad de los medicamentos producidos.(6)

En la última década han surgido exigencias crecientes en la fabricación y control de los medicamentos. En 1976 las Practicas Adecuadas de Manufactura (P.A.M) vigentes señalan la necesidad de la certificación de los procesos de esterilización. La nueva edición de ese documento en 1979, trata de la validación general de este proceso (6).

El concepto de validación es el centro de los mayores cambios en los lineamientos de P.A.M, 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.

2. DEFINICION

En el mes de junio de 1987 la F.D.A. define como validación de procesos, " El establecimiento de evidencia documentada la cual provee un alto grado de garantía de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados".(7)

3. TIPOS DE VALIDACION

a. Validación retrospectiva. Es la evidencia documentada basada en los datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto en distribución esta siendo fabricado con efectividad (la validación retrospectiva no se puede aplicar a equipos de proceso). El protocolo para la validación retrospectiva debe definir la manera en que se llevará a cabo la recolección de datos, la evaluación de estos y el tratamiento estadístico a usar, también debe contener los resultados esperados y criterios de aceptación.

b. Validación prospectiva. Es la evidencia documentada realizada antes de que el producto salga al mercado, que demuestre que las operaciones se encuentran bajo control (aplicable a nuevos productos, reformulaciones o cambios de equipo al proceso). Dicha validación debe seguir un protocolo que incluya criterios de aceptación para cada variable crítica o que este relacionado a la calidad del producto o a la efectividad del proceso.

c. Validación concurrente. Es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente en productos y procesos en el que se realiza una implementación y el cual queda bajo control, con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

d. Revalidación. Se le denomina a un tipo de validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados en los que se han efectuado una modificación significativa. El procedimiento es el mismo que para una validación prospectiva, pero los controles se efectúan principalmente en las áreas donde se halla realizado el cambio.

Las razones de la industria farmacéutica para validar un proceso son tres:

1. Regulación sanitaria marcados por la ley general de salud para productos farmacéuticos.
2. Aseguramiento de calidad del producto, el laboratorio es responsable de proporcionar al consumidor productos de calidad establecida al mismo.
3. Aspectos económicos (reducción de costos).(6)

4. VALIDACION Y CALIFICACION

Cuando se habla de validación es frecuente emplear los términos validación y calificación de forma indistinta. Sin embargo conceptualmente son diferentes, puesto que validar es comprobar y certificar que un método, sistema o proceso cumple con aquello para lo que está calificado. En tanto calificar es evaluar las cualidades o características de la maquinaria, aparatos, materiales, etc.

Calificación: Antes de validar cualquier proceso debemos de estar seguros que todo aquello que va a intervenir para su realización esté debidamente calificado, es decir evaluar sus cualidades o características que puedan afectar la calidad de conformancia de un producto, tales como materiales, equipos, sistemas, instalaciones, personal y procedimientos de operación, basándonos en exigencias previamente establecidas.

a. 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.

b. Instalaciones. La calificación de una instalación incluye cuatro fases: diseño, construcción, verificación y mantenimiento. En las fases de diseño y construcción deben considerarse: la finalidad de la instalación, los productos a fabricar, los lineamientos de P.A.M's y, los requerimientos de productividad, así como el costo. La tercera fase consiste en verificar que las instalaciones se encuentren en buen estado cumpliendo con los lineamientos de los P.A.M's. La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de procedimientos de mantenimiento preventivo, limpieza, sanitización y control ambiental.

c. Personal. El personal es el componente más importante en un proceso, por ello, la calificación del personal mediante el entrenamiento y la experiencia es absolutamente esencial para el éxito del programa de validación en su totalidad, el operador calificado esta entrenado en todos los aspectos de su trabajo; técnico, supervisión, productividad y Prácticas Adecuadas de Manufactura (P.A.M.). (6)

B. PRODUCTOS PARENTERALES

1. DEFINICION

Son formas farmacéuticas dosificadas libres de contaminación microbiana y de compuestos tóxicos; por lo cual se deben seleccionar cuidadosamente todos los componentes y procesos involucrados en su fabricación para eliminar las contaminaciones de origen físico, químico y microbiológico (1).

Los inyectables son preparados estériles para uso parenteral, que pueden ser una suspensión, solución o emulsión, que contiene uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos (5).

a. Clasificación. Los inyectables se pueden clasificar en general en cinco categorías:

- 1). Soluciones previamente preparadas.
- 2). Sólidos secos, que no contienen reguladores diluyentes, ni otras sustancias, que al agregarles disolventes apropiados, producen fácilmente soluciones que satisfacen las especificaciones.
- 3). Suspensiones previamente preparadas.
- 4). Por vía seca, producto insoluble en condiciones para ser combinado con un vehículo.
- 5). Emulsiones.

La mayoría de los productos parenterales son soluciones acuosas preferentemente por su compatibilidad fisiológica y su versatilidad en consideración a su ruta de administración. A veces se requiere de una sustancia no acuosa o cosolventes para efectuar la disolución, además, dependiendo de las propiedades del principio activo se desarrolla una suspensión o una emulsión (2,5).

2. CONTROLES QUE SE DEBEN EFECTUAR A PRODUCTOS PARENTERALES

El control de las características fundamentales de un producto en el proceso de manufactura es esencial para asegurar calidad del mismo, contándose entre los parámetros que son controlados en un inyectable: esterilidad, pH, isotonicidad, libre de pirógenos, volumen correcto, cierre hermético y material particulado.

a. Esterilidad. Consiste en la ausencia total de microorganismos vivos. Es el factor fundamental en la preparación de productos de esta naturaleza, ya que la introducción de microorganismos a un tejido u organismo puede causar una enfermedad o incluso la muerte.

b. pH. Es un factor muy importante tanto para el producto en cuanto a su estabilidad y efectividad como para el paciente al que se le administra el medicamento para evitarle molestias y daño innecesarios. Para lograr la estabilización del pH se utilizan sistemas amortiguadores que deben ser de baja capacidad para que no ocasionen cambios significativos en la zona donde se aplique el producto.

c. Isotonicidad. Significa que una solución tiene la misma presión osmótica que la célula o fluidos biológicos con que estara en contacto. La isotonicidad se logra añadiendo sales a las soluciones inyectables u oftálmicas en las cuales es un requisito.

d. Libre de Pirógenos. Los pirógenos son productos metabólicos de las bacterias que producen un incremento en la temperatura corporal cuando se introducen a un organismo, por lo que su control es importante en el caso de inyectables.

e. Volumen Correcto. Es importante que el recipiente contenga el volumen declarado en el procedimiento, lo que quiere decir que en todos los casos debe tener un exceso de líquido envasado. Por ejemplo si el contenido indicado para una ampollita es de 1 ml, el volumen que será extraído de ella debe ser la cantidad indicada, de manera que el volumen del líquido envasado debe ser mayor que 1 ml. (0.1 de exceso para inyectable acuoso, 0.15 para oleoso y 0.2 para una suspensión).

f. Cierre Hermético. Para garantizar un cierre hermético, deben someterse todas las ampollitas a una prueba para que sea comprobada la efectividad del cierre. Existiendo un método general para producciones grandes la cual consiste en sumergir las ampollitas, después del sellado y la esterilización, en una solución colorida (por ejemplo azul de metileno) la cuál se encontrará en una cámara de vacío, la cámara se cierra herméticamente y se aplicando un presión de vacío de 20 pulgadas, dejando la carga durante 10 minutos posteriormente se enfría la cámara, se lavan las ampollitas con agua y se secan, revisandolas sobre un fondo blanco. Las ampollitas mal cerradas apareceran coloreadas más o menos intensamente.

g. Material Particulado. El material particulado, es aquel material extraño que es insoluble en el producto, y que pueden ser fibras, pelusa, papel, vidrio, cabello, cristales, hongos, microorganismos, etc., En todo proceso productivo se tiene la necesidad de controlar la calidad de el producto y más cuando el producto en cuestión son parenterales, es por eso que a los parenterales se les realiza una revisión, para que estos productos en su contenido no presenten material particulado. Proporcionando seguridad al paciente y confiriendole el efecto terapéutico deseado. (2)

C. CONTAMINACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

1. DEFINICION

La contaminación se define como "la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables en un producto" (3). El problema ubicuo de contaminación de productos es conocido por cualquier persona involucrada en la manufactura control o distribución de fármacos. El tipo de contaminantes que pone en peligro la salud de los seres humanos, las fuentes de contaminación y los métodos para la detección y prevención de ésta, es variada.

2. TIPOS DE CONTAMINACION

Existen tres clases generales de contaminantes que el farmacéutico debe considerar: impurezas disueltas, microorganismos y partículas en suspensión.

Entre los contaminantes disueltos se incluyen tanto las impurezas inorgánicas (iónicas) como las orgánicas. Las sales inorgánicas que pasan a las aguas de abastecimiento provienen del suelo, las rocas, cañerías, etc. Entre los compuestos orgánicos se incluyen las ligninas, taninos, detergentes, polisacáridos, proteínas y otros productos de descomposición biológica.

Las partículas incluyen sólidos coloidales, metal, asbesto, algodón, polvo, peluzas y una infinidad de variedades de otros sólidos contaminantes incluyendo los microorganismos.(4)

Los microorganismos constituyen un problema tanto en forma viable como en forma no viable. En estado viable pueden multiplicarse en forma logarítmica. En forma no viable, constituyen fuentes de pirógenos.

3. FUENTES DE CONTAMINACION

Las fuentes principales de contaminación que deben ser reconocidas y consideradas cuando se diseña el área de trabajo y los equipos para elaborar y manejar medicamentos son: el área de elaboración, su disposición, locación, programación de tráfico y uso, las cuales influyen en la carga de partículas del aire.

La solución original y los ingredientes, constituyen todos fuentes potenciales de desechos contaminantes, impurezas disueltas y microorganismos. Los equipos, tuberías, recipientes y virtualmente todas las superficies a las que se expone el líquido, pueden tener contaminantes.

Los medios de filtración en profundidad desprenden innumerables fibras y material extractable. El operador desprende caspa, cabellos, fibras de la vestimenta y bacterias en abundancia.(4)

4.METODOS GENERALES DE ELIMINACION

Los métodos empleados para eliminar un tipo particular de contaminantes no sólo dependerá de la naturaleza de los contaminantes, sino también del nivel de pureza deseado.

Los microorganismos deben tratarse de diferentes maneras. Sin embargo, los métodos más seguros para obtener fluidos estériles son el calor húmedo, la esterilización química y la filtración a través de membranas absolutas.

Existen circunstancias en las cuales el calor o la esterilización química no son aceptables debido a que ciertos microorganismos son resistentes a estas condiciones. Es importante señalar que la simple muerte de los microorganismos no elimina a los pirógenos o partículas aglomeradas. Por lo tanto si una solución es lábil, la esterilización por filtración es la única alternativa práctica, ya que ella elimina a las células microbianas como fuente de sustancias pirógenas.

Las partículas se eliminan con mayor efectividad por filtración. Cuando un líquido debe encontrarse sustancialmente libre de partículas mayores a un tamaño específico, lo que es válido para todas las sustancias parenterales.(4)

D. ESTERILIZACION POR FILTRACION

1. DEFINICION

El término filtración se refiere a la separación de partículas sólidas de formas líquidas o gaseosas, por lo tanto la esterilización por filtración es la separación de los microorganismos de los fluidos (líquidos o gases).

En general, la filtración se utiliza para tres propósitos:

- a. Para tener aire filtrado. La filtración de aire es un procedimiento mecánico para la retención de partículas
- b. Para recolectar el material sólido del líquido.
- c. Para esterilidad de soluciones. (12)

2. CLASIFICACION DE FILTROS

El objetivo de las filtraciones como ya se mencionó es generalmente eliminar partículas de 1 a 10 micras y mayores hasta posiblemente de varios milímetros en tamaño. Para lograr la reducción de estos contaminantes hay dos clases de filtros, de acuerdo a su modo de retención, clasificandose en dos grandes grupos:

- a. Filtros de profundidad
- b. Filtros de superficie

Los dos brindan ventajas importantes, y los dos tienen determinadas limitaciones. Afortunadamente ambos tipos tienden a complementarse. En general se prefiere el segundo para la filtración esterilizante de cualquier líquido, dada su seguridad y comodidad. Los filtros de profundidad no garantizan un tamaño de poro tan uniforme como las membranas, y por tal razón se usan casi siempre como prefiltros para líquidos, o bien si son de tipos más cerrados, como filtros esterilizantes para gases. (12)

a. Filtros de profundidad. Los filtros de profundidad han adquirido este nombre debido al hecho de que la filtración se produce principalmente dentro de la matriz del filtro, (absorción de partículas), resumiéndose las principales características de estos de la siguiente forma:

- Son fabricados en material fibroso, granular o sintetizado.
- Tienen estructura porosa no definida.
- Se caracterizan por poseer una amplia matriz de filtración.
- Presentan gran capacidad de remoción.
- Son utilizados como protección para prefiltros de superficie y membranas.

Entre las desventajas que presentan estos filtros esta la tendencia que ellos tienen a desprender fragmentos del mismo medio en forma continua, por otro lado ya que estos filtros no tienen un tamaño definido de poros, no imponen límites definidos sobre el tamaño de las partículas que permite pasar, aunado a esto los filtros de profundidad pueden absorber y retener un volumen relativamente elevado de producto, lo que constituye un serio problema cuando se trata de una solución valiosa, (14)

Entre las ventajas que acreditan a los filtros de profundidad debe mencionarse su gran capacidad para retener impurezas en suspensión y por lo tanto su capacidad para procesar fluidos muy contaminados por partículas. Además, debido a la absorción y a su enorme área superficial, un filtro de profundidad puede retener un elevado porcentaje de contaminantes más pequeños que su tamaño de capacidad nominal (por ejemplo filtros de acetato de celulosa).

b. Filtros de superficie. Un filtro de retención en superficie, tal como un tamiz o una malla, puede ser clasificado sencillamente por el tamaño de las aperturas, generalmente bastantes uniformes en su tamaño y distribución sobre el área efectiva del filtro. Al ser confrontado con partículas, un filtro de superficie remueve aquellas que son mayores que el tamaño de las aperturas con una eficacia bastante alta mientras que las partículas más pequeñas lo atraviesan sin dificultad.

Este mecanismo de captura, llamado retención mecánica, a dado lugar a la nomenclatura de absoluto, ya que no es afectado por las propiedades físico-químicas del contaminante, del vehículo o del mismo filtro, ni por la caída de presión o el número de partículas que incidan sobre el filtro (1).

Los filtros de superficie son una membrana que generalmente está compuesta de celulosa biológicamente inerte, o materiales poliméricamente similares. Los filtros de esta naturaleza tienen diferentes tamaños de poro, pero los que garantizan una esterilidad completa son los de 0.22 micras. En algunos casos se utilizan de 0.45 micras ya que los microorganismos menores a este tamaño son escasos (por ejemplo ciertas pseudomonas). Los filtros de membrana ofrecen menos resistencia al fluido de líquido. Resumiendose sus características de la siguiente forma.

- Son fabricados en microfibras poliméricas.
- No existe migración del medio.
- Presentan una limitada retención de partículas.
- Remoción de partículas por retención y absorción de partículas.
- Tienen una estructura multicapa dando un tamaño de poro nominal. (14)

3.MATERIALES DE FABRICACION

Los filtros que existen en el mercado son fabricados de diferentes materiales que proveen un amplio rango de propiedades y compatibilidades químicas como se muestra a continuación:

MATERIAL	CARACTERISTICAS
MICROFIBRA DE VIDRIO	-Prefiltros de profundidad tamaño de poro no definido.
CELULOSA	-Prefiltros de superficie tamaño de poro nominal.
ACETATO Y NITRATO DE CELULOSA.	-Membranas, tamaño de poro nominal o absoluto. -Material más frágil, térmicamente inestable, buena porosidad.
MEZLCA DE ESTERES CELULOSA	-Membranas tamaño de poro absoluto. -Material relativamente frágil -Buena estabilidad térmica. Temperatura de esterilización 123 °C, excelente porosidad (70-80%).
POLICARBONATO	-Membrana tamaño de poro absoluto, buena estabilidad térmica, temperatura de esterilización 123 °C, muy baja porosidad.

DERIVADOS DEL
TEFLON

- Membranas, tamaño de poro absoluto.
- Material muy resistente, excelente estabilidad térmica temperatura de esterilización 126° C, excelente porosidad (70-80%).

OTROS MATERIALES

POLIAMIDA

POLISULFONA

NYLON

POLIETILENO

Los filtros de membrana se hallan en el mercado como discos o como cartuchos. La elección de la configuración del filtro apropiada depende de la aplicación específica que se dará al mismo. Al seleccionar entre un filtro en forma de disco o de cartucho, es de fundamental importancia la velocidad de flujo por unidad de tiempo deseada para la solución en cuestión. Los filtros de membrana en forma de cartucho proveen velocidades de filtrado mayores que los que tienen forma de disco.

