



70.
2ey

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**“PARAMETROS BASICOS A SER
CONSIDERADOS EN EL ARRANQUE
DE UNA AREA ESTERIL”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
MARIA DEL SOCORRO MEDINA MARTINEZ



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE | Joaquin Pérez Ruelas

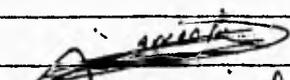
VOCAL | Jose Luis Ibarnea Avila

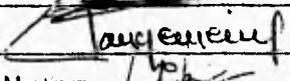
SECRETARIO | Everardo Arreola Zavala 

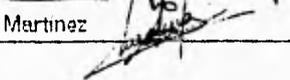
1er. SUPLENTE | Pedro Alfredo Gorgonio Hernandez

2do. SUPLENTE | Sergio Romero Martinez

Sitio donde se desarrollo el Tema | Laboratorios Upjohn

Nombre completo y firma del asesor del Tema | Everardo Arreola Zavala 

Nombre completo y firma del supervisor tecnico | Rafael Bustillos Ventura 

Nombre completo y firma del sustentante | Ma. del Socorro Medina Martinez 

A ANDY la ilusión de mi vida, por
su amor, comprensión y ternura.

A MIS PADRES las personas más importantes
en mi existencia ya que a ellos le debo la
vida. Gracias por sus sacrificios y su cariño.

A MIS AMIGOS, que han cruzado por mi
vida y me han brindado su cariño. (Paty,
Malenita y Ruth.)

A PACO el ejemplo a seguir

A MIS MAESTROS Y A LA UNAM. Por sus
enseñanzas y espíritu de lucha constante.

A UPJOHN por su apoyo para la realización
de este trabajo.

A LA VIDA GRACIAS.

ÍNDICE GENERAL

OBJETIVO	1
INTRODUCCION	2
CAPITULO I.- CONCEPTOS GENERALES	
a) Concepto de Inyectable	8
b) Concepto y controles de una Área Aséptica.....	8
b).1 Área Aséptica.....	9
b).2 Zona Limpia.....	10
b).3 Cuarto Limpio.....	10
b).3.1 Cuarto Limpio (de acuerdo a Diseño) (AS BUILT).....	10
b).3.2 Cuarto Limpio (Listo para operar) (AT REST).....	10
b).3.2 Cuarto Limpio Operacional.....	11
b).4 Controles Específicos.....	11
b).4.1 Controles Microbiológicos	11
b).4.2 Controles Físicoquímicos	13
c) Concepto de Esterilidad y Esterilización	17
c).1 Proceso de Esterilización	18
c).1.1 Antiséptico.....	18
c).1.2 Bactericidas	19
c).1.3 Desinfecciónl	19

c).1.4	Germicida	19
c).1.5	Viricidad	19
d)	Clase de Aire	21
e)	Calibración	22
f)	Validación	22

CAPITULO II. DISEÑO Y CONSTRUCCION DE UNA

AREA ESTERIL..... 22

a)	PLANEAR.....	24
b)	DISEÑO.....	24
c)	Uso racional de sistemas de manejo de aire para el Área Estéril	27

CAPITULO III. VALIDACION DE UNA AREA ESTERIL..... 37

I.	El plan Maestro	41
a)	Introducción	42
b)	Descripción del Proceso	43
c)	Consideraciones de Control del Proceso.....	44
d)	Definición de Sistemas	44
e)	Fundamentos de los Protocolos / Criterios de aceptación	45
f)	Formatos	45
g)	Procedimientos estándares de Operación.....	45
h)	Programación y Planificación.....	46

II.	Programa de Validación	49
a)	Protocolo de Validación.....	51
CAPITULO IV CONCLUSIONES - PARTE EXPERIMENTAL.....		64
a)	Introducción.....	66
b)	Metodología.....	65
BIBLIOGRAFIA		95

OBJETIVO

Proponer una guía a la Industria Farmacéutica para el arranque de operaciones de una Area Estéril, en base a los requerimientos de Diseño y Validación establecidos por F.D.A. así como por la Secretaría de Salud.

INTRODUCCION

Con el fin de tener una idea más clara acerca del objetivo que se persigue, es preciso remontarnos al desarrollo de las Areas Estériles y las transformaciones necesarias que éstas han sufrido para llegar a ser lo que actualmente conocemos como "Cuartos Limpios" para la manufactura y el llenado de productos estériles.

a) Retrospectiva de las "Areas Estériles".

La primera ciencia en reconocer la necesidad de trabajar en un "Cuarto Limpio", fue la "MEDICINA", en donde se controlaba el medio ambiente conocido como "Cuarto de Cirugía". Aquí el trabajo que se desarrolla es la cirugía y el producto es el ser humano. Existe una relativa similitud entre el trabajo realizado en el "Cuarto de Cirugía" y el efectuado en el "Cuarto Limpio, ya que ambos tipos de instalaciones son utilizadas para la creación de nuevos productos (Cuartos Limpios) y en la remodelación de los ya existentes (Cuartos de Cirugías).

Para un mejor entendimiento de los "Cuartos Limpios", nos ayudará el comprender las razones por las cuales fueron construidos los "Cuartos de Cirugías":

a) La principal fue la prevención de cualquier tipo de infección a los pacientes, luego el control de la biocarga y transferencia de contaminación, llegó a ser la principal función de un "Cuarto de Cirugía". Esto muestra una total evidencia del

cuidado que debe tener el cirujano y sus asistentes con lo que respecta a la limpieza durante una intervención quirúrgica que a su vez aumenta la necesidad de tener un control ambiental apropiado del "Cuarto de Cirugía". De no llevarse dichos controles, la posibilidad de éxito de una Cirugía se vería reducido.

- b) La necesidad de aislar éste Cuarto, con respecto a las demás áreas, método importante para la prevención de infecciones de un paciente con otros, lo que debe ser considerado en el Diseño de los "Cuartos de Cirugía". Además debemos considerar que aparte del control ambiental, debe existir un procedimiento de limpieza que garantice las condiciones ambientales del "Cuarto de Cirugía" y que deberá de efectuarse inmediatamente después de una intervención quirúrgica.

Otras funciones adicionales de un cuarto de cirugía son las de mantener adecuadamente el equipo necesario para la intervención, aunque el éxito de ésta, no depende únicamente del equipo sino también de la habilidad del Médico Cirujano. En el diseño de estas áreas, se contempló el hecho de que hay una triple función de limpieza del equipo y herramientas a utilizarse en la intervención. La esterilidad de los artículos es importante en el éxito de la operación, es necesario tener un cuidado específico de cada uno de los elementos a utilizarse antes de la cirugía.

La segunda tarea de limpieza es para preparar al Médico Cirujano. Se debe proveer una área específica para la limpieza y el vestido apropiado del cirujano, que

también deberá ser estéril, para asegurar que no haya contaminación del mismo durante y después de estos procesos. La tercera función se realizará en el paciente al cual deberá de practicársele una limpieza y preparación para la intervención.

El desarrollo tecnológico de los “Cuartos limpios”, fue paralelo al de las salas de operación, aunque los requerimientos de limpieza en estos son más estrictos.

El concepto moderno de las salas de operación tuvo sus orígenes al final del siglo pasado. En este punto la Guerra Civil de los Estados Unidos, jugó un papel muy importante, ya que en aquel entonces las piezas principales fueron los cuchillos de cirugía y la mesa de operaciones. El desarrollo de la anestesia aumentó la sofisticación en las salas de operación. También dió la pauta a un mejoramiento del Medio Ambiente de las Salas de Operación, ocasionando a su vez que el problema de limpieza fuera atacado con vigor, por lo que durante el cambio de siglo se construyeron nuevos hospitales con un concepto más definido de las Técnicas de limpieza a las instalaciones, como al médico cirujano.

La primera Guerra Mundial, trajo como consecuencia grandes avances en el equipo de soporte en las “Salas de Operación” y con la Segunda Guerra Mundial vino el equipo electrónico y los sistemas de aire acondicionado. En la actualidad la ciencia

moderna continúa explorando los caminos que proveen una apropiada técnica o procedimiento de limpieza para los mejores resultados en las “Salas de Cirugía”.

Ahora podremos discutir los puntos en común que existen entre los “Cuartos Limpios” y las “Salas de Cirugía”, en el aspecto cualitativo se puede decir que ambas instalaciones requieren un alto grado de limpieza ambiental, cualitativamente es difícil establecer el número exacto, tamaño y tipo de materia particular permisible por volumen de aire en una instalación dada, por lo que se ha usado una serie de datos empíricos para establecer los niveles de contaminación aceptables. De aquí se desprende la necesidad de que los niveles de limpieza en estos “Cuartos” sean mejores que los que se encuentran en las áreas externas. Adicionalmente es necesario un procedimiento de limpieza estricto que involucre por completo los pisos, las paredes, techos, así como el equipo del cuarto. El diseño del cuarto deberá minimizar el costo de este requerimiento, además de que los patrones de flujo y filtración de aire deben ser adecuados y disminuirán el gasto operacional. En ambos tipos de áreas limpias deben existir secciones para equipo auxiliar del personal y del producto.