-Filtros en forma de disco. Los filtros en forma de disco pueden obtenerse de una variedad de diámetros que van desde 10 mm hasta llegar a 300 mm. En general, para un tamaño de poro de filtrado dado, cuánto más grande es el diámetro del disco mayor será la velocidad de filtración.

-Filtros en forma de cartucho. Los filtros de membrana en forma de cartucho consisten básicamente de material de filtros de membrana enrollado alrededor de un núcleo de plástico hueco. Las capas de material de filtro de membrana se encuentran emparedadas entre capas de tejido reticulado. Un tubo exterior de plástico rígido mantenido en posición mediante tapas fijadas en los extremos los protege de la deformación.

Algunos filtros de cartucho también incluye una etapa de prefiltrado. La capa de prefiltrado contribuye a una mayor capacidad de retención de partículas y provee mejor flujo al eliminar la mayoría de los contaminantes antes que lleguen al filtro de membrana.

Los filtros de membrana en forma de cartucho son sencillos de manipular y con ellos se aprovecha eficientemente el espacio disponible.

4. ENSAYOS DE INTEGRIDAD DE FILTROS DE MEMBRANA

Una de las ventajas importantes que ofrece un filtro de membrana es la posibilidad de certificar la integridad de la membrana y que se llevó a cabo una esterilización.

Para lo cual existen pruebas no destructivas, que deben de llevarse a cabo para confirmar que el filtro no está dañado o perforado, y que fue apropiadamente colocado en su contenedor. Esto se hace para asegurar que todo el líquido es filtrado, y que algo no a pasado a través de un hoyo o ranura en el filtro, estas pruebas son llamadas "pruebas de integridad de membrana": (9,10,18,19)

- a. Punto de burbuja.
- b. Sostenimiento de presión.
- c. Difusión.

a) Punto de burbuja.- Los filtros de membrana poseen pasajes discretos y uniformes que atraviesan su espesor y que pueden considerarse como capilares finos y uniformes, cuando estos capilares están llenos de líquido, la presión de gas necesaria para forzar el líquido hacia afuera debe ser suficiente como para superar la tensión superficial del líquido que se está filtrando (figura 1). Considerando un filtro de membrana humedecido con agua, de 0.22 μm , al cual se le asigna una presión de punto de burbuja de 3.9 Kg/cm^2 (55 psi). Exceder esta presión significará que emergen burbujas de aire de un tubo sumergido del lado de descarga del soporte del filtro (figura 2). De allí el nombre de presión de punto de burbuja. Por lo tanto la presión del punto de burbuja depende del tamaño del poro de la membrana, del líquido con el que se humedezca la membrana, del material de fabricación de la membrana, y de la temperatura. Finalmente se tiene que cualquier defecto en la membrana conducirá a una reducción en la presión del punto de burbuja especificada por el fabricante. Esta prueba se debe de llevar a cabo antes y después de una filtración. (14,18,19)

La presión requerida para forzar un gas a pasar a través de una membrana cuyos poros están llenos con un líquido, es proporcional a la tensión superficial del líquido, al coseno del ángulo de contacto de líquido-sólido e inversamente proporcional al diámetro del poro; por esta razón a menor poro corresponde una mayor presión, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$P = \frac{4K \cdot T \cdot \cos "a"}{d}$$

P=presión T=tensión superficial a=ángulo de contacto

K=factor de corrección d=diámetro del poro

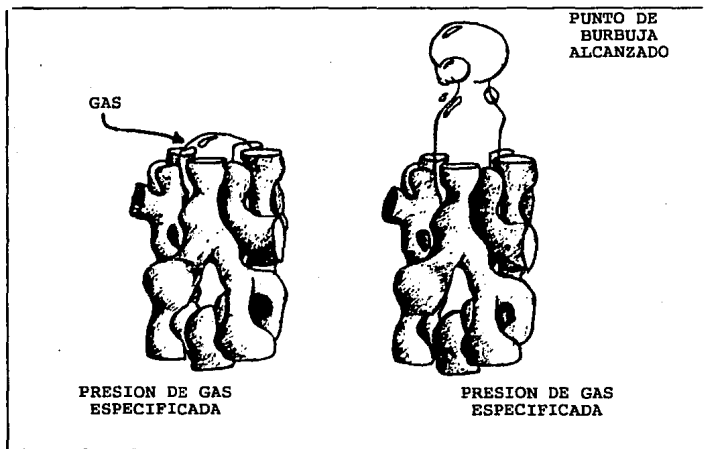


FIGURA 1. Representa un tubo capilar en el cual esta sostenido el líquido por tensión superficial, y la mínima presión de gas requerida para forzar a salir el líquido es la presión de punto de burbuja.

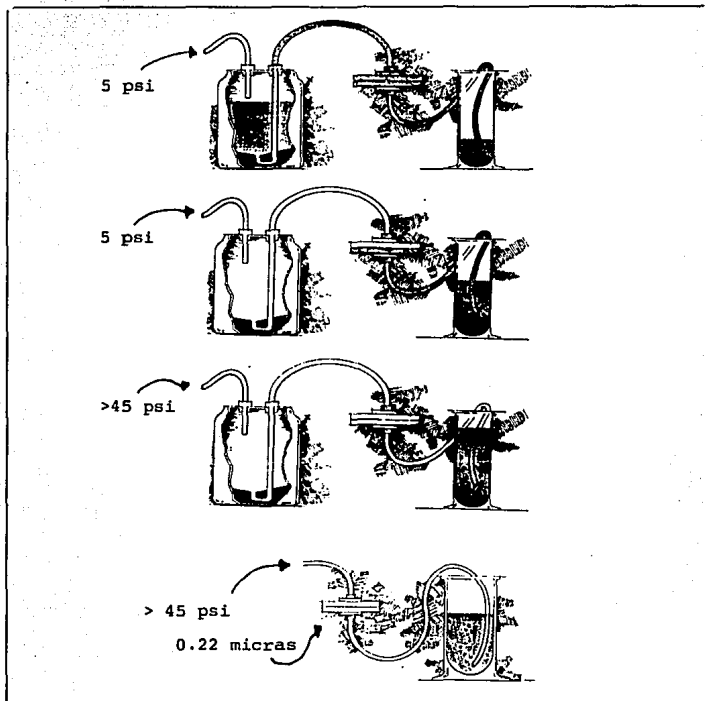


FIGURA 2. Presenta el punto de burbuja de una membrana Durapore de 0.22 micras, siendo éste de 3.1 kg/cm² (45 psi).

b) Sostenimiento de presión.- El estudio de sostenimiento de presión, también es conocido como presión de decaimiento o estudio de gota de presión, siendo éste una variación del estudio de difusión. El valor de la presión de sostenimiento depende del flujo difusional y del volumen ascendente. En este prueba no debe haber formación de burbujas después de haber aplicado una presión equivalente al 80% de la presión de punto de burbuja, y manteniéndola por un minuto (15).

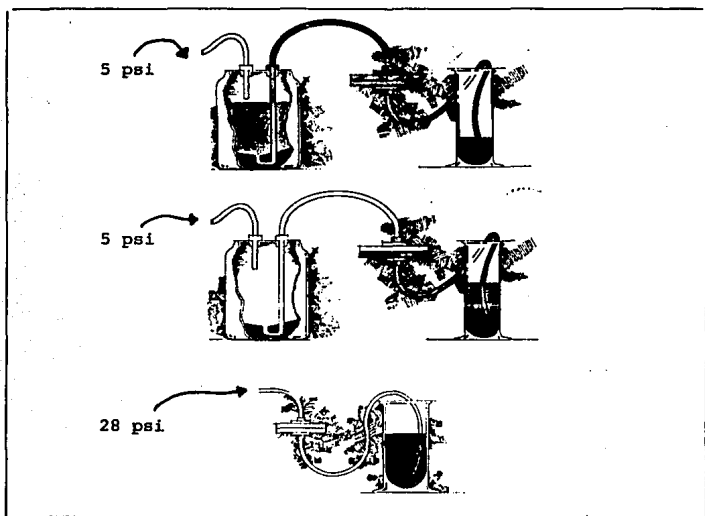


FIGURA 3. Presenta la prueba de sostenimiento en una membrana Durapore de 0.22 micras al aplicar una presión de 2 Kg/cm² (28 psi) manteniéndola esta por un minuto.

c) Difusión.- La presión diferencial de un gas es más baja que la del punto de burbuja, las moléculas de gas migran a través de los poros humectados con agua mediante difusión.

La velocidad del flujo difusional de gas de un filtro es proporcional a la presión diferencial y al área superficial total del filtro. A una presión aproximadamente del 80% del punto de burbuja mínimo, el gas que difunde a través de la membrana es medido para determinar la integridad del filtro. El flujo de gas es pequeño en un filtro de área pequeña, pero es significativo en filtros de área grande (figura 4). El máximo del flujo difusional especificado depende de la membrana y del dispositivo. (15)

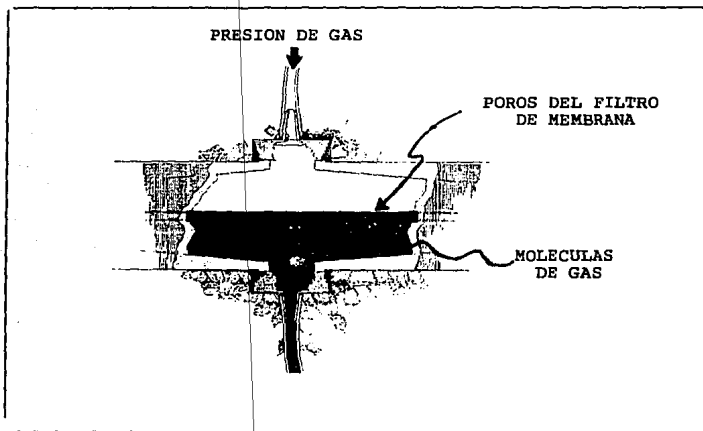


FIGURA 4. Presenta la migración de las moléculas de gas a través de los poros de la membrana.

En todo proceso de filtración se requiere un gradiente de presión que será más o menos grande según las características del filtro y del producto. Hay dos métodos para producir este gradiente, presurizando el líquido antes del filtrado y haciendo vacío después del filtro. El primer sistema es el mejor; el líquido aún después del filtro tiene presión, y en caso de haber fugas en el sistema, éstas serán hacia afuera lo cual evita la contaminación. (12)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para asegurar que un proceso cumple con la función para lo cual fue establecido deben analizarse los parámetros críticos, ello implica el poner a prueba un proceso con el objetivo de determinar sus parámetros óptimos de operación y su metodología de control, desarrollando a su vez documentos que permitan demostrar que el sistema cumple con los propósitos señalados.

En este caso el proyecto en estudio para la calificación del proceso de filtración, está destinado a demostrar que el sistema de filtración funciona adecuadamente, garantizando la calidad del producto, así como determinar el intervalo de presiones a la cual se deben de llevar a cabo las pruebas de integridad en las membranas de 293 mm de diámetro y 0.45 micras de tamaño de poro (punto de burbuja y sostenimiento de presión).

Al realizar un estudio bibliográfico de integridad de membrana se encontró que los fabricantes de productos farmacéuticos deben medir algunas veces el punto de burbuja de un filtro que utilice un líquido de proceso distinto al agua, siendo el punto de burbuja para esta solución acuosa de 45-60 psi, al emplear una membrana PVDF hidrofílica de 0.22 μm de 47mm.

Surgió entonces la idea de realizar una serie de experimentos controlados con el fin de encontrar cual es el valor del punto de burbuja de una solución oleosa (producto 1 fabricado en Aplicaciones Farmacéuticas) empleando una membrana de acetato de celulosa de 293 mm y 0.45 μm , de diferentes lotes provenientes de un mismo proveedor (Sartorius), siendo posible utilizar esta membrana para filtrar la solución oleosa, dado que la formulación posee agentes surfactantes que disminuyen la tensión superficial permitiendo que el producto pase libremente a través de la membrana asegurando que los microorganismos y partículas quedan retenidos en ella.

Para realizar este estudio se tomarán en cuenta todos los factores involucrados en el proceso de filtración, como son:

- Tipo de solución a filtrar.
- Tipo de membrana.
- Equipo de filtración.
- Area de trabajo.
- Procedimiento empleado.
- Personal que realiza la filtración.

Tal evaluación se realizará evaluando la filtración de 28 lotes de producto oleoso.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Llevar a cabo la calificación del proceso de filtración en un producto parenteral oleoso, empleando membranas de 293 mm de diámetro y 0.45 micras de tamaño de poro.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Calificar las instalaciones donde se efectúa el proceso de filtración, y en base a esta decidir si son las requeridas por las autoridades.
2. Calificar el equipo empleado en la filtración de productos oleosos.
3. Calificar al personal encargado de efectuar la filtración, así como las pruebas de integridad de membrana (punto de burbuja y sostenimiento de presión).
 - 3.1) Proporcionar una capacitación teórico-práctica para el personal encargado de llevar a cabo la filtración y las pruebas de integridad de membrana.
4. Calificar cada uno de los procedimientos requeridos para el proceso de filtración.
 - 4.1) Procedimientos de limpieza de equipo.
 - 4.2) Procedimientos de preparación de equipo.
 - 4.3) Procedimientos de operación para la filtración.

4.4) Procedimientos de realización de pruebas de integridad en las membranas empleadas en la filtración de productos parenterales oleosos.

4.4.1) Determinar el intervalo de presiones al cual se deben de llevar a cabo dichas pruebas.

4.5) Complementar estos procedimientos con sugerencias fundamentadas en los resultados que se obtengan de los puntos anteriores.

V. HIPOTESIS

Al llevar a cabo la calificación del proceso de filtración del producto oleoso empleando membranas de 293 milímetros y 0.45 micras, se encontrarán los intervalos de presiones para llevar a cabo las pruebas de integridad en las membranas, asegurando así que se ha llevado a cabo una buena filtración, contando finalmente con área y equipo adecuado y con personal capacitado para llevar a cabo este importante proceso.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

A. INSTALACIONES, EQUIPO, PERSONAL Y PROCEDIMIENTOS.

1. CALIFICACION DE INSTALACIONES

- Escalera abatible de aluminio.
- Flexómetro de 3.00 mts.
- Protocolo de calificación.

2. CALIFICACION DE EQUIPO

- Membranas de acetato de celulosa de 293 mm y 0.45 micras
- Manómetro (marca: MARSHALL; Div. mínima 2.0 psi).
- Cronómetro.
- Protocolos de calificación.

3. CALIFICACION DE PERSONAL

- Personal operativo encargado de llevar a cabo el proceso de filtración de productos parenterales oleosos así como las pruebas de integridad en membranas .
- Protocolo de calificación.

4. CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS

- Procedimientos de limpieza de instalaciones.
- Procedimiento de vestido para entrar al área de fabricación.
- Procedimientos de limpieza y sanitización de equipo.
- Procedimiento de armado de equipo.
- Procedimientos de filtración.
- Procedimiento de pruebas de integridad de membranas (punto de burbuja y sostenimiento de presión).
- Protocolos de calificación.

B. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Emisión de protocolos para la calificación de instalaciones, equipo, personal y procedimientos.

-Calificación de instalaciones. Se procedió a realizar mediciones del área donde se efectúa la fabricación de la solución inyectable, así como evaluar los servicios con que cuenta contrastando toda esta información con los P.A.M.

El protocolo contiene la siguiente información:

- 1) Descripción: Se indica el módulo o sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) Información: Describe de manera breve los servicios, limpieza, mantenimiento, dimensiones, diseños y construcciones de las instalaciones.
- 3) Calificación previa (análisis de riesgo): Indica los aspectos de calificación previa que afectan la funcionalidad de las instalaciones.
- 4) Calificación final (Evaluación): Se procedió a evaluar las instalaciones en base a los P.A.M, describiendo la unidad a evaluar, señalando los requerimientos establecidos.

-Calificación del equipo. Se realizó llevando a cabo mediciones en cada uno de los equipos de filtración, así como evaluar las conexiones con que cuentan, contrastado los resultados obtenidos con los requerimientos de los P.A.M.

El protocolo contiene la siguiente información:

- 1) Descripción: Se indica el módulo o sistema a calificar y el objetivo del estudio.

- 2) **Información:** Se describe de manera breve los antecedentes del equipo , la función, el periodo de servicio, la localización y el mantenimiento.
- 3) **Descripción del equipo:** Se describe de manera breve el nombre con que se conoce al equipo, el modelo , el No.de serie, el funcionamiento operacional , el diseño, dimensiones y construcción de el equipo.
- 4) **Calificación previa (análisis de riesgo):** Se indican los aspectos de calificación previa que afectan la funcionalidad del equipo.
- 5) **Calificación final (evaluación):** Se procedio a evaluar el equipo en base a las normas oficiales del I.M.S.S., describiendo los componentes a evaluar y señalando los requerimientos establecidos.