Antes de iniciar el trabajo es preciso que se lleve a cabo una limpieza, independientemente del tipo de instalación. Se acepta que un cirujano se someta a una limpieza preparatoria al trabajo y este mismo requerimiento aplica para el empleado de una área limpia. Actualmente existe una diferencia significativa entre el tipo de

material de la ropa usada en los "Cuartos Limpios" y la utilizada en las "Salas de Cirugía", ya que en los primeros no se permite la existencia de partículas, pero la función del uniforme es la misma en ambos casos, debido a que la ropa independientemente del material con el que haya sido fabricado, disminuye sustancialmente la contaminación del personal hacia el ambiente.

La diferencia principal entre las "Salas de Cirugías" y los "Cuartos limpios" radica en las condiciones de trabajo. En la sala de cirugía, la esterilidad en general es primordial, mientras que en los "cuartos limpios" para la manufactura de productos estériles, tanto la esterilidad como la cantidad de materia particular son sumamente importantes. Por años en realidad los cuartos limpios no han sufrido graves problemas con la esterilidad y esto puede ser debido a varias razones: la falta de fuente nutricional para las bacterias, la falta de colonias bacterianas y la baja humedad son factores que influyen significativamente para su crecimiento.

En 1962 la tecnología del Flujo Laminar se aplicó en los "Cuartos Limpios". Los sistemas de flujo laminar han tomado forma en cuarto limpios y en estaciones de trabajo individualmente. De 1962 a 1965 se vió la mayoría de estos diseños aplicados a la industria aeroespacial. En los años de 1966 a 1968 tuvieron una amplia aceptación en la Industria Farmacéutica así como en otros segmentos de la Industria en general.

En los años 1968 y 1969 comenzó la aplicación de la tecnología del Flujo Laminar en los Hospitales.

El uso de "Cuartos Limpios" no se ha limitado a la cirugía y a la Industria Farmacéutica, sino que su uso se ha extendido a otras áreas como son la industria militar para la revisión de equipo sofisticado, para la reproducción de material fotográfico la industria aeronáutica entre otras.

CAPITULO I

CONCEPTOS GENERALES

El presente capítulo tiene por objetivo explicar algunos conceptos básicos que se irán manejado durante el presente trabajo y que aclararán su entendimiento.

A) CONCEPTO DE INYECTABLE:

Los productos parenterales son formas farmacéuticas libres de microorganismos viables, de componentes tóxicos y con un alto nivel de pureza, envasados en recipientes que conservan la esterilidad del contenido y cuya administración se efectúa por vía intramuscular o intravenosa absorbidos a través de piel o membranas mucosas dentro de compartimentos internos del cuerpo. Los productos inyectables están constituidos por soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, incluyendo a los liofilizados.

Es la forma farmacéutica que requiere más cuidado en su fabricación, debido a que el organismo es muy sensible a la introducción de cuerpos y o sustancias extrañas.

La elección de la vía de administración varía con la droga y las necesidades terapéuticas del caso. Existen drogas que únicamente pueden administrarse por vía parenteral, si se desea de ella una acción rápida. Además existen drogas que tienen una

rápida acción por vía oral y otra por vía inyectable. Otras no pueden atravesar la pared intestinal para llegar a la circulación sanguínea y su vía de administración será por inyección necesariamente.

Los productos parenterales pueden administrarse por varias rutas: Intraespinal, intravenosa, intramuscular, subcutánea e intradérmica.

b) Concepto y Controles de una Area Aséptica.

b.1.- Area Aséptica.

Es un tipo de "Cuarto Limpio" que es parte integral del bloque para la preparación de Productos Estériles y puede definirse como una zona delimitada por: Paredes, techo, piso y accesos en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (microbiológico o no) presente, así como de las condiciones de temperatura, humedad relativa y sobrepresión, requeridas para los procesos que en ella se lleven a cabo.

También se puede definir como una área controlada en cuanto a la biocarga y partículas que sirve para la manufactura y el llenado de los productos parenterales.

b.2.- Zona Limpia

Es un espacio definido en el cual la concentración de partículas aéreas está controlada y tiene límites bien específicos de acuerdo a requerimientos regulatorios.

b.3.- Cuarto Limpio

Es un cuarto en el cual la concentración de partículas en el aire está controlada y tiene límites específicos de acuerdo a requerimientos regulatorios. Este tipo de cuartos se subdividen o clasifican de la siguiente forma:

b.3.1.- Cuarto Limpio (De acuerdo al diseño y construcción) "AS BUILT"

Es aquel cubículo o área determinada que contiene los servicios indispensables y funcionales para llevar a cabo cualquier actividad o proceso pero sin equipo y sin personal operativo dentro de la instalación.

b.3.2.- Cuarto Limpio (Listo para operar) "AT-REST"

Es aquel cubículo o área determinada que contiene los servicios indispensables y funcionales para llevar a cabo cualquier actividad o proceso con el equipo apropiado pero sin personal operativo dentro de las instalaciones.

b.3.3.- Cuarto Limpio Operacional.

Es un cuarto limpio en operación normal con todos los servicios funcionando con equipo y personal operativo presentes y desarrollando su labor normal dentro de dicha instalación.

b.4.- CONTROLES ESPECIFICOS:

El control de estas áreas se puede dividir en dos que son:

Microbiológico y Físicoquímico

b.4.1.- Control Microbiológico:

Son aquellas pruebas que nos permiten determinar si el área en cuestión, se encuentra libre de biocarga verificándose de la siguiente forma:

b.4.1.a.- Evaluación de Sanitización o Limpieza:

Esta evaluación, se lleva a cabo por medio de placas de contacto o hisópos con soluciones amortiguadoras. Esta prueba nos indica el número de microorganismos existentes por superficie en las instalaciones como son: pisos, paredes, techos y equipo, para posteriormente identificar el tipo de microorganismo encontrado (patógeno y no patógeno). Lo ideal en las áreas estériles es que no existan tales, de acuerdo con la Regulación Sanitaria.

b.4.1.b.- Evaluación de Agentes Residuales método microbiológico.

Esta prueba consiste en verificar la efectividad de la técnica de limpieza o sanitización utilizada desde el punto de vista del Activo Residual que permanezca después de realizar esta actividad, mediante hisópos en solución amortiguadora, se determina por método de cilindro placa o turbidimétrico las trazas de antibiótico encontrado en las superficies monitoreadas. Los límites deben ser establecidos de acuerdo al tipo de superficie muestreada (crítica y no crítica), al método de limpieza evaluado y al activo monitoreado.

b.4.1.c.- Exposición de placas con medio de cultivo y pruebas con muestreador de aire.

Mediante estas pruebas se monitorea el número de microorganismos por pie cúbico de aire que existe en el medio ambiente del área a evaluar.

b.4.1.d.- Evaluación del Personal.

Se evalúa de manera indirecta la técnica establecida de vestido, la manipulación y comportamiento del personal durante un proceso en áreas estériles. Esto se lleva a cabo por medio de placas de contacto y/o hisópos en los guantes, antebrazos y tórax.

b.4.1.2.- Pruebas de Llenado con medio de cultivo líquido.

Por medio de ésta prueba se monitorea cada paso de la operación desde la manufactura hasta el llenado de un producto estéril, retando al sistema con medio de cultivo líquido y su frecuencia va directamente relacionada con la frecuencia de la operación.

b.4.2. CONTROL FISICOQUIMICO.

En este tipo de controles se engloban todas las pruebas que nos permiten determinar el tamaño y número de partículas que existen en el ambiente del área estéril, la verificación de que el equipo funcione de acuerdo al diseño preestablecido así como también se puede determinar posible contaminación cruzada (siendo esta una desviación a las Buenas Prácticas de Manufactura).

b.4.2.a.- PARTICULA

Por definición una partícula es un objeto sólido o líquido que generalmente tiene un tamaño entre 0.001 y 1000 micras.

b.4.2.b.- Tamaño de Partícula.

Es la dimensión máxima aparente lineal de una partícula en un plano de observación. Es observada con un microscopio óptico, es detectada por instrumentación automática debido a su diámetro, equivalente al de una esfera de

referencia que tiene propiedades conocidas y que produce la misma respuesta en el instrumento sensor que la partícula que está midiendo.

b.4.2.c.- Contador Optico de Partículas

Es un instrumento dispersor de luz con pantalla y o registro medidor para contar y ajustar las partículas separadas en el aire.

b.4.2.d.- Concentración de Partículas.

Es el número de partículas individuales por unidad de volumen de aire evaluado.

b.4.2.e.- Contador de condensación de Núcleos.

Es un instrumento para contar pequeñas partículas aéreas de aproximadamente 0.01 micras y mayores, detectando ópticamente gotitas formadas por condensación de un vapor sobre las pequeñas partículas.

b.4.2.f.- Evaluación de Filtros Hepa.

Es la determinación del tamaño de partículas, mediante un contador de partículas (Royco, Climet, Metone), así como la integridad de los filtros.

b.4.2.g.- Evaluación de velocidad por medio de un Anemómetro.

Patrón de flujo de aire. Esta prueba es cualitativa y nos describe el diagrama de flujo del aire al entrar éste a través de un filtro hepa hacia el "Cuarto Limpio". Se efectúa por exposición de un generador de humo (tetracloruro de titanio) al ambiente que será monitoreado.

B.4.2.h.- Flujo de aire Unidireccional (comúnmente conocido como "Flujo Laminar").

Es el flujo de aire en un paso sencillo y en una sola dirección a través de un cuarto o zona limpia, generalmente con corrientes paralelas.

B.4.2.i.- Flujo de aire Nounidireccional (comúnmente conocido como Flujo Turbulento.).

Es el flujo de aire que NO cumple con la definición de flujo unidireccional por tener circulación característica en múltiples direcciones o un flujo de dirección no paralela.

b.4.2.j.- Integridad de Filtros Hepa.

Esta prueba se realiza haciendo pasar un aerosol a través del filtro monitoreado y detectando mediante un espectrofotómetro la concentración del aerosol a la salida del

filtro. Dicha prueba debe efectuarse previa a la instalación de los filtros y su reevaluación deberá hacerse por lo menos una vez al año de instalado el equipo.

Los resultados obtenidos durante la prueba, nos darán una medida de la integridad del filtro, lo cual será determinante en el uso del mismo.

b.4.2.k.- Medición de Presión Diferencial.

Esta prueba nos mide la presión de salida del aire de un cuarto a otro, es decir nos indica la diferencia de presiones del área estéril con respecto a las áreas adyacentes. La medición se realiza por medio de manómetros.

b.4.2.1.- Determinación de Agentes residuales (fisicoquímico).

Esta determinación, evalúa de una manera directa la efectividad de la limpieza para eliminar los fármacos y excipientes que se usaron en la Manufactura del producto así como en el área y equipo. Por medio de determinaciones específicas a cada principio activo, se mide la concentración por superficie muestreada. Su monitoreo es importante porque nos permite prevenir posibles contaminaciones cruzadas.

La forma en que se lleva a cabo dicha determinación es por medio de raspados de las superficies con hisópos y posteriormente la determinación química de acuerdo a una metodología establecida.

Como ejemplo de métodos analíticos que se pueden usar están los cromatográficos (Gases, Líquidos y capa fina), que cuentan con una alta sensibilidad y pueden ser capaces de detectar trazas de sustancias activas (ppm,ppb).

c).- Concepto de Esterilidad y Esterilización.

El concepto tradicional del estado estéril es la condición absoluta de destrucción total o eliminación de todos los microorganismos vivientes, sin embargo experimentalmente se ha comprobado que esta condición es difícil de alcanzar, ya que está sujeta a la probabilidad de llegar al rango de muerte microbiana y al desarrollo de la técnica de esterilización. Por lo anterior expuesto, es mejor referirnos al concepto de "Estado Aséptico" ya que esto indica una condición en la cual el nivel de contaminación microbiana se reduce al grado de que pueden excluirse microorganismos de un producto durante el proceso, esto se describe como aparente "estado estéril".

ESTERILIDAD: Es la ausencia total de microorganismos viables.

ESTERILIZACION: Es el proceso por el cual todas las formas viables de los microorganismos son removidas o destruidas, basándose en una función de probabilidad.

c.1.- Proceso de Esterilización.

Es el proceso destinado a producir un estado estéril. Las condiciones requeridas para este proceso deberán ser tan efectivas que sean capaces de destruir la mayoría de las esporas de microorganismos normalmente encontradas y a su vez brindar un margen de seguridad contra las fallas en el proceso de esterilización.

Todos los procesos de esterilización (térmico, químico, radiación y filtración) son diseñados para destruir o eliminar contaminantes microbiológicos en un producto. La técnica de esterilización no es un proceso estático, ya que se han desarrollado constantemente nuevas y mejores técnicas de esterilización y que dependen del tipo de productos y artículos que se desean esterilizar.

Una práctica esencial hoy en día en la Industria Farmacéutica es la de verificar que los productos y o los equipos que han sido esterilizados realmente, están estériles. Para cumplir nuestro propósito estéril. A continuación se mencionarán algunos de los más importantes:

c.1.1.- Antisépticos:

Son aquellas sustancias que evitan, previenen o eliminan el crecimiento de microorganismos por inhibición de su actividad sin la destrucción de ellos necesariamente.

c.1.2.- Bactericidas:

Son aquellas sustancias que ayudan a la eliminación de bacterias.

c.1.3.- Desinfección:

Es un proceso que remueve una infección potencial por destrucción de microorganismos pero no de esporas de bacterias ordinariamente. Este término normalmente es usado para designar los resultados de la aplicación de un agente químico a objetos inanimados.

c.1.4.- Germicida:

Es una sustancia que elimina microorganismos de enfermedades, pero no esporas bacterianas necesariamente ya que estas llevan otra clase de eliminación física.

c.1.5.- Viricida:

Es una sustancia que mata los virus.

La esterilidad puede ser percibida como un sistema total que incluye a un número de elementos esenciales que a continuación se mencionan:

- 1.- La selección de las materias primas y componentes así como la preparación del material a ser esterilizado, de tal forma que la carga microbiana (los tipos y

cantidades de contaminación microbiana a ser inactivada por el proceso de esterilización) sea mínima.

- 2.- La selección del empaque que sea compatible con el proceso de esterilización y que mantenga la esterilidad después de llevar a cabo la esterilización.
- 3.- La aplicación de un proceso de esterilización adecuado, que sea compatible con los materiales a ser esterilizados y el empaque.
- 4.- La verificación del proceso de esterilización.
- 5.- El almacenaje apropiado del material estéril.
- 6.- La recepción, apertura y el uso de los materiales estériles sin la recontaminación de los mismos.

La atención de estos elementos esenciales provee una seguridad máxima de que los materiales no estarán contaminados al momento de ser utilizados. Es de vital importancia que algunas características de los microorganismos se deben mantener en mente cuando se hable de preparación de productos estériles. Algunos microbios, bacterias y hongos se multiplican en el refrigerador o a temperaturas bajas, otros microbios se multiplican a temperaturas tan altas como 60°C. Varían en sus requerimientos de oxígeno, desde estrictos anaerobios que no pueden tolerar el oxígeno, hasta aerobios que lo demandan. Mientras un medio de cultivo ligeramente alcalino favorecerá la multiplicación de muchos microorganismo, otros crecerán en ambientes ácidos. Algunos microorganismos tienen la capacidad de utilizar el

nitrógeno y el bióxido de carbono del aire y así pueden multiplicarse en el agua destilada.

En general sin embargo muchas bacterias patógenas tienen rangos selectivos de sus requerimientos de cultivo, con temperaturas óptimas de 30 a 37°C y un pH de 7.0.

La contaminación por levaduras y hongos puede desarrollarse rápidamente en glucosa y otras soluciones azucaradas.

Activamente los cultivos de microbios son para la mayor parte formas vegetativas, con poca resistencia al calor y a los desinfectantes, sin embargo algunas formas de bacterias que causan Antrax, Tétanos y la Gangrena, tienen la habilidad de asumir el estado de spora, la cual es muy resistente al calor y a algunos agentes químicos. Por esta razón una medida de que la esterilización ha sido efectuada es la indicación de que las formas esporuladas de bacterias no patógenas, altamente resistentes se han destruido.

d) Clase de Aire.

Es el número estadísticamente permitido de partículas iguales o mayores a 0.5 micras en tamaño por pie cúbico de aire.

e) Calibración.

Es la comparación de un estándar o instrumento de medición de exactitud no conocida con otro estándar o instrumento de exactitud conocida para detectar, correlacionar, reportar o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud no conocida del estándar o instrumento.

f) Validación.

Validar es probar que un sistema particular realiza la manufactura de un producto de calidad consistentemente, presumiendo que los pasos y demás factores en el proceso no son cambiados y realmente están controlados.

El proceso de validación es la documentación y evaluación de la evidencia que provee un alto grado de seguridad de que el proceso en consideración estará con control propio y que dará por resultado un producto con los atributos de Calidad deseados y esperados.

CAPITULO II

DISEÑO Y CONSTRUCCION DE UN "AREA ESTERIL"

Este capítulo tiene por objetivo el determinar la importancia de un buen diseño y construcción de una "AREA ESTERIL", en el funcionamiento final de dicha área; ya que de los puntos anteriormente mencionados, depende que una área aséptica cumpla con los requerimientos establecidos por La Administración de Medicamentos y Alimentos en Estados Unidos (F.D.A) y La Secretaría de Salud en México.