-Calificación de personal. Se llevo a cabo durante los procesos de filtración de 28 lotes de producto, según se especifica en el protocolo.

El protocolo contiene la siguiente información:

- 1) **Descripción:** Indica el sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) **Información:** Se describe de manera breve el módulo, las funciones, las responsabilidades, el entrenamiento, uniforme y equipo para el trabajo, así como cuales son los canales de comunicación.
- 3) **Calificación previa (análisis de riesgo):** Se describen las fallas que pudieran darse a causa del personal, las posibles acciones preventivas y/o correctivas para disminuir o eliminar el riesgo.
- 4) **Calificación final (evaluación):** Señala los aspectos teóricos y prácticos a evaluar en el personal y el listado de preguntas para su evaluación.

- 5) Emisión del reporte de esta evaluación, indicando el nombre del personal, los años de experiencia en el módulo, el cuestionario con las respuestas correspondientes.

-Calificación de procedimientos. Cada uno de ellos fue evaluado en base a lo que realmente se realiza, contrastandolo con los requerimientos legales del INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL (I.M.S.S.), por los P.A.M. y por los del mismo laboratorio.

El protocolo contiene la siguiente información:

- 1) Descripción: Indica el módulo o sistema a calificar y el objetivo del estudio.
- 2) Información: Se describir de manera breve las funciones, propósitos y responsabilidades que puedan afectar a estos procedimientos.
- 3) Estructura: Se representa esquemáticamente la estructura de estos documentos que describen los procedimientos.
- 4) Calificación: Menciona la calificación previa que se le realiza al proceso de filtración de productos parenterales, así como cual es su calificación final.
- 5) Análisis de riesgo: Menciona cuales son los puntos críticos en dichos documentos.
- 6) Evaluación: Procediendo finalmente a la evaluación de los procedimientos en base a los requerimientos de la norma oficial del I.M.S.S., de los P.A.M. y del mismo laboratorio, describiendo cada uno de los pasos efectuados en los diferentes procedimientos.

- 7) Calificación de los documentos: Calificando cada uno de los documentos que describen los diferentes procedimientos, en base a cuestionarios, los cuales fueron contestados por las personas que están involucradas en el proceso de filtración.

Realizando finalmente las conclusiones y sugerencias pertinentes de cada uno de los protocolos.

a. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACIONES

1) DESCRIPCION	
AREA DE FABRICACION No. 1	
INSTALACION	
OBJETIVO	
Calificar las instalaciones del área No. 1 de fabricación de <u>inyectables oleosos</u> .	
2) INFORMACION	
2.1) SERVICIOS	
<ul style="list-style-type: none"> I -Luz eléctrica II-Ventilación (Unidad U V 9) III-Agua potable, vapor, nitrógeno 	
2.2) LIMPIEZA	
<ul style="list-style-type: none"> -Limpieza del área con jabón y agua -Empleo de sanitizantes 	
2.3) MANTENIMIENTO	
I -Este servicio tiene el siguiente programa:	
1) Revisión del voltaje del área el cual debe ser de 127 Volt y 220 Volt	MENSUAL
2) Revisión de las lámparas fluorescentes las cuales son de 2 x 74 Watts	VARIABLE
II -Este servicio tiene el siguiente programa:	
1) Mantenimiento preventivo	MENSUAL
2) Revisión de amperaje del motor el cual debe ser de 6.8 / 3.4 Ampers	MENSUAL
3) Revisión de voltaje y temperatura del motor el cual debe ser de 220 - 440 Volt	MENSUAL
4) Revisión de baleros del motor	MENSUAL
5) Limpieza y asentamiento de platinos del arrancador.	MENSUAL
6) Limpieza del arrancador magnético	MENSUAL
7) Revisión física de bandas y poleas banda # A-53	MENSUAL

- | | |
|--------------------------------------|---------|
| 8) Revisión de opresores (tornillos) | MENSUAL |
| 9) Engrasamiento de chumaceras | MENSUAL |
| 10) Cambio de filtros | MENSUAL |

Los filtros empleados son los siguientes:

filtros desechables de 4 bolsas con 35 % de eficiencia
cantidad: un filtro de 24" x 24" x 15"

filtros de bolsa de 8 bolsas con 95 % de eficiencia
cantidad: un filtro de 24" x 24" x 29"

- | | |
|--|-----------|
| II) Calibración de termómetro e higrómetro | SEMESTRAL |
|--|-----------|

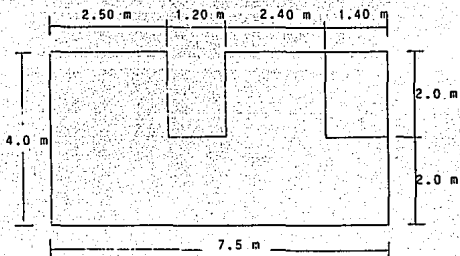
III) No existe mantenimiento para las tuberías
la tubería de nitrógeno aún no se encuentra
en funcionamiento.

El programa de mantenimiento para el inmueble en
general es el siguiente:

- | | |
|---|-----------|
| 1) Pintura de paredes, techos, puertas y
ventanas. | SEMESTRAL |
| 2) Pintura y recubrimiento epóxica para
pisos. | ANUAL |

2.4) DIAGRAMA 1. Area de fabricación.

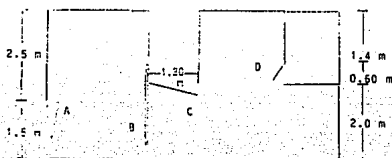
La altura del piso al techo es de 4.50 m



2.5) DIAGRAMA 2. Ubicación de puertas

Las puertas están colocada a nivel de piso con una altura como sigue:

- A) 2.23 m
- B) 2.26 m
- C) 2.19 m
- D) 2.23 m

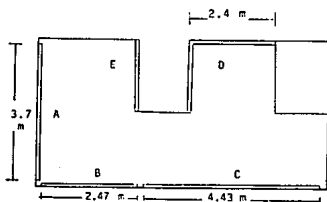


**a. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE INSTALACIONES**

2.6) DIAGRAMA 3. Ubicación de ventanas.

Las ventanas están colocadas arriba de nivel del piso y con una altura como sigue:

ARRIBA DEL NIVEL	ALTURA	ARRIBA DEL NIVEL	ALTURA
A) 1.30 m	2.17 m	D) 1.32	0.90
B) 1.31 m	2.17 m	E) 1.32	0.90
C) 1.30 m	0.88 m		

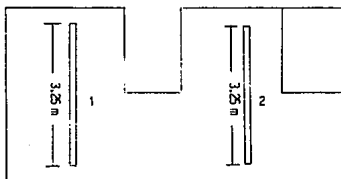


2.7) DIAGRAMA 4. Ubicación de lámparas.

Las lámparas están colocadas arriba del nivel de piso como sigue:

UBICACION

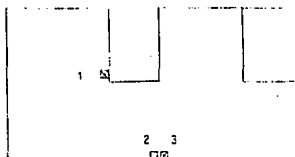
- 1) Colocada en el techo 4.50 m.
- 2) Colocada en el techo 4.50 m.



2.8) DIAGRAMA 5. Ubicación de contactos.

Los contactos están colocados arriba del nivel del piso como sigue:

- | | |
|-----------|--------------------|
| 1) 1.20 m | APAGADOR \square |
| 2) 1.18 m | |
| 3) 1.20 m | CONTACTO \square |

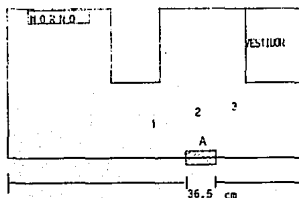


2.9) DIAGRAMA 6. Ubicación del equipo empleado en la filtración de inyectables así como de la rejilla de ventilación.

Los equipos están colocados según su número de clave como esta representado.

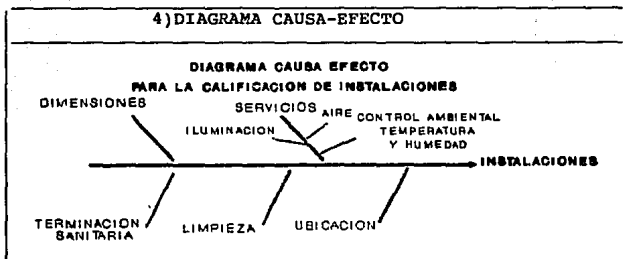
La rejilla de ventilación esta empotrada en la pared (A) con un nivel arriba del suelo de 2.97 m y con una altura de 21 cm por 36.5 cm de ancho.

- 1.Reactor
- 2.Portafiltros
- 3.Tanque colector



3)ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1) No apegarse a los requerimientos de construcción vigentes.	El inmueble.	Instalaciones ya no adecuadas para la fabricación y filtración de soluciones oleosas.	Apegarse a los requerimientos de construcción actuales fijados por las autoridades correspondientes.
3.2) Limpieza incorrecta del área.	Procedimiento inadecuado de limpieza del área.	No aprobación del área.	Vigilar que se cumpla con los GMP de acuerdo con procedimientos de limpieza vigentes.
3.3) Iluminación no adecuada.	Mala instalación del equipo de iluminación. Equipo es estratégicamente mal colocado.	Requerimientos de operación no adecuados. Sobrecarga en las líneas eléctricas.	Apegarse a los requerimientos fijados por las autoridades correspondientes.
3.4) Ventilación no adecuada.	Mala instalación del equipo de ventilación. Mayor o menor cantidad de cambio de aire.	Requerimientos de operación no adecuados. No confortabilidad al operador.	Apegarse a los requerimientos fijados por las autoridades correspondientes.

4) DIAGRAMA CAUSA-EFECTO



5) EVALUACION

UNIDAD	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
5.1) Iluminación	Presenta luz artificial de intensidad homogénea proporcionadas por lámparas de luz blanca (Neón) las cuales funcionan con balastras y protegidas con plafones de acrílico.	La intensidad de luz debe ser homogénea en toda la superficie de biendo ser confortable sin afectar la vista.
5.2) Ventilación	Inyección de aire desde el exterior, la rejilla que proporciona este servicio esta empotrada en la pared (A) y a paño de esta, la calidad del aire que se proporciona es del 95 % de pureza.	El área debe poseer una presión positiva, los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberan estar a paño con techos y paredes
5.3) Temperatura	La temperatura de está área es registrada dos veces al día presentando un rango de 23-28°C. (No existe control de temperatura).	La temperatura requerida es la ambiental, sin embargo puede variar de acuerdo a los requerimientos del producto.

**b. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE EQUIPO**

5.4) Humedad relativa	La humedad requerida para esta área es de 45-54%, la humedad se registra dos veces al día. (No existe control de humedad).	La humedad requerida es 40-50% y podrá variar de acuerdo a los requerimientos del producto.
5.5) Drenaje	En el área existe una coladera provista de una rejilla la cual se mantiene tapada cuando no se lleva a cabo el proceso de limpieza.	En estas áreas no debe de haber drenaje, y si lo hubiere, deberá garantizar no estancamiento de los cespoles que deberán estar, siempre llenos de líquidos bactericidas.
5.6) Sistema de tubería de agua, vapor, nitrógeno y otros servicios.	Se encuentran las conexiones en el área de trabajo separadas de la pared, cada una de ellas se identifica mediante código de colores. La tubería del agua potable tiene poco espacio entre ella y la pared (2cm).	Deberán estar de preferencia por fuera separados de las paredes por lo menos 5cm para facilitar limpieza y sanitización, logrando con ello que aparezcan únicamente las salidas correspondientes a cada servicio.
5.7) Salidas de seguridad	Cuenta con la puerta principal.	Las áreas deben de estar provistas con sistemas de una o varias salidas de personal en caso de emergencia.

<p>5.8) Pisos</p>	<p>Superficies lisas sin huecos, sin grietas fácil de lavar, impermeable, resistente al paso de patines y a los solventes, la unión entre pisos y pared esta terminada en curvas media caña. La pintura es esmalte anticorrosivo color verde claro con un recubrimiento epóxico.</p>	<p>Deben de ser superficies construidas sin depresiones o huecos, impermeables, fáciles de lavar, no atacables por ácidos o alcális, resistente al paso de testes y al paso patines. la unión entre pared y piso debe estar terminada con curvas media caña, la pintura debe ser anticorrosiva con acabado epóxico.</p>
<p>5.9) Paredes</p>	<p>Superficies lisas sin depresiones o huecos y sin grietas, impermeable fácil de lavar, la unión entre pared-pared están terminadas perpendicularmente, estando estas recubiertas de esmalte anticorrosivo color beige claro.</p>	<p>Construidas sin depresiones o huecos con un mínimo de bordes salientes, no desprender polvo y carecer de grietas, fáciles de lavar, no atacables por ácidos o alcális La unión entre pared y pared deberan estar terminadas sanitariamente, la pintura debe ser anticorrosiva de color claro.</p>

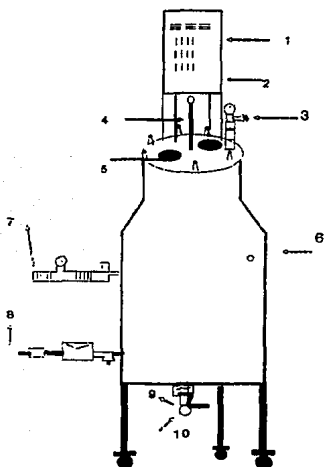
<p>5.10)</p> <p>Techos</p>	<p>Superficies lisas con salientes (trabes de carga), sin huecos sin grietas, accesibles para limpiar, las uniones entre pared-techos son perpendiculares estan pintadas con esmalte anticorrosivo color beige claro.</p>	<p>Deben ser de superficies lisas y compactas de terminaciones sanitarias. Cielos rasos colgantes cuando se tiene la necesidad de paso de ductos, las uniones entre pared-techos deberan estar terminadas sanitariamente, la pintura debe ser anticorrosiva de color claro.</p>
<p>5.11)</p> <p>Sistemas de intercomunicación.</p>	<p>Unicamente cuenta con sistema de intercomunicación con el área aséptica.</p>	<p>Las áreas deben estar provistas con sistema de intercomunicación con cualquier área que se considere pertinente.</p>
<p>5.12)</p> <p>Ventanas y puertas</p>	<p>Las puertas y ventanas estan emparejadas con las paredes, son de materiales lisos pero la hechura presenta algunas molduras, la pintura es esmate anticorrosivo de color beige claro, los vidrios de las ventanas y las puertas son claros.</p>	<p>Deben ser lo mas lisas posibles sin molduras de limpieza difícil no deben tener contramarcos. Las ventanas deben ser de cierre absoluto, el vidrio debe ser resistente, y de color claro.</p>

1) PROTOCOLO DE CALIFICACION DEL REACTOR

1) DESCRIPCION	
EQUIPO EMPLEADO EN LA FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
OBJETIVO	Calificar el equipo (reactor) empleado en la filtración de productos parenterales oleosos.
2) INFORMACION	
2.1) FUNCIONES	Reactor presurizable empleado en la fabricación de inyectables oleosos, provisto de una chaqueta para alcanzar la temperatura de fabricación.
2.2) PERIODO DE SERVICIO	-Desde el 17/02/1987 hasta la fecha
2.3) LOCALIZACION	-Se encuentra localizado en el área AP1 500
3) EQUIPO	
3.1) NOMBRE	-Reactor Presurizable
3.2) Modelo	S/M
3.3) CLAVE DEL EQUIPO	REA 002
3.4) MATERIAL	De acero inoxidable 316
3.5) CAPACIDAD	80 L.
3.6) DESCRIPCION DEL FUNCIONAMIENTO OPERACIONAL	Durante la fabricación se suministra vapor para alcanzar una temperatura de 80 °C, manteniendo el producto en agitación durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se desconecta, suspendiendo la agitación. Conectando el tanque de N2 para presurizar el reactor y proceder a la filtración a una presión 0.7Kg/cm2

3.7) FIGURA 5. Reactor presurizable y componentes.

1. Motor
2. Manómetro
3. Conexión de N2
4. Propela
5. Mirilla (para la adición de materia prima)
6. Entrada para termómetro
7. Entrada de vapor
8. Salida de vapor
9. Válvula de esfera
10. Conexión para el plato de filtración.



4) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
4.1) Limpieza incorrecta del reactor.	-Procedimiento inadecuado de limpieza. -Falta de capacitación del personal.	Contaminación del producto.	Vigilar al personal que cumpla con los PAMs de acuerdo con los procedimientos de limpieza vigentes.
4.2) Fugas en el sistema	-Mangueras muy flexibles. -Conexiones desgastadas	Tiempo de filtración largo. Pérdida del producto	Mantenimiento o cambio de mangueras periódicamente.
4.3) Fallas en el motor	-Sobre carga eléctrica. -Piezas deterioradas	Retrazo en la fabricación del producto	Mantenimiento preventivo del motor y de las líneas eléctricas.
4.4) Empaques desgastados.	-Uso excesivo.	Fugas en el sistema Obstrucción del prefiltro y filtro.	Mantenimiento preventivo de los empaques.
5) EVALUACION			
COMPONENTE	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS	
5.1) Material	AISI 316, fácil de manipular y de desarmar.	El equipo debe estar hecho de material que tenga buena resistencia a la corrosión a diferentes temperaturas siendo a la vez inerte a casi todos los agentes químicos.	

COMPONENTE	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
5.2) Válvula de salida	Válvula de esfera con acabado sanitario.	Terminación sanitaria de acero inoxidable
5.3) Tapadera del reactor	De acero inoxidable 316.	El equipo debe estar fabricado de material que tenga buena resistencia a la corrosión.
5.4) Motor	Posee una cubierta de acero inoxidable	Deberá estar cubierto por un material no corrosivo.
5.5) Base del motor	La base se encuentra recubierta con pintura de esmalte anticorrosivo de color beige, la base tiene ruedas.	Costruida de material no corrosivo, y fácil de manipular.
5.6) Conexiones	No cumplen con los requerimientos la entrada y salida de vapor.	Las conexiones deberán de ser de acero inoxidable.

6) MANTENIMIENTO

El programa de mantenimiento para este equipo es el siguiente:

ACTIVIDAD	PERIODICIDAD
1) Revisión de mangueras	Mensual
2) Manómetros	Mensual
3) Motor	No existe mantenimiento.

7) OBSERVACIONES

Como medida correctiva a mantenimiento se le indica la revisión del motor , así como de los empaques que lo constituyen, deberá de realizarse mensualmente, evitando así la obstrucción de filtros y a la vez retraso en el proceso.

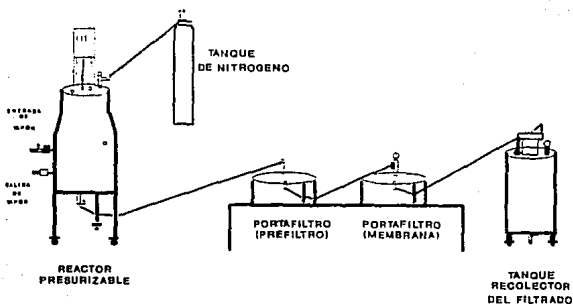
2) PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PORTAFILTRO

<u>1) DESCRIPCION</u>	
EQUIPO EMPLEADO EN LA FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
OBJETIVO	Calificar el equipo (portafiltro) empleado en la filtración de productos parenterales oleosos
<u>2) INFORMACION</u>	
2.1) ANTECEDENTES:	El término filtración se refiere a la separación de partículas sólidas de formas líquidas o gases. La esterilización por filtración es la separación de los microorganismos de los fluidos. Las membranas son colocadas en el portafiltros para posteriormente llevar a cabo la filtración a presión.
2.2) FUNCIONES	El portafiltro de acero inoxidable 316 de 293 mm, es empleado para la esterilización de productos parenterales oleosos por filtración a presión.
2.3) PERIODO DE SERVICIO	-Desde el 01/02/1991 hasta la fecha
2.4) LOCALIZACION	-Se encuentra localizado en el área AP1 500
<u>3) EQUIPO</u>	
3.1) NOMBRE	-Portafiltro de placas
3.2) Modelo	Millipore de 293 mm de diámetro
3.3) CLAVE DEL EQUIPO	PRO 004

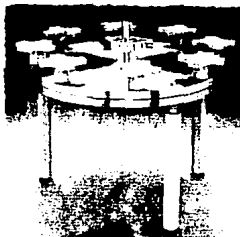
3.4) DESCRIPCION DEL FUNCIONAMIENTO OPERACIONAL

El operador antes de comenzar la filtración debe-
ra asegurarse de que el equipo esté perfectamente armado
y conectado al reactor, al portafiltro que tiene el pre-
filtro y al propio tanque recolector.

3.5) FIGURA 6. Equipo empleado en la filtración

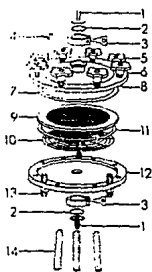


3.6) FIGURA 7. Portafiltro de 293 mm



3.7) FIGURA 8. Componentes principales del portafiltro

1. Adaptador 1 1/2" Tri-Clamp
2. Junta de silicona 1 1/2"
3. Abrazadera 1 1/2"
4. Válvula de purga, 9 Kg/cm²
5. Mariposa (ocho)
6. Placa de entrada
7. Junta teórica de Teflón para placa de entrada
8. Deflector de entrada
9. Rejilla soporte recubierta de Teflón con junta teórica
10. Rejilla de drenaje
11. Junta teórica de Teflón para rejilla soporte
12. Placa de salida
13. Espárrago de centrado
14. Patas (tres) con topes de nailón
15. Topes de nailón para patas



4) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
4.1) Limpieza incorrecta del equipo de filtración.	-Procedimiento inadecuado de limpieza. -Falta de capacitación del personal.	-Contaminación del filtro, contaminación del producto. Rechazo del producto	Vigilar al personal que cumpla con los PAMs de acuerdo con los procedimientos de limpieza vigentes.
4.2) Mal armado del plato	-Piezas inadecuadas -Piezas desgastadas -Falta de capacitación del personal.	-Filtración inadecuada. Rompimiento de las membranas. Rechazo del producto -Pérdida de tiempo.	Proporcionar mantenimiento a las piezas, revisión periódica. Capacitar al personal
4.3) Empaques desgastados	-Mala colocación del empaque así como de la cubierta del plato -El cierre del plato es disparado.	-Mala filtración por daño a membranas. -Fugas de producto.	Mantenimiento preventivo. Capacitación del personal.
4.4) Fugas en el sistema	-Mangueras muy flexibles. -Incorrecta instalación -Empaques desgastados	Tiempo de filtración largo. Pérdidas de producto	Mantenimiento o cambio de mangueras periódicamente.
4.5) Falta de confortabilidad.	Incomodidad del operador para armar el equipo.	Rechazo del producto Pérdida de tiempo	Armar los platos en una mesa confortable

5) EVALUACION		
COMPONENTE	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
5.1) Portafiltros (material)	De acero inoxidable AISI 316, fácil de manipular y de desarmar.	Fabricados de material que tenga buena resistencia a la corrosión, siendo a la vez inerte a casi todos los agentes químicos.
5.2) Diámetro del plato	El diámetro del plato es de 293 mm.	Los filtros usados para este tipo de filtración de líquidos o gases por filtración a presión son de 293 mm de diámetro.
5.3) Superficie del filtro	La superficie de filtración es de 467 cm ² .	La superficie de filtración debe de ser de 468 cm ² aproximadamente.
5.4) Presiones	La presión de entrada es de 8.81 Kg/cm ² y 6.99 Kg/cm ² de presión diferencial.	Debe poseer una presión de entrada de 8.8 Kg/cm ² y 7 kg/cm ² de presión diferencial.
5.5) Conexiones	Las conexiones son de 1 1/2" , con abrazaderas de acero inoxidable.	Brida de 1 1/2" , con abrazaderas y recores para tubería, flexible de 9/16" D.I 1/8" NPTF a la entrada para fijación de la válvula de purga
5.6) Mangueras	Son de silicón no autoclaveables.	Deben de ser sanitarias de material reforzado y autoclaveables.

3) PROTOCOLO DE CALIFICACION DE MEMBRANAS

<u>1) DESCRIPCION</u>	
MEMBRANAS EMPLEADAS EN LA FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
OBJETIVO	Calificar las membranas de 293 milímetros y 0.45 micras empleadas en la filtración de un producto parenteral oleoso.
<u>2) INFORMACION</u>	
2.1) ANTECEDENTES:	<p>Una de las ventajas importantes que ofrece un filtro de membrana es la posibilidad de certificar la integridad del mismo. Existiendo pruebas no destructivas llamadas pruebas de integridad de membrana, llevadas a cabo para confirmar que el filtro no está dañado y que ha sido adecuadamente colocado en su contenedor (portafiltro).</p> <p>Estas pruebas se clasifican en:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Punto de burbuja.-El cual se determina aplicando presión en forma creciente hasta la aparición de burbujas. -Sostenimiento de presión.-Consiste en aplicar un Kg/cm² de presión manteniendola por un minuto sin haber formación de burbujas. -Difusión.-Prueba aplicada a gases. <p>Métodos que se llevan a cabo rápidamente sin tener que desarmar el equipo de filtración.</p>
2.2) FUNCIONES	Las membranas tienen como función retener partículas y microorganismos viables y no viables de un fluido.
2.3) TIPO DE MEMBRANA	Membrana de acetato de celulosa HVLP
2.4) TAMAÑO DE PORO	0.45 μ m
2.5) SUPERFICIE	Plana

2.6) DIAMETRO
293 mm

3) PROVEEDOR

3.1) PROVEEDOR
SARTORIUS

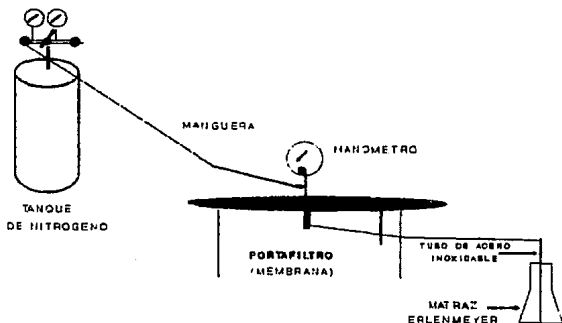
3.2) CLAVE EN EL CATALOGO
11106-293-G

3.3) DIRECCION
Amores 320 Col. del Valle. México, D.F. c. p. 03100
Teléfono: 543-37-14

3.3) OBSERVACIONES

La membrana deberá de ser colocada en el porta-filtros con pinzas y el operador deberá de tener puestos los guantes, llevandose está operación minuciosamente.

3.5) FIGURA 9. Equipo empleado para llevar a cabo las pruebas de integridad en las membranas.



4)ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
4.1) Limpieza incorrecta del equipo	Procedimiento de limpieza inadecuado. Falta de capacitación del personal.	Ocasiona contaminación en la propia membrana, dificultando la filtración. Alguna partícula adherida al plato ocasiona que la membrana se rompa.	Vigilar al personal que cumpla con los PAMs de acuerdo a los procedimientos de limpieza vigentes.
4.2) Piezas defectuosas y de mala calidad.	-El proveedor no entrega el material según especificación -Maltrato de las piezas por el personal operativo.	Mal armado del equipo. Proceso de filtración deficiente. Rechazo del producto	Apegarse a especificaciones. Calificar y validar a proveedores. Supervisar al personal
4.3) Mal armado del equipo	-Falta de capacitación del personal.	Rechazo del producto	Supervisar al personal Capacitar al personal.
4.4) Rompimiento de la membrana	-Presión de filtración demasiado alta.	Rechazo del producto	Calificar y validar a las membranas.

<p>4.5) Presiones de punto de burbuja y sostenimiento de presión, variadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Rompimiento de las membranas durante el proceso -Mal colocadas en el plato. -Membranas inadecuadas. 	<p>Rechazo del producto</p>	<p>Calificar las pruebas de integridad. Contar con procedimientos escritos para llevar a cabo las pruebas.</p>
<p>4.6) Fugas en el sistema</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Mal armado del equipo -Piezas defectuosas por el uso o por la calidad de las mismas. -Piezas inadecuadas. -Falta de capacitación del personal. 	<p>Perdida del producto. Rechazo del producto</p>	<p>Calificar el proceso de filtración. Capacitar al personal. Mantenimiento preventivo a las piezas.</p>

5) EVALUACION

- 5.1) Determinar las presiones del punto de burbuja de 28 lotes del producto parenteral oleoso. Empleando para ello membranas de 293 mm y 0.45 micras (Sartorius), de cuatro diferentes lotes.
- 5.2) En las mismas membranas se llevaran a cabo las pruebas de sostenimiento de presión.
- 5.3) Determinar el intervalo de presiones al cual se deben de llevar a cabo ambas pruebas (punto de burbuja y sostenimiento de presión).
- 5.4) Realizar un análisis de varianza de los datos obtenidos utilizando membranas Sartorius de diferentes lotes, para determinar si hay diferencia en las presiones obtenidas en el punto de burbuja y en sostenimiento de presión.

MODELO MATEMATICO:

$$X_{ij} = u_j + E_{ij}$$

Donde:

X_{ij} = Es una observación cualquiera

u = Media poblacional

i = Número de observaciones (bloques)

j = Número de tratamientos

E_{ij} = Error residual

TABLA DE VALORES DE MUESTRAS PARA EL DISEÑO
COMPLETAMENTE ALEATORIO

T R A T A M I E N T O S

	1	2	3.....K	
	X 11	X 12	X.....X 13 1K	
	X 21	X 22	X.....X 23 2K	
	X 31	X 32	X.....X 33 3K	
	
	
	
	X 1 n1	X 2 n2	X 3.... X K n3 nK	GRAN TOTAL
TAMAÑO DE MUESTRA	n 1	n 2	n n 3 K	N
SUMAS	X .1	X .2	X X .3 .K	X..
MEDIAS	\bar{X} .1	\bar{X} .2	\bar{X} \bar{X} .3 .K	\bar{X} ..

TABLA 1. Para facilitar los cálculos se dispondrá de los datos en esta tabla para el diseño completamente aleatorio.

MODELO ESTADISTICO PARA OBSERVAR LA VARIABILIDAD
 QUE EXISTE EN LA DETERMINACION DE LAS PRUEBAS DE INTEGRIDAD DE MEMBRANA
 EN LOS 28 LOTES DE PRODUCTO UTILIZANDO LOS LOTES DE MEMBRANAS A, B, C, D.

MODELO MATEMATICO

$$X_{ijk} = \mu_j + E_{ij}$$

TABLA DE ANADEVA PARA EL DISEÑO COMPLETAMENTE ALEATORIO

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMAS DE CUADRADOS (SC)	VARIANZA O CUADRADOS MEDIOS (CM)	F CALCULADA	F TEORICA
"ENTRE" TRATAMIENTOS	K - 1	$\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij} - \frac{X_{..}^2}{N}$	SM trat = $\frac{SC_{trat}}{K-1}$	$\frac{CM_{trat}}{CM_{error}}$	1- α , K-1, N-K.
"DENTRO" TRATAMIENTOS O ERROR RESIDUAL	N - K	$\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij}^2 - \sum_{j=1}^K \frac{X_{.j}^2}{n_j}$	CM error = $\frac{SC_{error}}{N-K}$	-----	
TOTAL	N - 1	$\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} X_{ij}^2 - \frac{X_{..}^2}{N}$	-----		

Donde: Z=Sumatoria
 α =Grado de significancia (0.05)

TABLA 2. Modelo matemático y tabla de anadeva para evaluar si las membranas de los cuatro lotes son diferentes en las presiones de prueba de integridad en 28 lotes de producto parenteral oleoso.

PUNTO DE BURBUJA

PRESIONES OBTENIDAS AL REALIZAR LA PREBA EN 28 LOTES DE PRODUCTO OLEOSO AL TERMINO DE LA FILTRACION

MEMBRANAS DE ACETATO DE CELULOSA DE 293 MILIMETROS Y 0.45 MICRAS
PRESION DE FILTRACION: 0.7 Kg/cm²

NUMERO DE MEMBRANAS	PUNTO DE BURBUJA kg/cm ²	NUMERO DE MEMBRANAS	PUNTO DE BURBUJA Kg/cm ²
1	1.3	15	1.2
2	1.25	16	1.0
3	1.25	17	1.0
4	1.2	18	1.0
5	1.2	19	1.0
6	1.3	20	1.0
7	1.2	21	1.0
8	1.2	22	1.3
9	1.0	23	1.0
10	1.3	24	1.0
11	1.2	25	1.3
12	1.3	26	1.25
13	1.2	27	1.3
14	1.3	28	1.3

n=28

Zx=32.85

 \bar{X} =1.173

Xn=0.124

VARIANZA

INTERVALO DE PRESIONES PARA EL PUNTO DE BURBUJA

1.173 ± 0.124

VALOR MINIMO =1.049

VALOR MAXIMO =1.279

TABLA 3. Resultados obtenidos al llevar a cabo la prueba de integridad de membrana en 28 lotes de producto

PRESION DE SOSTENIMIENTOPRESIONES OBTENIDAS AL REALIZAR LA PRUEBA EN 28 LOTES DE PRODUCTO OLEOSO AL TERMINAR LA FILTRACION.