Los cuartos limpios son usados en muchas Industrias, pero en ninguna su diseño es más crítico que en la Industria Farmacéutica. En muchas aplicaciones los cuartos limpios son construídos para ser libres de polvo, para la manufactura de productos farmacéuticos estériles, no obstante los cuartos limpios deben ser también asépticos. Esto es que deben estar libres de bacterias que producen enfermedades.

Las Autoridades Sanitarias, generalmente requieren que el ambiente de los cuartos limpios provean una adecuada protección al producto de la contaminación bacteriana o particular que se deposite en las superficies del cuarto o del equipo. Estos cuartos estériles, por esta razón, deben estar cuidadosamente integrados al resto de la Planta de Manufactura.

Es necesario crear un equipo de trabajo que combine las decisiones de Ingeniería y Producción para diseñar exitosamente una instalación aséptica de manufactura o llenado de productos estériles. El equipo deberá incluir al Departamento de Control de Calidad, Ingeniería de Planta, Producción y personal de Ingeniería de proyectos. A continuación se mencionará un programa que podrá ayudar a dar forma al proceso.

A) PLANEAMIENTO.

Con el fin de establecer los requerimientos estrictos del usuario y los criterios de diseño para la instalación, las necesidades deben conocerse y los procedimientos de control de calidad, los procedimientos regulatorios, procesos de manufactura, el equipo, las sanitizaciones y el mantenimiento también deberán ser considerados. Es importante establecer para los criterios de calidad de aceptación, los protocolos estándares, en la fase de planeamiento.

Cuando estos han sido apropiadamente mencionados, el usuario y el Ingeniero constructor, deberá de reconocer las ventajas que el sistema deberá de comprobar.

B) DISEÑO.

La fase inicial del diseño, es muy importante para cumplir con las normas oficiales así como las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) requieren. El desarrollar diseños esquemáticos y el desarrollar los requerimientos de trabajo, es

sumamente importante. El criterio del diseño preparado para el usuario también establece que se incluyan en el diseño y construcción de la instalación, detalles arquitectónicos, eléctricos, de plomería, calentamiento, ventilación/aire acondicionado, entre otros.

La fase inicial del diseño de una área es la distribución o arreglo de la instalación.

El factor que rige en la distribución de una instalación de manufactura aséptica es el flujo, es decir el movimiento de gente y materiales de un ambiente no-estéril, "normal" hacia áreas "limpias" y dentro de cuartos asépticos. Además durante y después de cada turno hay también un flujo reverso desde áreas de manufactura, llenado y sellado hacia ambientes externos.

Se deberán tener en consideración los siguientes factores mientras se diseña el sistema de aire acondicionado.

- 1.- Identificación de los sistemas requeridos en Planta y sus diferentes componentes.
- 2.- Descripción de los sistemas de operación, distribución de aire, zonas características de filtración y los requerimientos de limpieza biológicos.

- 3.- Análisis del funcionamiento del sistema, incluyendo velocidades de descarga, cambios de aire, humedad, temperatura, presión diferencial, la carga de partículas no viables y la carga microbiana.
- 4.- Determinación y evaluación de la operación deseada, procedimientos de mantenimiento y control ambiental.
- 5.- Evaluación de la capacidad del sistema para cumplir con los estándares de Ingeniería actualizados y las Buenas Prácticas de Manufactura.
- 6.- Determinación de los parámetros de operación del sistema que provea el más bajo costo de operación mientras cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura actuales.

La implantación de los pasos anteriores y por lo tanto el éxito del programa de ensayo completo de balanceo y ajuste, depende mucho del soporte recibido a nivel de la Planta y del conocimiento, educación y la experiencia de las personas responsables de recolectar la información así como llevar a cabo la evaluación requerida.

El deseo de minimizar el consumo de energía y la necesidad de mantener la integridad del sistema ambiental como parte del proceso en el cumplimiento de lo que son las Buenas Prácticas de Manufactura son razones significativas de llevar a cabo una prueba completa de los procedimientos de balanceo y ajuste como una rutina de las operaciones de la Planta. La consecuencia común de este tipo de investigación, es que

se llevan a cabo un número de ajustes y modificaciones para hacer al sistema y a todos sus componentes funcionar más eficientemente, reducir el consumo de energía y minimizar el riesgo de contaminación por partículas en el aire. En síntesis, los cambios que puedan optimizar los parámetros dentro de los cuartos son investigados usualmente, como la condición mínima del ambiente que se requiera para alcanzar los resultados deseados.

C) USO RACIONAL DE SISTEMAS DE MANEJO DE AIRE PARA EL “AREA ESTERIL”.

Existen principalmente 4 funciones para el manejo del sistema de aire, las cuales se resumen de la siguiente forma:

- c.1.** La función de barrera entre el ambiente externo y el área limpia por medio de filtros Hepa y por la creación de presión positiva contra el área circulante.
- c.2.** La función de limpieza para la eliminación de microorganismos y partículas generados dentro del área.
- c.3.** La función de protección del trabajo en operación contra la contaminación generada por los operarios.
- c.4.** La función de aire acondicionado para el control de la temperatura y la humedad.

Sistema de manejo de Aire Convencional.

En este sistema el aire estéril ingresa al área a través de uno o más difusores provistos con filtros hepa terminales. El aire de retorno, es usualmente tomado del fondo de las paredes opuestas. Los cambios de aire están diseñados para dar de 20 a 40 cambios por 60 minutos (1 hora), con una temperatura de 22°C más - menos 2°C, y con la humedad relativa que el proceso requiera (generalmente, si la humedad relativa no afecta la estabilidad del producto, los límites pueden ser de 45% a 55% de Humedad Relativa en el cuarto).

Construcción.

En la fase de construcción, es esencial la coordinación del trabajo de los contratistas, los Ingenieros, y los usuarios, mientras está siendo habilitada o construida el área así como la colocación de los equipos y evitar entorpecer las funciones de producción.

Calificación.

El mismo equipo que estuvo involucrado en la planeación, diseño y construcción, deberá ajustarse a la calificación de sus destrezas. Esto incluye pruebas de inspección para asegurarse que la planta y los sistemas realmente son útiles así como para cumplir con los requerimientos específicos.

Por otro lado, existen tres parámetros considerados en el diseño y construcción de una área aséptica.

- 1.- La excelente distribución de las áreas a construir.
- 2.- El apropiado tratamiento de las superficies interiores, como los servicios utilizados (Eléctricos y sistemas de servicios).
- 3.- Los sistemas de Aire Acondicionado o de purificación de aire y los equipos que requieran flujo de aire.

Distribución de una Area Aséptica.

La siguiente lista detallará algunos requerimientos básicos en la planeación para la buena distribución de una área aséptica.

Solamente algunas funciones deberán ser ejecutadas individualmente para un cuarto aséptico, y son aquellas funciones que deben estar aisladas de las operaciones de manufactura. La segregación de funciones incluye la limpieza de contenedores y equipo, áreas de vestido, así como el llenado y/o sellado de productos.

Los cuartos de llenado y sellado estéril están mantenidos por una alta presión de aire, a otros cuartos adyacentes, en donde tal diferencia de presión ayuda a minimizar y a evitar el flujo de contaminantes aéreos.

Todas las entradas a cuartos de llenado o sellado estéril deberán de contar con una antesala o cuarto trampa (airlock).

Las áreas asépticas, deberán de contar con ventanería o cancelería con vidrios translúcidos o transparentes que permita una mayor supervisión así como el comfort del empleado.

Consideraciones Arquitectónicas.

Toma de posición: El número de personas así como la diferencia de sexo, debe de considerarse ya que debe de contar con áreas de vestido apropiadas.

Pisos: Deben de contar con materiales no porosos o lisos y fáciles de limpiar. Las superficies también deberán de estar selladas contra la humedad y la acumulación de polvo. Los materiales típicos utilizados, son de Resinas Epóxicas, las terminaciones del piso con las paredes, deberán de ser curvas o redondeadas evitando la existencia de esquinas en los cuartos.

Techos: Los techos deberán estar manufacturados con materiales no porosos (completamente lisos), de características que no desprendan partículas, sin agujeros y fracturas. Todos los materiales utilizados en la fabricación y colocación de los techos, deberán de soportar el uso de detergentes y agentes desinfectantes.

Paredes: Al igual que los techos y pisos, las paredes deben de ser de superficies lisas y con la característica del no desprendimiento de partículas con recubrimiento de resinas epóxicas o poliuretano. Las paredes deben de contar desde el diseño que llevarán los servicios involucrados como son los sistemas eléctricos, de plomería, algún cableado específico entre otros.

Ventanas: Las ventanas no sólo permiten la supervisión hacia los operarios sino que también proveen un espacio más abierto y placentero, deben de estar libres, y de fácil limpieza, minimizando la acumulación de polvo.

Puertas: Todas las puertas de acceso a las áreas asépticas, deberán de contar con chapa y jaladeras de material inoxidable, de fácil limpieza.

Acceso de materiales: Por especificación, el diseño debe anticipar las necesidades de entrada y salida de materiales y equipo, por lo que el área deberá contar con puertas de un mínimo de anchura y bastidores de puertas removibles - o secciones de pared removibles-. Deberá también considerar la instalación, servicio y remoción de equipos de producción.

Ruidos: A pesar que las superficies tanto de paredes, techos y pisos eliminan de cierta forma el ruido, se recomienda en las áreas asépticas de manufactura evitar altos niveles de ruido para no distraer a los operadores.

Futuras Expansiones: En la mayoría de los diseños, se debe considerar una posible expansión de las áreas y servicios en donde se procurará no detener o interrumpir los procesos mientras se esté llevando a cabo dicha ampliación o modificación.

Este se puede llevar a cabo considerando puertas anchas o paneles removibles para poder ingresar tanto materiales como equipos indispensables en dichas remodelaciones o expansiones.

Consideraciones Eléctricas: Más allá de los aspectos básicos arquitectónicos, en el diseño de los cuartos limpios se deberán considerar las necesidades eléctricas de los equipos, e instalaciones involucradas en las operaciones de planta.

La red del sistema eléctrico deberá estar oculta para evitar el contacto con los sanitizantes y el agua de limpieza del área.

Los contactos eléctricos que van dentro del área aséptica deberán ser de un material que no provoque chispas ni estática así como también dichos contactos estarán protegidos con una tapa lisa y fácilmente limpiable, para evitar que el agua entre y se provoque un accidente.

Equipo: Todo lo relacionado con el equipo para producción, deberá estar listado para cada área o cuarto funcional, en los criterios del diseño. Los requerimientos sobre su consumo, generación de calor u otros servicios que sean requeridos por los equipos, deberán estar incluidos.

Existe un concepto muy novedoso y que las autoridades sanitarias están requiriendo a la industria Farmacéutica en cuanto a equipo de flujo laminar se refiere y se conoce como tecnología de barrera total y consiste en tener dentro de las áreas aisladores de PVC (burbujas) que permiten llenar los productos sin que el personal tenga contacto con ellos, es decir aísla completamente al personal del área crítica de llenado; si se decidiera tener este tipo de tecnología en las áreas de llenado también deben considerarse las especificaciones en el diseño de las mismas. En este caso las características y servicios de las áreas adyacentes cambiarán un poco ya que los módulos cuentan con los aditamentos necesarios para ser instalados.

Lo que si es de suma importancia, es tener en consideración los requerimientos específicos para los equipos utilizados en los servicios de flujo laminar para que, cuando se utilicen los generadores o plantas de emergencia en caso de un fallo eléctrico indirecto o para el mantenimiento preventivo o correctivo de los equipos responsables de dicha actividad, no dejen de funcionar por lo menos en un período no menor a 8.0 hr.

NIVELES DE ILUMINACIÓN: Se deben de especificar apropiadamente de acuerdo a las dimensiones de los cuartos, los requerimientos mínimos de iluminación como es la clase y tipo de luz a utilizarse y también de acuerdo a la actividad que se vaya a llevar a cabo. Para el caso de contar con lámparas fluorescentes en los cuartos limpios, es necesario mencionar que su colocación así como su mantenimiento deberá realizarse por la parte superior con la finalidad de no dañar o producir contaminación hacia el interior de estas áreas que son de extremos cuidados.

Tomas eléctricas: Deberán estar especificadas para su montaje, eliminando posibles esquinas que acumulen polvo, que permitan su fácil limpieza. El alumbrado eléctrico de la mayoría de los equipos de producción deberá ir por encima o arriba de los mismos. Las cajas conduit, tuberías y accesorios eléctricos requeridos no deberán de estar en contacto con las superficies de las áreas asépticas de manufactura.

Comunicación: En el diseño es indispensable considerar equipos de intercomunicación con las áreas estériles para poder estar en contacto continuo tanto físicamente (ventanas translúcidas), como verbalmente para llevar a cabo las indicaciones que les hayan sido asignadas a los operarios dentro de estas áreas. Estos equipos deben ser resistentes al uso de sales cuaternarias de amonio y químicos utilizados en las etapas de sanitización y limpieza.

Consideraciones en Plomería: Una área aséptica de manufactura, necesita un infinidad de servicios instalados, por lo tanto es necesario, realizar una minuciosa planeación de los servicios y materiales a utilizarse, se recomienda siempre el uso del acero inoxidable electropulido para todo tipo de conexión y servicios.

Agua Deionizada: El agua deionizada deberá ser proveída hacia el área aséptica a través de un sistema dedicado, en forma tal que permita la recirculación y no el estancamiento. Este sistema deberá ser de acero inoxidable con especificación 316 con un trabajo especial de soldadura en todas las uniones y que contenga una salida específica para su muestreo por parte del departamento de Control de Calidad para su evaluación continua.

Agua Destilada: El agua inyectable, es destilada, libre de pirógenos y deberá de ser proveída directamente en el punto de uso. Puede ser surtida directamente de un

tanque de acumulación previamente despirogenizado. Este tanque debe de contar con equipo para su recirculación con sus respectivas válvulas de paso y válvulas de venteo para el caso de alto nivel del líquido. Todo el sistema completo desde su proceso de destilación deberá contar con el material apropiado (acero inoxidable 316) esto es que los intercambiadores de calor y accesorios en el proceso, cuenten con dicha clase de material.

Vapor: En el caso de uso del vapor, se recomienda filtrar hasta el punto de uso o bien contar con un generador de vapor limpio en cuyo caso el agua que lo alimente será deionizada. Se deberá considerar el uso que se le dará a este servicio, que puede ser directo o para algún equipo, como autoclaves, máquinas lavadoras, etc.

Líneas de desagüe: Se recomienda que los sistemas de recolección de drenajes, se encuentren separados del área aséptica ya que es un punto de contaminación. Para el caso de la realización de las sanitizaciones, se sugiere contar con un equipo recolector de agua después de haberla sacado del área aséptica en caso de ser la técnica por este método y posteriormente desecharla en drenaje profundo.

CAPOTULO III

VALIDACION DE UNA AREA ESTERIL

A la comprobación y verificación de la efectividad y reproductibilidad de una técnica, operación o un proceso se le llama "VALIDACION".

Los orígenes de validar desde el punto de vista regulatorio se localizan en los Estados Unidos y se remontan a la década de los 1970's, en esos años se desea verificar en forma documentada la confiabilidad de las técnicas analíticas. En la revisión de las normas para las Buenas Prácticas de Manufactura de 1976, la administración de Fármacos y Alimentos (FDA) menciona por primera vez el concepto de validación aplicado específicamente a la esterilización. A partir de 1985, dicha administración considera que todo proceso que no esté validado está fuera de control. A la fecha, los conceptos de Control Total de Calidad, de VALIDACION y la norma Internacional sobre Prácticas Adecuadas de Manufactura son sin lugar a dudas, herramientas que permiten conocer mejor los productos y los factores que afectan su calidad, de tal manera que cuando se aplican apropiadamente, nos llevan al objetivo primordial de la Industria Farmacéutica, de cumplir con las características y especificaciones de los productos a manufacturarse.

Existen diferentes conceptos que son necesarios para desarrollar un programa de validación y estos son:

- a) **Certificación:** Es el método científico que empleando términos de Ingeniería permite demostrar que un equipo o instalación física cumple satisfactoriamente los requerimientos mínimos establecidos por el fabricante, con el objeto de garantizar la reproducibilidad y efectividad de las operaciones del equipo o instalación de reproducible.

- b) **Exactitud:** Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo a una metodología específica (la exactitud se corrige con la calibración).

- c) **Precisión:** Es el término que permite conocer la confiabilidad y efectividad de una medición realizada de acuerdo al instrumento y sus características inherentes.

- d) **Calificación de instalaciones:** Son aquellas determinaciones que nos permiten establecer que el equipo de proceso, las instalaciones y los sistemas auxiliares son capaces de operar consistentemente dentro de los límites y tolerancias establecidas.

- e) **Calificación de desempeño de proceso:** Son aquellas pruebas que nos proporcionan la confianza de que el proceso es efectivo y reproducible.
- f) **Calificación de desempeño del producto:** Es aquella que establece la confianza a través de pruebas apropiadas de que el producto terminado ha sido producido mediante un proceso específico y cumple con todos los parámetros de calidad, funcionalidad y seguridad.
- g) **Situación más desfavorable (Peor caso):** Un conjunto de condiciones y circunstancias cercanas a los límites de proceso inferior y superior, incluyendo aquellas dentro de los procedimientos estándares de operación, que poseen una gran oportunidad de falla de producto cuando se comparan con las situaciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente una falla de proceso o de producto.
- h) **Auditoría:** Es una revisión periódica y documentada, efectuada por personal externo al área examinada, con el fin de verificar si el personal conoce y sigue las Prácticas Adecuadas de Manufactura, los sistemas implantados están funcionando, los procedimientos con los que se cuenta se llevan a cabo al pie de la letra, el Control de Cambios se lleva a cabo correctamente, el procedimiento de elaboración y control de procedimientos (Procedimientos No. 1) Está implantado,

en la planta de manufactura, adecuadamente, en general para comprobar con hechos que el Sistema de calidad de la planta está funcionando.

i) Revalidación: Es la repetición del proceso de validación o de una porción específica.