MEMBRANAS DE ACETATO DE CELULOSA DE 293 MILIMETROS Y 0.45 MICRAS
 PRESION DE FILTRACION: 0.7 Kg/cm²

NUMERO DE MEMBRANAS	PRESION DE SOSTENIMIENTO kg/cm ²
1	1.0
2	1.0
3	1.0
4	1.0
5	1.0
6	1.0
7	1.0
8	1.0
9	1.0
10	1.0
11	1.0
12	1.0
13	1.0
14	1.0

NUMERO DE MEMBRANAS	PRESION DE SOSTENIMIENTO Kg/cm ²
15	1.0
16	0.85
17	0.8
18	0.8
19	0.8
20	0.8
21	0.8
22	1.0
23	0.8
24	0.8
25	1.0
26	1.0
27	1.0
28	1.0

n=28 z_x=26.45 \bar{X} =0.944 X_n=0.087 VARIANZA
 INTERVALO DE PRESIONES PRUEBA DE SOSTENIMIENTO
 0.944 ± 0.087 VALOR MINIMO =0.856
 VALOR MAXIMO =1.03

TABLA 4.-Resultados obtenidos al llevar a cabo la prueba de sostenimiento de presión en 28 lotes de producto.

RESULTADOS OBTENIDOS EN LAS PRUEBAS DE INTEGRIDAD EN MEMBRANAS DESPUES DE HABER FILTRADO EL PRODUCTO EMPLEADO EN LA FILTRACION MEMBRANAS DE CUATRO LOTES DIFERENTES DE UN MISMO PROVEEDOR

LOTE DE LAS MEMBRANAS: A

NUMERO DE MEMBRANAS	PUNTO DE BURBUJA kg/cm ²	PRESION DE SOSTENIMIENTO kg/cm ²
1	1.3	1.0
2	1.25	1.0
3	1.25	1.0
4	1.2	1.0
5	1.2	1.0
6	1.3	1.0
7	1.2	1.0

LOTE DE LAS MEMBRANAS: B

NUMERO DE MEMBRANAS	PUNTO DE BURBUJA kg/cm ²	PRESION DE SOSTENIMIENTO kg/cm ²
1	1.2	1.0
2	1.0	1.0
3	1.3	1.0
4	1.2	1.0
5	1.3	1.0
6	1.2	1.0
7	1.3	1.0

TABLA 5. Resultados obtenidos al llevar a cabo las pruebas de integridad en los lotes de membranas A y B de acetato de celulosa de 293 micras y 0.45 micras, filtrando el producto parenteral oleoso a una presión de 0.7 Kg/cm².

LOTE DE LAS MEMBRANAS: C

NUMERO DE MEMBRANAS	PUNTO DE BURBUJA kg/cm ²	PRESION DE SOSTENIMIENTO kg/cm ²
1	1.2	1.0
2	1.0	0.85
3	1.0	0.8
4	1.0	0.8
5	1.0	0.8
6	1.0	0.8
7	1.0	0.8

LOTE DE LAS MEMBRANAS: D

NUMERO DE MEMBRANAS	PUNTO DE BURBUJA kg/cm ²	PRESION DE SOSTENIMIENTO kg/cm ²
1	1.3	1.0
2	1.0	0.8
3	1.0	0.8
4	1.3	1.0
5	1.25	1.0
6	1.3	1.0
7	1.3	1.0

TABLA 6. Resultados obtenidos al llevar a cabo las pruebas de integridad en los lotes de membranas C y D de acetato de celulosa de 293 micras y 0.45 micras, filtrando el producto parenteral oleoso a una presión de 0.7 Kg/cm².

CUADRO DE RESULTADOS DEL ANALISIS DE VARIANZA		
HIPOTESIS NULA: Las presiones obtenidas en la prueba de integridad en los cuatro lotes de membranas no son significativamente variables.		
HIPOTESIS ALTERNA: Las presiones obtenidas en la prueba de integridad en los cuatro lotes de membranas son significativamente variables.		
	PRUEBA DE SOSTENIMIENTO DE PRESION	PRUEBA DE PUNTO BURBUJA
F _{calc}	10.78	6.79
F _{tab}	3.01	3.01
α	0.05	0.05
CRITERIO DE ACEPTACION Y DE RECHAZO		
F _{calc} es menor que F _{tab} se acepta la hipótesis nula		
F _{calc} es mayor que F _{tab} se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.		

TABLA 6. Resultado del análisis de varianza aplicado a las pruebas de integridad de 28 lotes de producto parenteral oleoso en cuatro lotes de membranas.

4) PROTOCOLO DE CALIFICACION DE TANQUE DE NITROGENO

1) DESCRIPCION	
EQUIPO EMPLEADO EN LA FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
OBJETIVO	Calificar el equipo (tanque de N ₂) empleado en la filtración de productos parenterales oleosos.
2) INFORMACION	
2.1) FUNCIONES	
2.1.1)	El tanque contiene al nitrógeno que suministra la presión necesaria para llevar a cabo la filtración, así como las pruebas de integridad.
2.2) PERIODO DE SERVICIO	-Se desconoce el tiempo de servicio
2.3) LOCALIZACION	-Se encuentra localizado en el área AP1 500
3) EQUIPO	
3.1) NOMBRE	-Tanque de nitrógeno
3.2) MODELO	Tanque movable
3.3) CLAVE DEL EQUIPO	S/C
3.4) DESCRIPCION DEL FUNCIONAMIENTO OPERACIONAL	<p>El operador antes de comenzar la filtración deberá verificar el contenido de nitrógeno abriendo la válvula 1 del tanque, registrando la lectura en el manómetro.</p> <p>El tanque de nitrógeno deberá de tener una membrana para filtrar el nitrógeno de 0.2 micras la cual se cambiará cada que se utilice el tanque.</p> <p>El operador se asegurará de que las válvulas esten cerradas.</p>

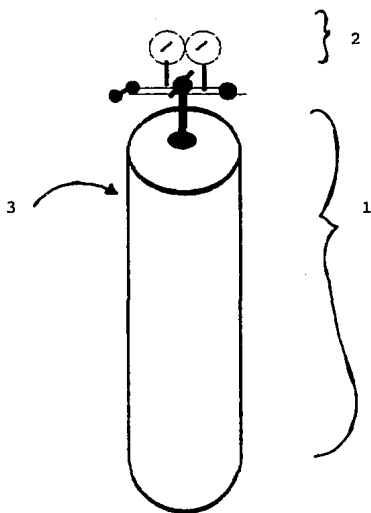
3.6) FIGURA 10. Tanque de nitrógeno constituido por:

1. Tanque contenedor de nitrógeno

2. Manómetros

3. Funda de tela

Presión máxima de carga: 200 kg/cm²
Presión mínima de trabajo 20 Kg/cm²



3) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1) Manómetros defectuosos	-Dañados por el uso	Lecturas erroneas respecto al nitrógeno aplicado al sistema.	Mantenimiento preventivo. Calibración de los manómetros.
3.2) No poner la membrana para filtrar el nitrógeno	-Olvido por parte del operador. -Falta de capacitación del personal.	Contaminación del producto.	Supervisar al personal Capacitar al personal
3.3) Rompimiento de la membrana.	-Permitir el paso excesivo de N2 ocasionando que la presión rompa la membrana. -Falta de capacitación del personal.	Rechazo del producto	Supervisar al personal

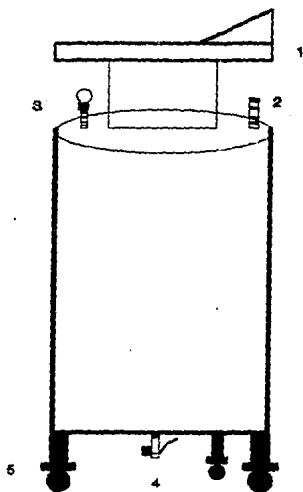
4) EVALUACION		
UNIDAD	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
4.1) Manómetros	Tiene un juego de manómetros con regulador (manifol). Programa de calibración cada tres meses.	El tanque contará con manómetros para registrar la presión. Los aparatos utilizados deberán estar calibrados.
4.2) Membranas	Membranas de 0.22 micras para filtrar nitrógeno. las cuales se cambian cada vez que se fabrica un lote.	Estas serán cambiadas cada vez que se fabrique un lote
4.3) Tanque	El tanque es transportado al área en un diablito Posee una funda de tela para evitar que residuos de pintura del tanque caiga dentro del área.	El área deberá de contar con una tubería de N2 evitando el riesgo del transporte de un tanque.
5) OBSERVACIONES		
Se solicita al departamento de mantenimiento poner en funcionamiento la tubería de nitrógeno, para evitar el traslado del tanque de una área de fabricación a otra, conectando a esta tubería el regulador.		

5) PROTOCOLO DE CALIFICACION DEL TANQUE COLECTOR

1) DESCRIPCION	
EQUIPO EMPLEADO EN LA FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
OBJETIVO	Calificar el equipo (tanque colector) empleado en la filtración de productos parenterales oleosos
2) INFORMACION	
2.1) FUNCIONES	Tanque empleado en la fabricación del producto parenteral oleoso. Empleado para recibir el producto filtrado.
2.2) PERIODO DE SERVICIO	-Desde el 01/08/89 hasta la fecha
2.3) LOCALIZACION	-Se encuentra localizado en el área API 500
3) EQUIPO	
3.1) NOMBRE	-Tanque colector del filtrado
3.2) MODELO	S/M
3.3) CLAVE DEL EQUIPO	TAN 046, TAN 048, TAN 052
3.4) MATERIAL	De acero inoxidable 316
3.5) CAPACIDAD	100 L.
3.6) DESCRIPCION DEL FUNCIONAMIENTO OPERACIONAL	Colocar en la válvula de venteo una membrana de 0.22 micras hidrofílica. Mantener cerrada la llave de paso antes de comenzar la filtración. Cerrar perfectamente el tanque antes de la filtración.

3.7) FIGURA 11. Tanque de acero inoxidable

1. El cierre del tanque es hermético
2. Conexión para recibir el filtrado
3. Cuenta con unidad de venteo
4. Llave de paso
5. Ruedas



4) ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
4.1) Limpieza incorrecta del tanque	-Procedimiento inadecuado de limpieza. -Falta de capacitación del personal.	Afirmar que se encuentra limpio, cuando en realidad no lo está ocasionando contaminación al propio producto. Rechazo del producto	Vigilar al personal que cumpla con los PAMS de acuerdo con los procedimientos de limpieza vigentes.
4.2) Fugas en el sistema	-Mangueras muy flexibles	Perdida del producto	Mantenimiento o cambio de mangueras periódicamente
4.3) Fugas en la llave de paso.	-Desgaste de las piezas. -Armado inadecuado	Perdida del producto	Mantenimiento preventivo. Capacitar al personal
4.4) Válvula de venteo obstruida.	-Limpieza inadecuada	Obstrucción de la válvula, ocasionando que el tanque se colapse.	Capacitar al personal
5) EVALUACION			
COMPONENTE	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS	
5.1) Material	AISI 316, fácil de manipular, cuenta con ruedas, siendo fácil su traslado.	El equipo debe estar hecho de material que tenga buena resistencia a la corrosión a diferentes temperaturas siendo a la vez inerte a casi todos los agentes químicos.	

COMPONENTE	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
5.2) Conexiones	Son de acero inoxidable 316	El equipo será de material resistente a la corrosión.

**c. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE PERSONAL**

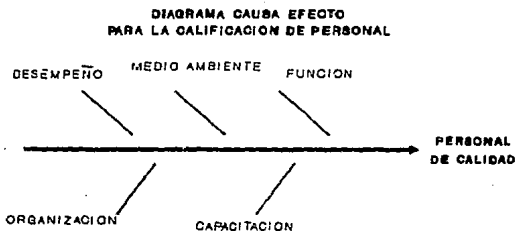
c. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PERSONAL

1) DESCRIPCION	
PERSONAL ENCARGADO DE LLEVAR A CABO LA FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
CALIFICACION DE PERSONAL	
OBJETIVO	Calificar al personal encargado de llevar a cabo la filtración de parenterales oleosos.
2) INFORMACION	
2.1) MODULO/PROCESO/SISTEMA/PROCEDIMIENTO	Procedimiento de filtración, y pruebas de integridad en parenterales oleosos.
2.2) FUNCIONES	Llevar a cabo la filtración de inyectables oleosos, de acuerdo al procedimiento establecido, así como las pruebas que certifican la integridad de la membrana.
2.3) RESPONSABILIDADES	<ul style="list-style-type: none"> -El jefe del área es responsable de la supervisión de las operaciones realizadas dentro del área y que se lleven a cabo las Buenas Prácticas de Manufactura. -EL personal es encargado de llevar a cabo la filtración, es responsable directo de armar correctamente el equipo para que no haya fugas en el mismo y no retrase el proceso. -El inspector del control de calidad es responsable de llevar a cabo los controles durante el proceso para asegurar la calidad del producto. -Es responsabilidad del inspector del proceso comunicar al jefe inmediato cualquier anomalía que note y le haga dudar de la adecuada filtración del producto, así como de la integridad de las membranas. -Es responsabilidad del departamento de aseguramiento de la calidad verificar la realización de las actividades señaladas según el programa establecido.

2.4)CAPACITACION			
Se realiza según los aspectos teóricos y prácticos señalados en la evaluación del personal.			
2.5)UNIFORME /EQUIPO DE TRABAJO			
2.5.1) En el armado del equipo se emplea el siguiente uniforme: Overol y escafandra blancos de material desechable. Cubrebocas Zapatones Guantes de cirugano			
2.5.2) En el proceso de filtración se emplea el siguiente uniforme: Overol y escafandra blancos de material desechable. Cubrebocas Zapatones Guantes de cirugano			
2.6)CANALES DE COMUNICACION			
Encargado del área de fabricación, jefe del área de inyectables, inspector de proceso.			
3)ANALISIS DE RIESGO			
FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1) Limpieza incorrecta del área.	-Procedimiento inadecuado de limpieza. -Falta de capacitación	-No aprobación del área. -Originar contaminación cuando se está fabricando el producto.	Vigilar al personal que cumpla con los PAMs de acuerdo con los procedimientos de limpieza vigentes.
3.2) Armado incorrecto del equipo	-Falta de capacitación al personal. -Distracción de lo que se realiza.	-Ocasionando fugas del producto y por lo tanto perdida del mismo y a la vez perdida de tiempo.	Proporcionar entrenamiento al personal. Supervisar al personal periódicamente.

3.3) No seguir- adecuada - mente los- procedi- mientos de filtración y la orden maestra.	-Falta de - capacita- ción al personal. -Falta de super- visión.	-No aprobación del área. -Mal armado del equipo. -Rechazo del lote.	Proporcion- ar entre- namiento al personal.
3.4) Estado de ánimo ina- ceptable.	-Malestares físicos, fi- siológicos y morales.	Armado incorrecto del equipo. Lecturas erróneas en los manómetros ocasionando que se reporten: Falsos positivos Falsos negativos Rechazo del pro- ducto.	Rolar al personal. Examen médi- co periodi- co. Supervisar constante- mente al personal.
3.5) El supervi- sor de ins- pección no tiene un criterio aceptable.	-Falta de experien- cia. Falta de entrena- miento.	Aprobación o desa- probación del área la cual incluye al equipo. Falsos positivos Falsos negativos	Proporcion- ar adies- tramiento- al supervi- sor.

4) DIAGRAMA CAUSA-EFECTO



5) EVALUACION DE PERSONAL**5.1) ASPECTOS TEORICOS**

- 5.1.1) Definición e importancia de las Prácticas Adecuadas de Manufactura.
- 5.1.2) Descripción e importancia del puesto de operario dentro del área de inyectables.
- 5.1.3) Características que debe observar el operario.
- 5.1.4) Conceptos de: Medicamento, calidad, fabricación lote, No. de lote, producto semi-elaborado, cuarentena, y producto terminado, contaminación tipos de contaminantes y métodos de eliminación
- 5.1.5) Importancia del orden y limpieza de las áreas y utensilios de trabajo.
- 5.1.6) Definición e importancia del proceso de filtración.
- 5.1.7) Definición e importancia de las pruebas de integridad de membranas en el proceso de filtración
- 5.1.8) Reporte de actividades por manera escrita.

5.2) ASPECTOS PRACTICOS

- 5.2.1) Importancia de llevar a cabo la filtración en productos inyectables.
- 5.2.2) Importancia de las pruebas de integridad de membranas (punto de burbuja y sostenimiento de presión) al inicio y final de la filtración.
- 5.2.3) Importancia de utilizar los materiales descritos en los procedimientos.
- 5.2.3) Importancia de portar el uniforme.
- 5.2.4) Importancia de registrar la ejecución de limpieza y operación del equipo en la bitácora correspondiente, así como llevar un registro de los datos obtenidos en pruebas de integridad
- 5.2.5) Importancia de evaluar al personal mediante un cuestionario.

5) CUESTIONARIO

1. Qué entiende por Prácticas Adecuadas de Manufactura?
2. Qué es calidad de un medicamento?.
3. Defina contaminación.
4. Describa las fuentes de contaminación.
5. Defina limpieza y sanitización.
6. Qué implementación considera se debe llevar a cabo para mejorar el procedimiento de limpieza?.
7. Cuáles son las características del uniforme y equipo empleados en su trabajo?.
8. Qué importancia tiene utilizar el uniforme y equipo empleado en su trabajo?.
9. Mencione algunos de los problemas que puedan presentarse en su trabajo.
10. Considera que su trabajo es importante para obtener un medicamento de calidad aceptable, justifique su respuesta.
11. Por qué es importante registrar todas las operaciones en las bitácoras correspondientes?
12. Defina el proceso de filtración.
13. En qué consisten las pruebas de integridad de membrana y por que es importante llevarlas a cabo.
14. Qué precauciones se deben tener durante todo el proceso de fabricación en un inyectable?.
15. Cómo son las instalaciones para la fabricación de inyectables?.

6) OBSERVACIONES

Al realizar la calificación del personal se encontró que este método funciona para conocer las habilidades y conocimientos que el operario tiene sobre la preparación y manejo del equipo, así como la realización de las pruebas de integridad.

**d. PROTOCOLO DE CALIFICACION
DE PROCEDIMIENTOS**

d. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS

1) DESCRIPCION	
PROCESO DE FILTRACION DE PRODUCTOS PARENTERALES OLEOSOS	
PROCEDIMIENTOS	
OBJETIVO	Calificar los procedimientos involucrados en el proceso de filtración de productos parenterales oleosos.
2.1) FUNCIONES:	Establecer y mantener actualizados y funcionales los procedimientos de limpieza y de operación tanto de las instalaciones como del equipo involucrado en el proceso de filtración
2) INFORMACION	
2.2) PROPOSITOS:	Mantener las instalaciones y equipos en las condiciones de limpieza y operación adecuados a la calidad requerida.
2.3) RESPONSABILIDADES:	<ul style="list-style-type: none"> -Gerente de planta: Es responsable de supervisar que existan procedimientos generales para el área de fabricación de inyectables; área en la que se lleva a cabo la filtración de los mismos así como procedimientos de limpieza y operación de equipo involucrado en el proceso de filtración. -Gerente de producción: Es responsable de que existan procedimientos generales para el área de inyectables así como procedimientos de limpieza y operación de equipo involucrado en el proceso de filtración. -Jefe de área: Es responsable de verificar la funcionalidad de los procedimientos de limpieza y operación de instalaciones y equipo involucrado en el proceso de filtración.

3. ESTRUCTURA**3.1) DIAGRAMA:**

- a) Identificación
- b) Objetivo
- c) Responsabilidades
- d) Alcance
- e) Periodicidad
- f) Instrucciones
- g) Material a emplear
- h) Procedimiento
- i) Fecha y Firma

4). CALIFICACION**4.1) CALIFICACION PREVIA****4.1.1 Calificación de instalaciones**

Descripción:

Area de filtración de productos parenterales oleosos.

4.1.2 Calificación de equipo

Descripción:

Equipo empleado para la filtración de productos parenterales oleosos.

4.1.3 Calificación de personal

Descripción:

Operario encargado de la filtración de productos parenterales oleosos.

4.2) CALIFICACION FINAL**4.2.1 Calificación de procedimientos**

Descripción:

- Limpieza y sanitización del área
- Limpieza y sanitización del equipo
- Armado del equipo
- Procedimiento de filtración
- Vestido para ingresar a las áreas de fabricación
- Pruebas de integridad de membranas (punto de burbuja y sostenimiento de presión).

5) ANALISIS DE RIESGO**5.1) CONTENIDO CRITICO**

Identificación
Objetivo
Responsabilidad
Alcance
Periodicidad
Instrucciones
Material a emplear
Descripción del procedimiento
Fechas de emisión
Firmas de autorización

6) CALIFICACION DE DOCUMENTO

7.1) CUESTIONARIO

1. La identificación del documento es clara y entendible
Si _____ No _____ Comentarios _____

2. El objetivo del documento es claro y entendible.
Si _____ No _____ Comentarios _____

3. Es clara y específica la responsabilidad asignada.
Si _____ No _____ Comentarios _____

4. El alcance establecido en cada procedimiento es específico.
Si _____ No _____ Comentarios _____

5. La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo el procedimiento requerido esta claramente establecido.
Si _____ No _____ Comentarios _____

6. Las instrucciones descritas en el procedimiento requerido son claras y entendibles.
Si _____ No _____ Comentarios _____

7. Los materiales a utilizar en el procedimiento requerido son claros y específicos.
Si _____ No _____ Comentarios _____

8. Los procedimientos descritos en cada uno de los documentos son claros y entendibles.
Si _____ No _____ Comentarios _____

9. El documento funciona adecuadamente.
Si _____ No _____ Comentarios _____

7. CALIFICACION DEL DOCUMENTO**7.1 CUESTIONARIO**

10.. De algunas sugerencias al documento.

7.2 PERSONAL

- a) Gerente de Planta
- b) Gerente de Producción
- c) Jefe de Area
- d) Operador

8. EVALUACION									
DEPARTAMENTO	PROCEDIMIENTO REQUERIDO	EXISTE		SE CUMPLE		REQUIERE		CONOCE SU	
		SI	NO	SI	NO	MODIFICACION		CONTENIDO	
						SI	NO	SI	NO
PRODUCCION	Limpieza y sanitización del área en donde se lleva a cabo la filtración.	*		*			*	*	
PRODUCCION	Limpieza y sanitización del reactor.	*		*		*		*	
PRODUCCION	Limpieza y sanitización del tanque colector.	*		*		*		*	
PRODUCCION	Armao del portafiltros	*		*		*		*	
PRODUCCION	Filtración de productos parenterales oleosos.	*		*		*		*	
PRODUCCION	Pruebas de integridad de membranas (Punto de burbuja y sostenimiento de presión).	*							
PRODUCCION	Vestido para ingresar al área de fabricación de producto parenteral oleoso.	*							

VII. DISCUSION DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos en la calificación del proceso de filtración de un producto parenteral oleoso empleando membranas de 293 milímetros y 0.45 micras se tiene lo siguiente:

Referente a la calificación de instalaciones se emitio el reporte del área de fabricación del producto, en donde se evaluaron las dimensiones, diseño y construcción, así como los servicios con que cuenta (luz y aire) los cuales fueron contrastados con los requeridos por los P.A.Ms, encontrandose que las terminaciones sanitarias no cumplen en su totalidad las especificaciones, sin dejar a un lado el control de la humedad y temperatura el cual no existe, incluyendo la falta de servicio de la línea de nitrógeno (teniendo que transportar el cilindro al área) el cual es sumamente importante para llevar a cabo la filtración del producto; por lo que es indispensable corregir estas situaciones para así cumplir satisfactoriamente con las especificaciones.

Para la calificación de equipo también se emitieron los reportes en donde se evaluaron: diseño, tiempo de funcionamiento, tipo de material, así como componentes que lo constituyen; contrastandolos con lo requerido por las normas, encontrandose que ciertas partes del equipo ya no eran funcionales (conexiones, empaques, mangueras, etc.) por lo que inmediatamente fueron cambiados por partes que si cumplieron con lo requerido, implementandose a su vez el mantenimiento mensual del motor, empaque tanto del propio reactor como de los platos de filtración, así como la revisión periódica de mangueras y abrazaderas, cumpliendo finalmente con los requerimientos.

Dentro de esta misma calificación se realizaron dos tipos de pruebas para determinar la integridad de las membranas (punto de burbuja y presión de sostenimiento), observando en los datos de la tabla 4 las presiones obtenidas en la prueba de sostenimiento de presión en 28 lotes de producto oleoso, se encontro que el intervalo de presiones para llevar a cabo dicha prueba es de 0.8 a 1.0 Kg/cm², así como el análisis entre cuatro lotes de membranas (A, B, C, D), para ver si existe diferencia entre ellas, encontrandose, que si existe una diferencia significativa del 5%.

En la tabla 3 se observan los datos obtenidos al efectuar la prueba de punto de burbuja de 28 lotes de producto parenteral oleoso, encontrándose que el intervalo de presiones para llevar a cabo dicha prueba es de 1.05 a 1.3 Kg/cm², en la tabla 5 y 6 se observan los resultados de presiones entre cuatro lotes de membranas (A, B, C y D) para determinar si existe diferencia entre ellas, encontrándose que si existe una diferencia significativa del 5%, sin embargo, hay que aclarar que quizás estas diferencias no se deben en su totalidad a las membranas sino a otros factores como son: la temperatura a la cual se efectúa la filtración, la habilidad del operario para visualizar la lectura en el manómetro (error de pararelaje).

En cuanto a la calificación de los procedimientos al llevar a cabo las pruebas de integridad en las membranas se encontró que no existía procedimiento para llevarlas a cabo, por consiguiente se procedió a la elaboración de un procedimiento escrito en base a lo efectuado físicamente por los operarios y complementandolo con lo requerido legalmente, de igual forma se llevo a cabo la actualización de los demás procedimientos involucrados, elaborando a su vez el procedimiento de vestido para ingresar al área de fabricación.

De los resultados obtenidos en la calificación de personal se determinó la habilidad que tienen los operarios para llevar a cabo la limpieza, sanitización y preparación de material, así como el proceso de filtración incluyendo las pruebas de integridad de membranas, logrando reducir el tiempo empleado para efectuar tales actividades, empleando una capacitación teórica y a la vez una capacitación práctica teniendo que modificar a su vez algunas condiciones de trabajo.

VIII. CONCLUSIONES

Por medio de la metodología empleada fue posible llevar a cabo la calificación del proceso de filtración de un producto parenteral oleoso, empleando membranas de 293 mm y 0.45 micras, cumpliendo esto con los objetivos planteados, en base a los resultados obtenidos los cuales permitieron denotar:

1. Instalaciones poco adecuadas para la realización del proceso de filtración.
2. Equipo no adecuado antes de la calificación.
3. Equipo adecuado después de la calificación el cual permite un proceso de filtración controlado.
4. Realización y actualización de procedimientos que se sugieren en el anexo.
5. Personal no capacitado para el proceso de filtración, antes de la calificación.
6. Personal capacitado después de la calificación.

Por lo que se recomienda emplearla para corregir ciertos aspectos que no se habían cuidado y mantenerlos controlados, así como establecer criterios y políticas para aumentar la calidad del producto cumpliendo de esta manera con las normas establecidas por las autoridades sanitarias.

IX. SUGERENCIAS

En la realización de este estudio, se encontraron ciertos puntos que no se apegan a los requerimientos establecidos por los P.A.M.'s, por lo que es necesario corregirlos.

En cuanto a las instalaciones se sugiere realizar los acabados sanitarios en las uniones piso-pared-pared-techos (terminaciones en forma de media caña), así como instalar controladores de temperatura y de humedad para tener un control ambiental apegado a las especificaciones legales. Poner en servicio la línea de nitrógeno.

En lo referente al equipo, solo se sugiere cumplir con un programa de mantenimiento preventivo, y la instalación de manómetros con una escala para detectar las presiones de 1.05 Kg/cm².

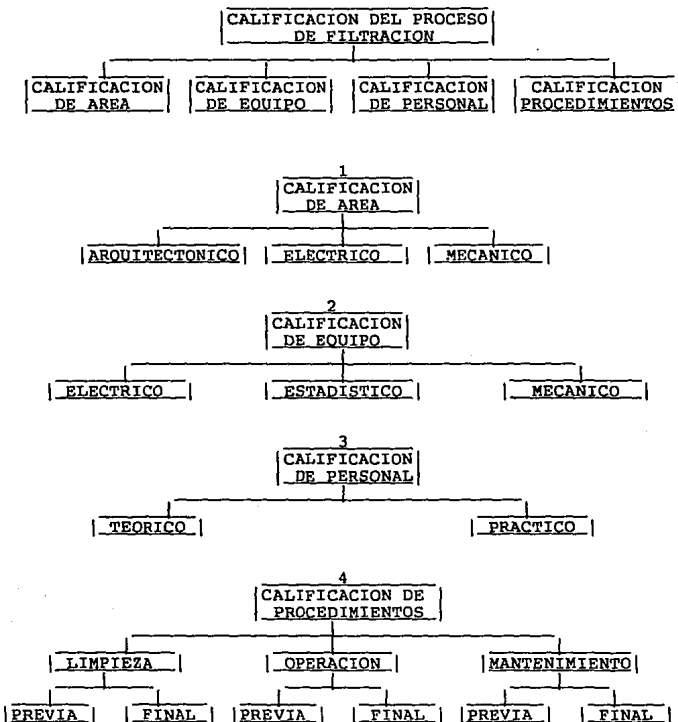
Por lo que respecta al personal se sugiere evaluarlo con el método descrito en el protocolo de calificación para el personal, estableciéndose un programa de capacitación continua a personal encargado de llevar a cabo otras actividades, incluyendo al propio personal encargado de la fabricación del producto.

En cuanto a los procedimientos, se sugieren los de pruebas de integridad en membranas, el procedimiento de vestido para la fabricación del producto parenteral oleoso, limpieza y preparación del material, así como el procedimiento para la limpieza del área.

ANEXOS

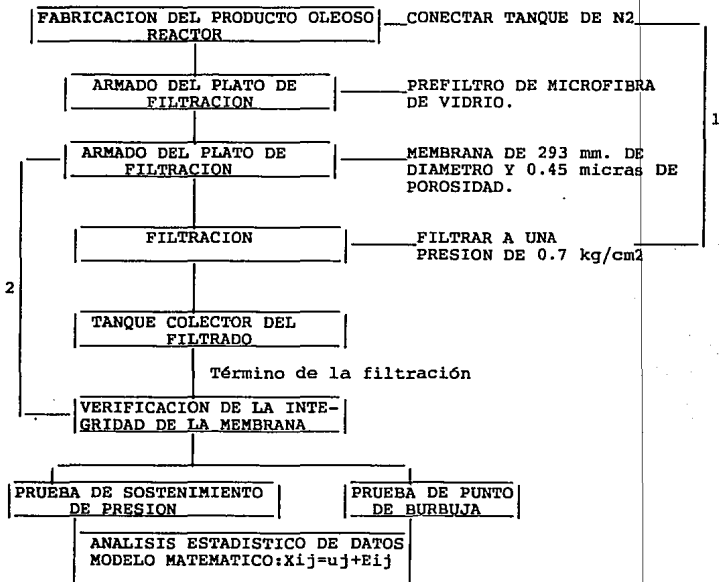
- A. Diagrama de calificación de proceso.
- B. Diagrama del proceso de filtración.
- C. Tabla de presiones obtenidas en la prueba de sostenimiento del producto parenteral oleoso, obtenidas en cuatro lotes de membranas.
- D. Tabla de valores de presiones de punto de burbuja del producto parenteral oleoso, obtenidas en cuatro lotes de membranas.
- E. Tabla de ANADEVA para las presiones de prueba de sostenimiento de presión de 28 lotes de producto en cuatro diferentes lotes de membranas.
- F. Tabla de ANADEVA para las presiones de punto de burbuja, de 28 lotes de producto en cuatro diferentes lotes de membranas.
- G. Procedimientos.

ANEXO A.

DIAGRAMA 7. CALIFICACION DE PROCESO

ANEXO B.

DIAGRAMA 8. PROCESO DE FILTRACION



Nota: 1. Ya armados los platos de filtración y conectados se procede a conectar el tanque de N₂ al reactor que contiene la solución oleosa aplicando una presión de 0.7 Kg/cm² para llevar a cabo la filtración de la solución oleosa.

2. Al finalizar la filtración se llevan a cabo las pruebas de integridad de membrana aplicando presión, para lo cual se conecta el tanque de nitrógeno al plato de filtración que contiene la membrana, llevando a cabo las pruebas de integridad.

ANEXO C.

PRUEBA DE SOSTENIMIENTO DE 28 LOTES DE PRODUCTO
OLEOSO EN CUATRO LOTES DE MEMBRANAS

M E M B R A N A S						
		1	2	3	4	
		1.0	1.0	1.0	1.0	
		1.0	1.0	0.85	0.8	
		1.0	1.0	0.8	0.8	
		1.0	1.0	0.8	1.0	
		1.0	1.0	0.8	1.0	
		1.0	1.0	0.8	1.0	
		1.0	1.0	0.8	1.0	
TAMAÑO DE MUESTRA	n_j	7	7	7	7	N= 28
SUMAS	$\sum x_j =$	7.00	7.00	5.85	6.60	$\sum X.. = 26.45$
MEDIAS	$\bar{X}.j =$	1.00	1.00	0.84	0.94	$\bar{X}.. = 3.78$

TABLA 7. Presiones obtenidas en la prueba de sostenimiento del producto oleoso, obtenidas en cuatro lotes de membranas.