La revalidación puede requerirse cuando la composición de un producto farmacéutico, el proceso de manufactura, o el tamaño de lote se cambian; en caso de cambios mayores en el proceso; cuando se usa un equipo nuevo o éste se cambia; después de un trabajo de mantenimiento extensivo en máquinas o equipo; en caso de cambios mayores en los métodos de control de calidad; y cuando los resultados del control en proceso obtenidos indiquen que es necesario.

La clave para la validación moderna es la documentación. Gran parte de lo que hacemos ahora es repartir lo que puede ser considerado Buenas Prácticas de Ingeniería y Construcción.

El problema en el pasado era que aunque estas Buenas Prácticas se seguían, no era documentadas y mantenidas apropiadamente dando por resultado la pérdida de información de valor.

El programa de validación asegura que esta información llega a manos de las personas que llevarán a cabo el proceso después de que Ingeniería completa su parte.

La F.D.A. requiere que antes de entrar propiamente a la validación de los procesos se escriba un documento muy importante llamado **Plan Maestro** que es considerado una herramienta de gran valor en la preparación de la validación y es una fuente de información importante tanto interna como para las autoridades sanitarias, en otras palabras es la carta de presentación ante las autoridades sanitarias, tanto locales como americanas.

I. EL PLAN MAESTRO:

- A. Familiarizará al personal con el proyecto y ayudará al entrenamiento del mismo en términos de validación.

- B. Proporcionará una introducción a la gerencia sobre el proyecto por desarrollar.

- C. Familiarizará a las autoridades sanitarias (F.D.A. Secretaría de Salud) con el programa de validación de la compañía dando una introducción clara acerca del mismo.

- D. Proporcionará al personal los fundamentos del programa de validación.

- E. Dará a conocer al personal los procedimientos básicos que deben dominar para llevar a cabo el proyecto o proyectos se contemplan en el documento.
- F. Establecerá los criterios básicos y el desarrollo de protocolos.
- G. Establecerá una programación y planeación de las actividades de manera clara para que el personal las realice sin problema, así como para cada departamento involucrado conozca su participación y responsabilidad durante el Programa de validación.

Las secciones que comprende el Plan Maestro son las siguientes:

1. Introducción.
2. Instalación/Descripción del proceso.
3. Consideraciones de Control de Proceso.
4. Definición de Sistemas.
5. Fundamentos.
7. Procedimientos Estándares de Operación.
8. Programación y Planeación.

1. INTRODUCCION.

La introducción incluye la profundidad en el proyecto, localización, etc. Se describen los diferentes programas que componen la validación (Calibración,

Calificación de Instalación, Calificación Operacional, Calificación de Proceso, Control de Cambios, Revalidación, etc.). También son descritas las responsabilidades para los protocolos y preparación de documentos como también la ejecución de los procedimientos. Pueden nombrarse los individuos clave. Se puede incluir un procedimiento estándar de operación general de validación dentro de esta sección o luego en el documento.

2. DESCRIPCIÓN DE PROCESO / INSTALACIONES.

La descripción de la planta o proceso es concisa, pero suficientemente detallada como para proveer una visión general y clara del proyecto. Se deben incluir los materiales de construcción, diagramas de distribución y flujo de personal, componentes y producto, descripción de los servicios, sistemas asociados y pasos del proceso. Los equipos principales son descritos en forma general. Usualmente se incluyen el plano de las instalaciones y los diagramas de bloques del proceso.

La descripción del proceso incluye lo siguiente:

- Pasos principales del proceso.
- Diagramas de flujo del proceso.
- Servicios (Agua para inyección, Limpieza in situ, etc.)
- Equipo principal de soporte (autoclaves, hornos, etc.)

La descripción de las instalaciones incluye lo siguiente:

- Arreglo de equipo/diagramas o planos.
- Personal/Materiales / Flujo de componentes.
- Ambientes Controlados.
- Materiales de construcción.
- Diagramas.

3. CONSIDERACIONES DE CONTROL DE PROCESO.

Los sistemas de control de proceso se describen de forma específica para indicar su impacto en la seguridad y eficacia del producto. Se debe poner particular atención al control centralizado, computadoras y control distribuidos.

El control en proceso incluirá lo siguiente:

- Sistema de control central distribuido.
- Computadoras personales / sistemas de control individual.
- Sistema de automatización del edificio.

4. DEFINICIÓN DE SISTEMAS.

Los equipos y sistemas son agrupados en proyectos de validación en una matriz que describe el alcance de la actividad de validación requerida (por ejemplo. Calificación de Instalación. Calificación Operacional, Calificación de Proceso).

Los sistemas validados incluyen lo que sigue:

- Criterio de Aceptación General.
- Listado de Sistemas a ser validados.
- Resumen básico de protocolos.
- Criterio de Aceptación.

5. FUNDAMENTOS DE LOS PROTOCOLOS/CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

Se deben definir los criterios de aceptación para cada proyecto o protocolos. Esto es sumamente importante en la preparación de los protocolos y su revisión.

6. FORMATOS.

Se determina el formato a ser utilizado en toda la documentación de la validación. Esto comprende protocolos, reportes, procedimientos estándares de operación y hojas de documentación. Es de gran valor en esta etapa contar con copias en blanco de las hojas de documentación. También se establecen las formas de numerar los protocolos, reportes y corridas.

7. PROCEDIMIENTOS ESTÁNDARES DE OPERACIÓN.

Se recomienda listar los procedimientos estándares de operación requeridos para manejar las instalaciones y mencionar si estos son nuevos o existentes. Esto permite la localización apropiada de los recursos para realizar las tareas.

Los formatos y procedimientos contemplan lo relacionado a continuación:

- Formato del Protocolo.
- Formato de los Procedimientos estándares de operación
- Procedimientos Básicos.
 - Programa de Validación.
 - Responsabilidades.
 - Calibración.
 - Control de Cambios.
 - Procedimiento No. 1
- Lista de Procedimientos estándares de operación.

8. PROGRAMAS Y PLANIFICACIÓN.

La programación y planificación del recurso humano y el tiempo requerido para completar el trabajo de validación como también el presupuesto son partes importantes del plan (aunque esto no tiene que ser transmitido a las autoridades sanitarias). Puede ser anexada una gráfica de barra del programa.

La programación y planificación deberá incluir lo que sigue:

- Recursos humanos.
- Preparación de documentación.
- Ejecución de Campo.
- Calibración.

- Soporte del Laboratorio de Control de Calidad.
- Pruebas y certificación de filtros.
- Inicio/Comisión de cada departamento involucrado en la validación.

La definición para el proceso de validación ha cambiado desde inicialmente: “probar que un proceso cumple con el que se espera del mismo” a la más reciente definición contenida en los estatutos del FDA, “VALIDACION ES LA EVIDENCIA DOCUMENTADA QUE PROVEE UN ALTO GRUPO DE CERTEZA DE QUE UN PROCESO ESPECIFICO CONSISTENTEMENTE GENERA UN PRODUCTO QUE ALCANZA UNA CALIDAD PREDETERMINADA”.

La Secretaría de Salud en su norma oficial NOM-060-SSA1-1993 dice que “VALIDACION ES LA ACCION DE PROBAR QUE CUALQUIER MATERIAL, PROCESO, PROCEDIMIENTO, ACTIVIDAD O MECANISMO EMPLEADOS EN LA FABRICACION O CONTROL PUEDE LOGRAR LOS RESULTADOS PARA LOS CUALES SE DESTINA. LA OBTENCION Y DOCUMENTACION DE EVIDENCIA PARA DEMOSTRAR LA CONFIABILIDAD DE UN METODO DE PRODUCIR EL RESULTADO ESPERADO, DENTRO DE LIMITES DEFINIDOS.”.

La diferencia clave reside en que la antigua definición enfatizaba en las pruebas realizadas; mientras que la más reciente, no tan solo sigue este método sino que enfatiza también en el diseño y en el proceso.

A continuación se resume los beneficios de la Validación:

- AUMENTO DE LA PRODUCTIVIDAD.
- REDUCCION EN RECHAZADOS Y EN RETRABAJO.
- REDUCCION EN COSTOS DE SERVICIOS.
- DISMINUCION DE GASTOS EN CAPITAL.
- DISMINUCION DE PERDIDAS RELACIONADAS A FALLAS EN EL PROCESO.
- REDUCCION DE PRUEBAS "EN-PROCESO" Y EN PRODUCTO TERMINADO.
- INVESTIGACION MAS RAPIDAS Y PRECISAS SOBRE DESVIACIONES DEL PROCESO.
- COMIENZO DE NUEVAS OPERACIONES EN UNA RAPIDA Y CONFIABLE.
- MAS FACIL PRODUCCION A GRAN ESCALA DE PROCESOS DESARROLLADOS EN PLANTAS PILOTO.
- FACIL DESARROLLO E IMPLANTACION DE PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO DE EQUIPOS.
- MEJOR PERCEPCION DE LOS EMPLEADOS HACIA LOS PROCESOS.
- FACIL IMPLANTACION DE LOS SISTEMAS AUTOMATIZADOS.