ANEXO D.

PUNTO DE BURBUJA DE 28 LOTES DE PRODUCTO OLEOSO
EN CUATRO LOTES DE MEMBRANAS

M E M B R A N A S						
		1	2	3	4	
		1.3	1.2	1.2	1.3	
		1.25	1.0	1.0	1.0	
		1.25	1.3	1.0	1.0	
		1.2	1.2	1.0	1.3	
		1.2	1.3	1.0	1.25	
		1.3	1.2	1.0	1.3	
		1.2	1.3	1.0	1.3	
TAMAÑO DE MUESTRA	n_j	7	7	7	7	N= 28
SUMAS	$\sum x_j =$	8.70	8.50	7.20	8.45	$\sum x_{..} = 32.85$
MEDIAS	$\bar{x}_j =$	1.24	1.21	1.03	1.21	$\bar{x}_{..} = 4.69$

TABLA 8. Valores de presiones de punto de burbuja del producto oleoso, obtenidas en cuatro lotes de membranas.

ANEXO E

TABLA DE ANADVA PARA LAS PRESIONES DE PRUEBA DE SOSTENIMIENTO DE
28 LOTES DE PRODUCTO EN CUATRO DIFERENTES LOTES DE MEMBRANAS

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD g.l.	SUMAS DE CUADRADOS (SC)	VARIANZA O CUADRADOS MEDIOS (CM)	F CALCULADA	F TEORICA
ENTRE MEMBRANAS (PRESION DE SOSTENIMIENTO)	4 - 1	$\begin{array}{r} 2 \quad 2 \quad 2 \\ (7.0)+(7.0)+(5.85)+ \\ 7 \quad 7 \quad 7 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CM trat} = \frac{0.1259}{3} \\ = 0.041 \end{array}$	$\begin{array}{l} \frac{0.041}{0.0038} = 10.78 \\ 0.0038 \end{array}$	$\begin{array}{l} 0.95, \\ 3, \\ 24 \end{array}$
		$\begin{array}{r} 2 \quad 2 \\ (6.60)-(26.45)= \\ 7 \quad 28 \end{array}$			
		$25.11 - 24.96 = 0.1259$			
DENTRO TRATAMIENTOS O ERROR RESIDUAL	28 - 4	$\begin{array}{r} 2 \quad 2 \quad 2 \\ (1.0)+(1.0)+(1.0)+ \\ 2 \\ \dots\dots\dots(1.0) = \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{CM error} = \frac{0.0925}{24} \\ = 0.0038 \end{array}$		
		$25.202 - 25.11 = 0.0925$			
TOTAL	28 - 1	$25.202 - 24.98 = 0.222$			

Fcalc.=10.78

Ftablas =3.01

ε=0.05

CRITERIO DE DECISION:

Fcal es mayor que Ftab por lo tanto se rechaza la hipótesis nula
y se acepta la hipótesis alterna.

ANEXO F

TABLA DE ANADEVA PARA LAS PRESIONES DE PUNTO DE BURBUJA DE
28 LOTES DE PRODUCTO EN CUATRO DIFERENTES LOTES DE MEMBRANAS

FUENTE DE VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD g.l.	SUMAS DE CUADRADOS (SC)	VARIANZA O CUADRADOS MEDIOS (CM)	F CALCULADA	F TEORICA
		2 2 2			
*ENTRE MEMBRANAS (PUNTO DE BURBUJA)	4 - 1	$(8.70) + (8.50) + (7.20) +$ 7 7 7	CM trat = $\frac{0.2}{3}$ = 0.0666	$\frac{0.0666}{0.0098} = 6.79$	0.95, 3, 24
		2 2 $(8.45) - (32.85) = 38.74 - 38.54$ 7 28			
		$38.74 - 38.54 = 0.2002$			
*DENTRO TRATAMIENTOS O ERROR RESIDUAL	28 - 4	(1.3) + (1.25) + (1.25) + 2 (1.0) =	CM error = $\frac{0.2375}{24}$ = 0.0098		
		$38.9775 - 38.74 = 0.2375$			
TOTAL	28 - 1	$38.9775 - 38.54 = 0.4375$			

Fcalc. = 6.79

Ftablas = 3.01

α = 0.05

CRITERIO DE DECISION:

Fcal es mayor que Ftab por lo tanto se rechaza la hipótesis nula.
y se acepta la hipótesis alterna.

ANEXO G.**PROCEDIMIENTO DEL ARMADO Y ESTERILIZACION DEL EQUIPO DE
FILTRACION (PLATOS) PARA SOLUCIONES OLEOSAS****OBJETIVO**

Describir la forma en la que se deberá efectuar el armado de los platos y su posterior esterilización para filtrar soluciones inyectables.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del Jefe del área de inyectables el verificar que se lleve a cabo adecuadamente el armado y la esterilización del equipo de filtración para soluciones oleosas inyectables.

PERIODICIDAD

Se debe llevar a cabo antes de iniciar el proceso de filtración de una solución oleosa inyectable y una vez efectuado el armado del equipo de filtración se tendrá que someter a un ciclo de esterilización por vía húmeda.

ARMADO DEL PLATO 2

PROCEDIMIENTO:

1. Verificar que el estado de los resortes que se localizan en la placa de entrada sea el adecuado (ver número 8 en la figura No. 12).
2. Colocar encima de la placa de salida la rejilla de drenaje. El personal encargado de todas estas operaciones debe utilizar guantes de cirujano previamente esterilizados.
3. Colocar sobre la rejilla de drenaje la junta "O" de teflón para rejilla de soporte (la pieza marcada en la figura como 11).
4. Colocar encima de la junta "O" de teflón la rejilla de soporte (marcada con el número 9, en la figura No. 12).
5. Proceder a colocar la membrana (de acetato de celulosa de 0.45 micras), de la siguiente manera:
 - a) Utilizando pinzas, sacar la membrana con sus respectivos protectores, manejarlo de tal forma que no se toque con los dedos.
 - b) Sin quitar los discos de papel, manipularlos de tal forma que la membrana sobresalga aproximadamente 2 cm.
 - c) Colocar la membrana con sus protectores sobre la rejilla de soporte procurando que quede centrada.
 - d) Cuando la membrana quede centrada sujetar la parte expuesta con el disco inferior y jalando al mismo tiempo los dos papeles protectores dejar la membrana sobre la malla, recentrarla las veces que sea necesario hasta que quede centrada.
6. Colocar el empaque en la placa de entrada, antes de iniciar el paso No. 7.
7. Verificar que el plato de difusión este colocado correctamente.

8. Colocar la placa de entrada (6) procurando no mover la membrana, proceder a colocar las mariposas de cierre, apretar ligeramente en forma de cruz.

9. Ensamblar las partes restantes conforme lo indica la figura No. 12.

10. Una vez terminado de armar el plato de filtración, revisar que todas las conexiones no estén "apretadas", abrir la llave de purga y proceder a envolverlo para su posterior esterilización.

11. Las mangueras a emplear en los dos platos de filtración prepararlas lo más recta que sea posible TAPANDO LOS EXTREMOS con papel grado médico y envolverlas en bolsas de papel grado médico para su posterior esterilización bajo las siguientes condiciones: temperatura de 121°C. Presión del 1.5 Kg. durante 30 minutos.

12. Registrar la esterilización del plato de filtración en la bitácora correspondiente.

13. Secar el filtro con nitrógeno a presión, filtrada por membrana con características hidrofóbicas 0.22 micras.

ARMADO DEL PLATO 1 (2 PREFILTROS)

PROCEDIMIENTO:

1. Colocar encima de la placa de salida, la rejilla (la pieza marcada con el número 10 en la figura No. 12). El personal encargado de estas operaciones debe utilizar guantes de cirujano previamente esterilizados.

2. Colocar sobre la rejilla de drenaje la junta teórica de teflón para rejilla de soporte (la pieza marcada con el número 11 en la figura No. 12.)

3. Colocar encima de la junta teórica de teflón la rejilla de soporte (marca como 9 en la figura No. 12).

4. Proceder a colocar los prefiltros de la siguiente manera:

a) Utilizando pinzas, proceder a colocar el primer prefiltro de esteres de celulosa para soporte de membranas de 0.45 a 0.8 micras procurando manipular de tal manera que el prefiltro quede perfectamente cerrado.

b) Colocar el portafiltro sobre la rejilla de soporte (marcada en la figura No. 12 como 9), procurando que quede centrado.

c) Utilizando pinzas, sacar el prefiltro Microfibra de vidrio de borosilicato con resina acrílica recomendado como prefiltro para membrana de 0.8 a 8.0 micras (AP25-293).

5. Colocar el empaque (marcado en la figura No. 12 como 7) en la placa de entrada, antes de iniciar el paso 6.

6. Colocar la placa de entrada (marcado en la figura No. 12 como 6), procurando no mover los prefiltros, proceder a colocar las mariposas de cierre, apretar en forma de cruz.

7. Ensamblar las partes restantes conforme se indica en la Figura No. 12.

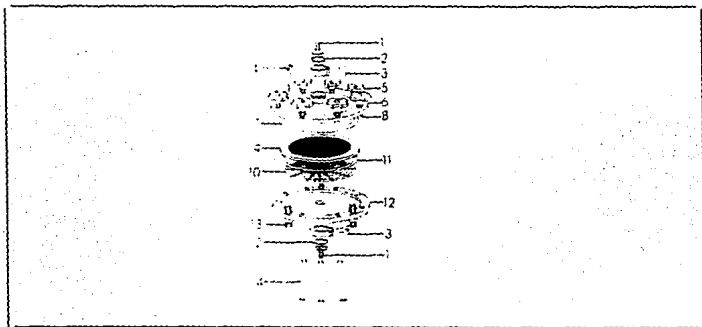


FIGURA 12. Partes que constituyen el plato de filtración.

PROCEDIMIENTO DE FILTRACION DE SOLUCIONES OLEOSAS

OBJETIVO

Describir la forma en la que deberá efectuar la filtración de soluciones oleosas.

RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad del jefe de producción de inyectables vigilar que el presente procedimiento se lleve a cabo. Así como del inspector del área verificarlo.

ALCANCE

Todas las operaciones de filtración de soluciones inyectables oleosas.

PERIODICIDAD

Se debe llevar a cabo al finalizar el proceso de fabricación de soluciones oleosas inyectables, o cuando se requiera. (reproceso desde la filtración).

PROCEDIMIENTO

1. Verificar que el equipo de filtración se hayan lavado, armado y esterilizado de acuerdo a los procedimientos correspondientes.
2. Verificar que el tanque de nitrógeno a utilizar tenga filtro membrana de 0.22 micras, por el cual se filtra el nitrógeno a utilizar. La membrana se cambiará cada vez que se vaya a utilizar el tanque para filtrar un lote de producto.
3. Esterilizar en autoclave. a 121°C durante 30 min. mangueras y las conexiones del equipo de filtración, procurando no enrollar las mangueras, que queden lo más recto posible. Tapar entradas de las mismas.
4. Hacer la conexión del tanque de nitrógeno al reactor de fabricación y del reactor al equipo de filtración, verificando que las conexiones queden perfectamente bien apretadas.
5. Calentar la solución contenida en el reactor de fabricación con agitación constante a una temperatura entre 60 y 65°C.
6. Presurizar el reactor de fabricación con nitrógeno filtrado:
 - a) Abrir la llave general del tanque de nitrógeno.
 - b) Abrir la llave que va del tanque de nitrógeno al reactor.
 - c) Abrir la llave del reactor que conecta al tanque de nitrógeno.
 - d) Vigilar que el manómetro de entrada de nitrógeno al reactor llegue aproximadamente a 0.5 Kg/cm² de presión.
 - e) Abrir la válvula de esfera del reactor al plato de filtración, lentamente (impregnar) purgar con sus respectivas válvulas en los 2 platos aproximadamente 100ml.
 - f) Recibir el filtrado en un tanque de acero inoxidable de 100 L previamente lavado y sanitizado según los procedimientos correspondientes y con su respectiva válvula de venteo.

g) Identificar el tanque recipiente del filtrado con una etiqueta de "producto en proceso", en que aparezcan todos los datos que identifiquen plenamente el producto.

h) Finalizada la filtración realizar las pruebas de integridad en la membrana (sostenimiento de presión y punto de burbuja).

i) Registrar el proceso de filtración en la bitácora correspondiente, indicando, fecha, hora de inicio y terminación, clave lote del producto, clave del procedimiento utilizado, quién efectuó y quién verificó.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA Y SANITIZACION
DEL REACTOR DE 80 L.

OBJETIVO

Describir la forma en la cual se deberá efectuar la limpieza y sanitización del reactor de 80 L.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del jefe del área de producción de inyectables, verificar que el presente procedimiento se cumpla.

PERIODICIDAD

Se debé de llevar a cabo la limpieza del reactor de 80 L cada vez que se haya terminado de fabricar un producto y la sanitización antes de su uso.

MATERIALES A UTILIZAR:

Material de limpieza:

- Cubeta de plástico
- Fibras de plástico
- Guantes
- Escobillón de plástico
- Solución detergente biodegradable.

Material de sanitización

- Alcohol isopropílico filtrado al 70%.
- Tela de esponel

INSTRUCCIONES

1. Retirar del reactor de 80 L la etiqueta que lo está identificando como equipo sucio.
2. Identificar el reactor con una etiqueta que establezca que se encuentra en proceso de limpieza.
3. Asegurarse de que la válvula de salida éste cerrada.
4. Quitar las tapas superiores aflojando las mariposas que las sujetan.
5. Llenar a dos tercios del volumen total el reactor, con agua potable y solución jabonosa, calentar con vapor hasta lograr 79-80 °C de 20 a 30 minutos.
6. Evacuar el agua sucia del interior del reactor, abriendo su válvula de salida.
7. Enjuagar con suficiente agua potable hasta eliminar todo el remanente de solución jabonosa.
8. Cerrar la válvula de salida y tallar con fibra y solución jabonosa el interior de reactor. Abrir la válvula de salida.
9. Enjuagar con suficiente agua potable, el interior del reactor hasta eliminar todo el remanente de solución jabonosa.
10. Cerrar la válvula de salida adicionar agua potable hasta las dos terceras partes y adicionar lo equivalente a 1.0 L de detergente líquido y tallar con fibra el interior del reactor e inmediatamente poner agitación y vapor, dejar agitando durante 20 a 30 minutos.
11. Eliminar la solución jabonosa.
12. Enjuagar con suficiente agua potable, hasta eliminar todo el remanente de solución jabonosa;
13. Dar un último enjuage con agua destilada, o desionizada filtrada.

14. Lavar los elementos constitutivos de la válvula del reactor con un escobillón de plástico y solución jabonosa.

15. Enjuagar con agua destilada o desionizada filtrada los elementos constitutivos de la válvula del reactor hasta que no haya restos de solución jabonosa.

16. Sanitizar con una solución de alcohol isopropílico al 70% los elementos constitutivos de la válvula.

17. Enjuagar con suficiente agua los elementos constitutivos de la válvula, hasta eliminar todo el remanente de la solución jabonosa. Dejar escurrir para armar la válvula.

18. Colocar la válvula de salida en el reactor.

19. Colocar las tapas del reactor sujetándolas con sus mariposas.

20. Lavar la parte exterior del equipo con fibra de plástico y solución jabonosa, hasta eliminar el remanente, de la solución jabonosa, utilizando tela de esponjel humedecida en agua.

21. Secar la parte exterior del equipo con una tela de esponjel limpia y seca.

.-Sanitizar el interior del reactor con alcohol isopropílico al 70%.

22. Secar el interior del reactor: utilizando vapor y posteriormente pasar Nitrógeno molecular al interior del mismo.

23. Registrar la ejecución de la limpieza y sanitización del reactor de 80 L. en la bitácora correspondiente.

24. Colocar una etiqueta de equipo limpio.

PROCEDIMIENTO CORRESPONDIENTE A LA TECNICA DE
VESTIDO PARA INGRESAR AL AREA DE FABRICACION

OBJETIVO

Describir el procedimiento adecuado de vestido para poder ingresar al área de fabricación de inyectables. Cotrolar el acceso al área de fabricación de productos inyectables.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del jefe del área de producción de inyectables, verificar que el presente procedimiento se cumpla. Es responsabilidad del personal autorizado para el área de fabricación de inyectables el cumplirlo.

PERIODICIDAD

El presente procedimiento se llevará a cabo cada vez que alguna persona ingrese al área de fabricación de inyectables se esté o no fabricando.

INSTRUCCIONES

1. Cuidar que sólo el personal de fabricación tenga acceso al área mencionada. Dos operarios, el responsable del área y un inspector de Control de Calidad en el momento de la fabricación.
2. Todo el personal que por alguna razón justificada ingrese al área de fabricación de inyectables tendrá que proceder como sigue:
3. En el vestidor destinado para el cambio de ropa, proceder de la siguiente manera: tomar de éste lugar un overol con escafandra desechable y ponérselo encima de su ropa, tomar un cubrebocas, un par de zapatones y ponérselos antes de pasar al área de fabricación, colocandose finalmente un par de guantes estériles.
4. Cuando el personal tenga necesidad de salir del área de fabricación, se quitará en el vestidor el overol desechable y los zapatones, los desecharán en un recipiente destinado para este fin, el cual se encuentra en dicho vestidor.
5. Si hubiera necesidad de volver a entrar al área de fabricación, repetir desde el paso No. 3
6. Toda persona ajena al área, fuera del personal indicado en el punto 1 que debe ingresar en el momento de la fabricación tendrá que solicitar autorización al jefe del área y se registrará en la bitácora, ubicada en esta sección.

PRECAUCIONES: Los uniformes sucios se desecharán en el recipiente indicado, ubicado en el antecuarto previo a la fabricación. En caso de no haber uniformes desechables, esté se podrá sustituir por bata desechable o uniforme de tela destinado para el área aséptica.

Los uniformes desechables serán utilizados previos al lavado de los mismos, máximo 3 veces después de ese tiempo se desecharán.

PRUEBAS DE INTEGRIDAD EN MEMBRANAS EMPLADAS EN LOS PROCESOS DE FILTRACION DE PRODUCTOS INYECTABLES.

OBJETIVO

Asegurar la integridad de los filtros de membrana de 0.45 micras empleados en el proceso de filtración.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del Jefe del área de inyectables, verificar que se lleve a cabo esta prueba de integridad en los filtros de membrana de 0.45 micras de tamaño de poro al finalizar el proceso de filtración de productos inyectables.

MATERIALES A UTILIZAR

- 1 Tanque de nitrógeno
- 2 Juego de manómetros con regulador
- 3 Membranas de acetato de celulosa de 293 mm y 0.45 micras de tamaño de poro.
- 5 Portafiltros de acero inoxidable 316 de 293 mm.
- 6 Accesorios del sistema de filtración
- 7 Membrana para filtrar nitrógeno de 0.2 micras
- 8 Mangueras de silicon reforzada de 1/2 pulgada
- 9 Abrazaderas
- 10 Matraz Erlenmeyer
- 11 Cronómetro

PERIODICIDAD

El presente procedimiento se aplicará cada que se lleve a cabo el proceso de filtración de inyectables.

INSTRUCCIONES

Ver el sistema de filtración para realizar las pruebas de integridad de las figuras 13 y 14. Asegurarse de tener siempre una lectura mínima de 20 Kg/cm² en el manómetro del regulador del tanque de nitrógeno.

PRUEBA DE INTEGRIDAD EN LAS MEMBRANAS

PRUEBA DE SOSTENIMIENTO DE PRESION (Figura No. 13)

1. Al finalizar el proceso de filtración, impedir el paso de nitrógeno hacia el reactor, cerrando las válvulas 2 y 4 simultáneamente para no dañar el diafragma de la válvula del tanque.
2. Desconectar la manguera que conecta al tanque de nitrógeno con el reactor.
3. Conectar el tanque de nitrógeno en el portafiltro que tiene la membrana para comenzar la prueba.
4. La manguera que se conecta al tanque colector de producto se retirará de éste, colocandola en un matraz erlenmeyer.
5. Ya en el matraz la manguera se expulsa el remanente del producto el cual se encuentra en la manguera, permitiendo el paso de nitrógeno hacia el filtro abriendo la válvula 2 primero y en segundo lugar la válvula 4 de manera lenta y constante, registrando una presión de 0.8 - 1.0 Kg/cm² manteniendo esta presión durante un minuto, tiempo en el cual no deberá de haber descenso de la presión y no deberá de haber formación de burbujas dentro del matraz.

CRITERIO DE ACEPTACION: Si la presión aplicada se mantiene por un minuto la membrana cumple la prueba de integridad, si hay ascenso de presión o la presión se abate rápidamente es indicativo que la membrana está rota.

PRUEBA DE PUNTO DE BURBUJA (figura No. 14)

6. Proceder a permitir la entrada de nitrógeno de manera lenta y constante, registrando la presión que marque el manómetro, justo al momento en que emerjan las burbujas de manera constante de la manguera sumergida en el producto. Dando por terminada la prueba.

7. Cerrar las válvulas 2 y 4, para no permitir la entrada de más nitrógeno, proceder a desmontar el sistema.

8. El punto de burbuja para membranas de 0.45 micras estará dentro de un rango de 1.0 - 1.3 Kg/cm².

CRITERIO DE ACEPTACION: Si la presión alcanzada se encuentra dentro de este rango, la membrana cumple la prueba de integridad, si la presión es menor a este intervalo, es indicativo de que la membrana se encuentra rota.

Nota: Si una de las dos pruebas o las dos no son satisfactorias se procederá a filtrar nuevamente el producto.

9. Anotar en la bitácora correspondiente ambas presiones obtenidas.

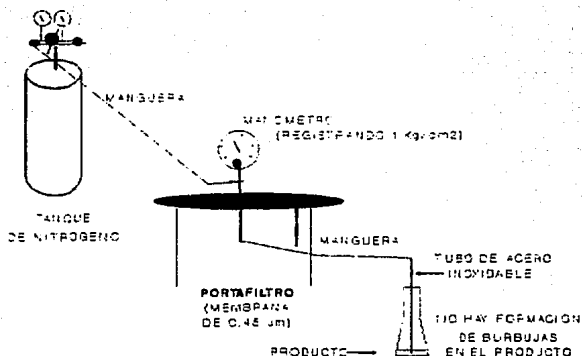


FIGURA 13. Prueba de sostenimiento de presión en membranas de 293 mm y 0.45 micras de acetato de celulosa.

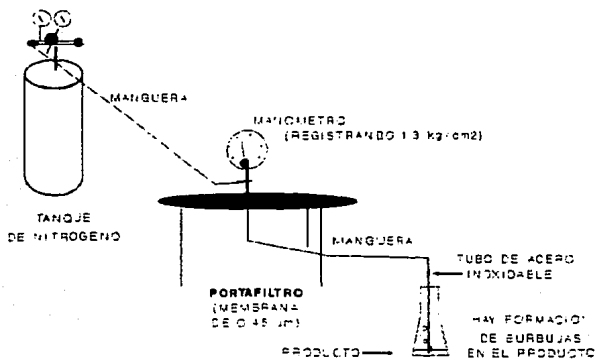


FIGURA 14. Prueba de punto de burbuja en membranas de 293 mm y 0.45 micras de acetato de celulosa.

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA, SANITIZACION Y ESTERILIZACION
DEL TANQUE DE 100 L.

OBJETIVO

Describir la forma en la cual se deberá efectuar la limpieza, sanitización y esterilización del tanque de 100 L.

RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del jefe del área de producción de inyectables, verificar que el presente procedimiento se cumpla.

PERIODICIDAD

Se debe de llevar a cabo la limpieza del tanque de 100 L después de haber llenado un lote de solución inyectable y la sanitización seguida de la esterilización se llevará a cabo antes de su uso.

MATERIALES A UTILIZAR:

Material de limpieza:

- Cubeta de plástico
- Fibras de plástico
- Guantes
- Escobillón de plástico
- Tela de espontel

- Solución detergente biodegradable

Material de sanitización:

- Alcohol isopropílico filtrado al 70%.

INSTRUCCIONES

1. Retirar del tanque de 100 L la etiqueta que lo esta identificando como equipo sucio.

2. Identificar el tanque con una etiqueta que establezca que se encuentra en proceso de limpieza.
3. Asegurarse de que el tanque se encuentra fuera de servicio, además de que la válvula de salida este cerrada.
4. Retirar la tapa del tanque.
5. Enjuagar con suficiente agua potable a presión la tapa del tanque
6. Tallar con una fibra de plástico y solución jabonosa la tapa del tanque.
7. Enjuagar la tapa del tanque con agua hasta que no haya restos de solución jabonosa.
8. Sanitizar el interior de la tapa del tanque con alcohol isopropílico al 70%, ya seca la tapa cubrirle el interior con papel aluminio para su posterior esterilización.
9. Cerrar la válvula de salida del tanque y lavar con un cepillo de mango largo y solución jabonosa el interior y el exterior del tanque.
10. Abrir la válvula de salida y enjuagar el interior y el exterior del tanque con agua potable hasta que no haya restos de solución jabonosa (cerrar la válvula de salida) enjuagar con agua desionizada.
11. Retirar la válvula de salida del tanque.
12. Desarmar la válvula de salida del tanque.
13. Lavar con fibra de plástico, escobillón de plástico y solución jabonosa las partes de la válvula de salida del tanque.
14. Enjuagar con agua desionizada las partes de la válvula de salida del tanque.
15. Sumergir en alcohol isopropílico al 70% las partes de la válvula, dejar en reposo durante 15 min., secar, escurrir y armar la válvula de salida del tanque.
16. Colocar la válvula de salida en el tanque después de esterilizarlo.

17. Sanitizar el interior del tanque con alcohol isopropílico al 70% y enjuagar con agua destilada.
18. Secar con una tela de esponja limpia y seca la superficie externa lavada.
19. Retirar la etiqueta que identifica al tanque como equipo en proceso de limpieza.
20. Colocar una etiqueta que identifique al tanque como equipo limpio.
21. Cubrir con papel aluminio la boca del tanque.
22. Registrar la ejecución de la limpieza y sanitización del tanque de 100 L en la bitácora correspondiente.
23. Esterilizar el tanque a 180°C durante dos horas en calor seco.
24. Una vez esterilizado, colocar una válvula de venteo previamente esterilizada por calor húmedo a 121°C, durante 30 minutos y colocarla en posición inclinada.
25. Registrar la esterilización del tanque en la bitácora correspondiente.

LIMPIEZA DIARIA DE LAS AREAS CONTROLADAS

OBJETIVO.

Lograr que las áreas de producción controladas se mantengan en condiciones adecuadas a través de una limpieza o una sanitización cuando así lo requiera.

Asegurar que se efectúe adecuadamente el programa periódico de limpieza y sanitización en las áreas consideradas como controladas.

PERIODICIDAD.

El presente procedimiento se llevará a cabo diariamente de acuerdo a las necesidades de cada área de producción o por decisión de la unidad de Control de Calidad.

RESPONSABILIDAD.

Es responsabilidad del jefe de cada área de producción exigir y vigilar que se cumpla este procedimiento.

Es responsabilidad del Asistente de Producción asegurar que cada área cuente con los materiales necesarios, que estén aprobados por la unidad de Control de Calidad, identificados y sean guardados ordenadamente en un lugar destinado para ese fin.

Es responsabilidad del Jefe de Producción de cada área o en su defecto del supervisor del área vigilar la preparación de las diluciones para detergentes y sanitizantes, así como asegurarse del cumplimiento de la rotación de los mismos.

Es responsabilidad del Inspector de cada área vigilar que este procedimiento se cumpla y establecer los monitoreos microbiológicos adecuados.

FACTORES DE BASE

Con objeto de evitar que se produzcan contaminaciones, es necesario que las labores productivas se suspendan cuando se va a efectuar la limpieza.

Es necesario que todo el equipo, utensilios de trabajo, paredes, muebles y pisos, queden limpios al terminar la jornada de trabajo.

El material que se utiliza para limpiar debe conservarse en perfecto estado de limpieza antes y después de utilizarlo.

Los lugares en que se guardan los materiales de limpieza deben estar en todo momento limpios y ordenados, así como debidamente identificados. Separar los lienzos destinados a limpieza de pisos, de los destinados a paredes, techos, vidrios y otras superficies.

Es necesario definir perfectamente las áreas asignadas a cada operación o grupo de operarios y también avanzar limpiando de arriba hacia abajo, de izquierda a derecha y del fondo hacia afuera, procurando que no queden rincones, esquinas ni rebordes sin limpiar.

MATERIAL A UTILIZAR.

- Cubeta de plástico.
- Telas de material sintético.
- Guantes.
- Uniforme correspondiente para la limpieza o en su defecto usar batas y zapatos desechables.
- Solución jabonosa
- Torre desarmable para andamios o escalera de aluminio con plataforma
- Jergas.
- Jaladores para las jergas
- Cepillos con cerdas de plástico

INSTRUCCIONES.

1. Colocar una etiqueta que establezca que el área se encuentra en proceso de limpieza.

2. Desconectar los equipos eléctricos, recogiendo los cables cuidadosamente.

3. Verificar que todos los contenedores de materiales, productos semielaborados y materias primas estén perfectamente tapados y cuando sea posible, colocados fuera del área.

4. Sacar del área los muebles que estorben para limpiar y que puedan ser trasladados sin problema.

5. Barrer los pisos con un cepillo y recoger la basura.

6. Preparar en una cubeta con agua potable, una solución ligeramente jabonosa.

7. Empapar una tela sintética en la solución y frotar las paredes, procediendo por secciones al alcance de la mano.

8. Con otra tela sintética mojada en agua potable, enjuagar cada área que se vaya lavando, hasta eliminar la solución jabonosa. No debe producirse escurrimientos de agua, ni de solución jabonosa.

9. Secar la superficie lavada con tela limpia y seca, cuidando de que los bordes y filos de las vidrieras queden perfectamente limpios y secos.

10. Lavar de la misma forma, es decir, sin producir charcos ni escurrimientos, las superficies de mesas, sillas, armarios y demás muebles del área.

11. Con un cepillo y solución jabonosa, frotar la superficie de los pisos.

12. Con jerga humedecida en agua limpia, enjuagar la superficie para eliminar la solución jabonosa. Secar con una jerga seca.

En las operaciones 7 a 11, es indispensable cambiar la solución jabonosa y el agua de enjuague cuantas veces sea necesario.

13. Eliminar todas las soluciones que se hayan utilizado para la limpieza y sacar del área el material y utensilios de limpieza.

15. Lavar perfectamente los utensilios de limpieza y colocarlos en un lugar adecuado para que se sequen. Una vez limpios y secos, guardar únicamente los que no se utilicen en la sanitización que se efectuara posteriormente SI ES NECESARIO.

15. Si el área no requiere de una sanitización posterior a la limpieza, guardar todos los materiales utilizados en el lugar asignado para este fin.

16. Registrar la limpieza en la bitácora correspondiente.

NOTA: El uso del uniforme de limpieza para los operarios de estas áreas constará de mandil ó en su defecto batas desechables.

BIBLIOGRAFIA

1. Lachman, L., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 2a, ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1970, p 232, 552.
2. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 5ta. ed. México 1988. pp. 950-953.
3. Avis, Lachman, Liberman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medication*. Marcel Dekker Inc. New York, 1986 p. 90, 91.
4. John Sarp, *Quality Rules in Sterile Products Manufacture* by Marcel Denkker New York 1992 pp 1-40
5. Avis, Lachman, Liberman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral medication*. Marcel Dekker Inc. New York, 1986 pp. 217-303.
6. Harder, S, *Validation of Cleaning Procedures*; Dto Pharmaceutical Corporation Pharmaceutical Technology Conference 83, New York.
7. Agaloco, James P., *Validation of Aseptic Pharmaceutical Proceses*. Editad. By Frederick J Carleton. pp. 10-30
8. R.W. Williams and T.H Meltzer, *Membrane Structure, the Bubble Point, and Particle Retention*. Pharma. Technol. 7 (5), 36-42 (1983).
9. S. F. Emory. *Principles of Integrity-Testing Hidrophilic Microporous Membrane, Part I*. Pharm. Technol. 13(9), 68-77(1989).
10. S. F. Emory. *Principles of Integrity-Testing Hidrophilic Microporous Membrane, Part II*. Pharm. Technol 10, 70-73(1989).
11. Desaulniers C., and Fey., *The Product Bubble-Point Ration and its Use in Filter Integrity Testing*, Pharm. Technol 10, 50-54(1990).
12. Muñoz G. *Filtración*. Pharma News 1-30(1991).
13. Murray S, Cooper. *The Microbiological Update*. 9-12(1991).

14. Millipore. Pharmaceutical Processes Filtration Catalogue 1992-1993.
15. Sartorius. Laboratory Filtration Microbiology Electrophoresis Catalogue 1992.
16. "An Assessment of Test Criteria for Evaluating the Performance and Integrity of Sterilizing Filters", Adrian R. Reti, Millipore Corp; Bull. Parenteral Drug Association, New York, July-August, 1977 Vol 31, No 4.
17. Seymour S. Black "Desinfection, Sterilization and preservation" 2nd Edition. Philadelphia 1977 p 562-610
18. Robert A. Nash "Pharmaceutical Process Validation, New York Vol.23 1984.