II. PROGRAMA DE VALIDACION.

Antes de proceder a elaborar un programa de validación es recomendable realizar una auditoría a todos los niveles, para poder determinar el punto de partida, si bien es cierto es que se puede trabajar en equipo, se tienen que establecer prioridades, debido a que se tienen una gran variedad y complejidad de procesos, productos estériles, no estériles, volumen de manufacturas, áreas, servicios, personal, etc. Por lo que deberá unificar esfuerzos y responsabilidades con el objeto de participar, de lo contrario se transformará en una tarea demencial con gasto de tiempo, energía, dinero, agregando a esto un caos en la organización provocado por la falta de programación.

La decisión de ejecutar un programa de validación y las prioridades ya establecidas, se podrá dar inicio después de analizar las siguientes estimaciones.

1. Análisis situacional- De manera primordial. Se deberá dar el concepto filosófico de la compañía como objeto de calidad, que habla de que para jugar en ligas mayores se deberá tener jugadores, herramientas y soporte de ligas mayores, empezando con el compromiso de la alta dirección para lograr la manufactura de un producto farmacéutico bien desde la primera vez, con personal responsable que quiere y disfruta de su trabajo. Si este antecedente se dá, entonces se evaluará quien está realmente comprometido y quien no.

Por tanto el departamento o comité responsable de la validación debe de llevar a cabo actividades para llegar al objetivo seleccionando la ruta más corta.

2.- Estructura Organizacional. Se deberá formar un equipo de trabajo, en el cual cada integrante la posición adecuada y/o necesaria para atender responsabilidades individuales o compartidas y generar una comunicación en todos los sentidos, de acuerdo con las políticas de la compañía, así se podrán tomar decisiones reales y a tiempo.

3.- Calidad de Personal. Las personas que ocupan los niveles gerenciales y mandos intermedios deberán conocer todas las políticas, normas, filosofía y objetivo de la compañía los cuales deberán transmitir en primer lugar, a todo el personal que les reporta, generar un buen ambiente de trabajo, con el fin de que se trabaje con la confianza total en el personal y viceversa.

Una vez considerando y llevando a cabo lo anterior el realizar el **Programa de Validación** tendrá gran ventaja ya que:

- Establecerá metas y objetivos de qué debe ser validado.
- Califica o Recalifica el equipo.
- Establece protocolos de validación y obtiene aprobaciones para los mismos.
- Diseña y desarrolla experimentos, así como recolecta datos.
- Evalúa los datos.

- Prepara reportes finales resumiendo el resultado de las pruebas. Obtiene las aprobaciones necesarias.
- Establece y mantiene archivos de validación que contienen los datos.
- Implanta un procedimiento de control de cambios para asegurar y mantener la aceptabilidad del trabajo.
- Los protocolos de validación son elaborados para:
- Proveer un resumen del esfuerzo de la validación.
- Definir claramente lo que será validado.
- Serán intensificados como únicos.
- Estarán fechados.
- Serán aprobados por personal competente de las áreas de responsabilidad.
- Servirán como documentos oficial para ser revisado por agencias regulatorias.

Aunque no es estrictamente requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura, el protocolo se ha convertido en parte necesaria del programa de validación. No sólo planea la fase de pruebas sino que provee el transfondo necesario para entender el sistema. Este se convierte en la base para operaciones futuras y procedimientos de mantenimiento.

A continuación se enlistan los elementos esenciales de un **Protocolo de Validación**.

- ***Introducción/Resumen.***

Puede ser corta, explica la localización del sistema y el propósito del protocolo.

- ***Descripción del proceso o sistema.***

La descripción es importante pues familiariza a los miembros responsables del proyecto de tal forma que pueden planificar y revisar el programa de pruebas.

- ***Responsabilidades.***

En esta parte se describen nombre y puesto de los responsables del desarrollo, revisión y aprobación de la validación.

- ***Criterios de Aceptación.***

Los resultados del programa de prueba son evaluados y comparados contra el criterio de aceptación. Estos tienen que estar completamente claros sin ningún tipo de ambigüedad de forma tal que se pueda expedir un reporte final revisado y aprobado.

- ***Apéndice de hojas de datos, procedimientos seguidos, etc.***

Hojas de registro y otros records deben ser preparados, completados y revisados.

En la siguientes tabla se resumen el ciclo de validación que se siguió en el presente trabajo.

CICLO DE VALIDACION

<i>Diseño conceptual</i>	<i>ingeniería preliminar</i>	<i>Ingeniería de detalle</i>	<i>Construcción</i>	<i>Inicio de la validación</i>	<i>Operación</i>
Apertura de validación					
	Plan maestro				
	Regulación sanitaria reunión				
	revisión del diseño de ingeniería				
		desarrollo de protocolos			
			Construcción instalación		
				Calificación de la instalación	
				Calificación operacional	
				Calificación de proceso	
				resumen de reportes	
					Revisión Regulación Sanitaria
Control			de		cambios

INFORMACION PARA EL PROCESO DE MANUFACTURA Y LLENADO ASEPTICO LA CUAL DEBERA INCLUIRSE EN LA SOLICITUD DE CERTIFICADO DE MEDICAMENTOS ANTE LA F.D.A.

El siguiente tipo de información deberá ser sometida con el fin de soportar el aseguramiento de la esterilidad par a los productos manufacturados por proceso aséptico.

A. Edificios e Instalaciones

Se deberá proveer una breve descripción de los cuartos de manufactura y de las instalaciones. Deberá estar incluida la siguiente información:

1.- Planos de Piso.

Se deberá incluir un plano de las áreas de almacenaje, de las instalaciones de llamado aséptico incluyendo áreas de preparación y almacenaje, áreas de filtrado y llenado, y cuartos de vestidos. Se deberá identificar la clase de aire de limpieza de cada área. (Ej. Clase 100, Clase 10,000, Clase 100,000). Los sistemas de Barrera total o aisladores también deberán estar identificados.

2.- Localización del Equipo.

Se deberá identificar la colocación de todo el equipo crítico, incluyendo, no limitado a, campanas de flujo laminar, autoclaves, liofilizadores y equipo de llenado. El equipo que esté dentro del sistema de Barrera total o de los aisladores también se deberá hacer notar.

B. Todas las operaciones de manufactura.

Se deberán describir todas las operaciones de manufactura incluyendo, ejemplo, el flujo de material, llenado, taponado, engargolado y ensamble aséptico. En los planos de piso deberá estar identificado e indicado sobre todo, el flujo normal (movimiento) del producto y de los componentes de la formación para una forma de dosificación final. La siguiente información debe estar considerada cuando se describan todas las operaciones de manufactura.

1.- La filtración de la solución del producto farmacéutico.

Se deberá describir el proceso específico de filtración del granel de la solución incluyendo unidades filtrantes, prefiltros y filtros para retener bacterias. Se deberá proveer un resumen conteniendo la información y los datos concernientes a la validación de la retención de microbios y la compatibilidad de los filtros usados con el producto específico. Se describirá cualquier efecto del filtro en la formulación del producto (ej. adsorción de conservadores o sustancias activas, o extractables).

2. Especificaciones concernientes a períodos de almacenaje.

La sección 211-111 del Código de la Regulación Federal (C.F.R.) requiere, en parte, cuando sea apropiado, el establecimiento de límites de tiempo para completar cada fase de la producción para asegurar la calidad del producto. Por esta razón se proveerán las especificaciones concernientes a cualquier período de almacenaje entre la composición del producto y su llenado dentro del contenedor final. Estas especificaciones incluirán, por ejemplo, tanques de almacenamiento, tiempo, temperaturas, condiciones de almacenaje, etc. Deberán indicarse los procedimientos usados para proteger la calidad microbiológica del granel durante este período de almacenamiento. El mantenimiento de la calidad microbiológica durante los períodos de almacenaje quizá necesite verificación.

2. Operaciones Críticas.

Deberán ser descritas las operaciones críticas que expongan al producto o a las superficies en contacto con el producto, al medio ambiente (tales como la transferencia de contenedores o tapones esterilizados a las áreas de llenado aséptico). También se deberá describir cualquier sistema de Barrera o aislamiento.

C. Esterilización y Despirogenización de contenedores, tapones, equipo y componentes.

Se deberá describir los procesos de esterilización y despirogenización usados para contenedores, tapones, equipos, componentes, y los sistemas de Barrera. Se proveerá una descripción de la validación de estos procesos incluyendo, donde aplique, resúmenes de distribución y penetración de calor, estudios de reto biológico (indicadores microbiológicos y endotoxina) y los procedimientos de monitoreo rutinario. Se incluirá también la información de validación de otros procesos de esterilización como calor húmedo. Se deberán someter los métodos y los datos (incluyendo controles) que demuestren la distribución y penetración del esterilizante y la eficiencia microbiológica de cada proceso.

1. Los componentes de la solución que son esterilizados separadamente.

Si el granel de la solución farmacéutica es formulada asépticamente con componentes que están esterilizados por separado, se deberá incluir la información y los datos concernientes a la validación de cada proceso de esterilización utilizado por separado. Por ejemplo: en la manufactura de una suspensión estéril, el vehículo es esterilizado por filtración mientras el polvo es adicionado en condiciones asépticas, dentro del área, ya que ha sido previamente esterilizado por radiación o por óxido de etileno; este caso toda la información referente a la validación de los procesos de esterilización utilizados deberá recopilarse por separado.

2.- Información de esterilización en los registros del lote.

El registro del lote completo que contiene la sección química, de manufactura, y la sección de los controles de la solicitud deberá identificar los procesos validados a ser usados para esterilización y despirogenización de cualquier componente contenedor-tapón. Esta información puede estar incluida en el registro del lote para referencia del protocolo de validación o del procedimiento estándar de operación.

D. Procedimientos y Especificaciones para llenados con medio de cultivo.

Deberán describirse los procedimientos y especificaciones usados para llenado con medio de cultivo y los resúmenes de resultados de la validación usando el mismo sistema de contenedor-tapón y proceso de llenado que normalmente se use para el producto.

Se deberán describir también los métodos microbiológicos de prueba usados. Se indicará cualquier diferencia entre el llenado con medio de cultivo y el proceso de producción. Se deberá proveer un resumen de los resultados de las pruebas de llenado con medio de cultivo más reciente, incluyendo las fallas que se hayan presentado. Estos datos deberán ser obtenidos usando la(s) misma (s) línea (s) de llenado que son usadas para el producto.

Se recomienda incluir la siguiente información con el resumen de datos para cada prueba de llenado con medio de cultivo:

1.- El cuarto de llenado.

Identificar el área aséptica de llenado que se usa y relacionarla en los planos de piso provistos en sección anterior.

- 2. Tipos y tamaño de contenedor - tapón.***
- 3. Volumen de medio usado en cada contenedor.***
- 4. Tipo de medio usado.***
- 5. Número de unidades llenadas.***
- 6. Número de unidades incubadas.***
- 7. Número de unidades positivas.***
- 8. Parámetros de incubación.***

Se deberá especificar el tiempo y la temperatura de incubación para cada grupo de unidades incubadas y las especificaciones para cada grupo de unidades incubadas y las especificaciones para cualquier grupo de unidades sujetas a dos (o más) diferente temperaturas.

9. La fecha de cada prueba de llenado con medio de cultivo.

10. Simulaciones.

Se describirán los procedimientos usados para simular cualquier pasa de un llenado normal de producción. Esto puede incluir, por ejemplo, la velocidad más baja

de la línea, cambios de turno del personal, fallas de equipo y reparaciones, liofilización falsa y la sustitución del gas dentro del espacio del vial.

11. Monitoreo microbiológico.

Se proveerán los datos del monitoreo microbiológico obtenido durante las corridas de las pruebas de llenado con medio de cultivo.

12. Parámetro del proceso.

Se deberán comparar los parámetros usados para el llenado de producción y para los llenados con medio de cultivo (por ejem. La velocidad de la línea, el volumen de llenado, de contenedores llenados, o duración del llenado).

E. Acciones respecto al producto cuando una prueba de llenado falla.

Se deberá describir la disponibilidad llevada a cabo del producto antes y después de que una prueba de llenado con medio de cultivo falla.

La descripción deberá incluir los detalles de las investigaciones, revisiones, y como se tomaron las decisiones de rechazar o liberar el producto.

F. Monitoreo microbiológico del medio ambiente.

Deberá describirse el programa de monitoreo microbiológico usado durante la producción rutinaria y los llenados con medio de cultivo. Se incluirán, la frecuencia del monitoreo, el tipo de monitoreo, los sitios monitoreados, los niveles especificados de alerta y de acción correctiva y las descripciones precisas de las acciones tomadas cuando las especificaciones son excedidas.

1. Métodos microbiológicos.

Los materiales y los métodos usados en el programa de monitoreo ambiental deben estar descritos. En los métodos se puede incluir colección de la muestra, transporte, neutralización de los sanitizantes, incubación y cálculo de resultados. Las siguientes son fuentes de contaminación microbiana y su monitoreo deberá estar anexado, incluyendo las especificaciones:

- A. Biocarga de microorganismos.
- B. Microorganismos sobre superficies inanimadas.
- C. Microorganismos sobre el personal.
- D. Sistemas de agua.
- E. Biocarga de los componentes del producto.

2. Levaduras, Hongos y Microorganismos anaeróbicos.

Se deberá proveer una descripción de los métodos de monitoreo periódico o rutinario usados para levadura, hongos y aneróbios.

3. Límites Excedidos.

Se deberá describir las acciones tomados cuando las especificaciones son excedidas.

6. Contenedor - Tapón e integridad de empaque.

Se resumirán los métodos y resultados que demuestran la integridad de la barrera microbiológica del sistema contenedor - tapón. Esto deberá incluir la prueba para la validación inicial. Se deberá describir los procedimientos usados para el protocolo de estabilidad.

Para la validación inicial de la integridad microbiológica de los sistemas contenedor - tapón, la prueba de esterilizada del producto no se considera suficiente normalmente.

Se deberá especificar la sensibilidad del método experimental usado para probar la integridad del sistema contenedor - tapón.

H. Métodos de pruebas de esterilidad y criterios de liberación.

Los métodos de prueba de esterilidad deberán ser descritos y deberán incluir el protocolo para la selección de las unidades representativas durante la producción.

Cuando los métodos de prueba difieran significativamente de los métodos de prueba de compendio oficial se deberá realizar una demostración de la equivalencia con el método de compendio.

Las pruebas realizadas a los sistemas de barrera total se deberán discutir y la información relacionada con la validación de estos sistemas podría ser necesaria.

I. Prueba y método de endotoxina bacteriana.

Se deberán describir si así aplica, los métodos de endotoxina bacteriana usados para el producto. Esta descripción deberá incluir la calificación del laboratorio, la prueba de inhibición y mejoramiento y los resultados, la determinación de la concentración no inhibitorio y la máxima dilución válida.

J. Evidencia de procedimientos escritos formales.

Se deberá proveer la evidencia de que existen procedimientos escritos formales que describen los elementos antes mencionados y que estos procedimientos son llevados estándar de operación o una lista de procedimientos estándar de operación o protocolos sometidos como parte de los elementos listados anteriormente.

CAPITULO IV

CONCLUSIONES

1.- PARTE EXPERIMENTAL

A. Introducción.

Al desarrollar el trabajo de campo en la compañía la primera necesidad que nos saltó fue la formación de un equipo de trabajo que estuviera dedicado de tiempo completo a la realización del proyecto ya que nuestro objetivo es obtener la certificación de la F.D.A. y de cualquier Regulación Sanitaria, en el proceso de manufactura y llenado de productos estériles veterinarios de gran volumen específicamente.

Es importante hacer notar que la regulación americana no certifica plantas de manufactura completas sino solamente procesos bien específicos y todos aquel proceso que dé servicios al proceso que se desea certificar.

Después de formar el mencionado equipo de trabajo, éste estuvo sesionando semanalmente para ir revisando avances.

Es bien importante en este tipo de proyectos la participación activa de todos los departamentos de la planta farmacéutica ya que de la coordinación efectiva de los recursos depende directamente el éxito de los mismos.

Para cumplir ampliamente con el objeto del presente trabajo trataremos de citar de manera breve, además de ejemplificar el tipo de documentos que se fueron desarrollando y los pasos seguidos para llegar al objetivo, con el fin de visualizar de manera práctica los parámetros básicos.

B. Metodología.

I. Planeación del proyecto.

- a) Selección de un coordinador responsable del proyecto de diseño y construcción del área estéril.

Se seleccionó a un Ingeniero Químico con conocimientos en proyectos, procesos de manufactura estéril, diseño de áreas y equipo, justificación de adquisición de materiales, maquinaria y equipo, manejo de personal, dominio del idioma inglés y capacidad para tomar decisiones. Este coordinador se encargó del proyecto de tiempo completo e interactuó con todas las áreas involucradas.

Hasta la entrega del área terminada y en funcionamiento el coordinador fue el responsable, posterior a este paso el área de Validación y un equipo de trabajo (llamado Grupo FDA) se encargaron de la puesta en marcha y la validación de los sistemas y equipos ya terminados e instalados.

Es importante hacer notar que el trabajo en equipo ha sido sumamente importante en la realización de este proyecto.

II. Diseño del área:

El coordinador con asesoría de personal de nuestra casa matriz diseño el área estéril, los servicios que ésta debía tener, así como el equipo que debía adquirirse, tomando en cuenta los requerimientos de las regulaciones sanitarias tanto locales como americanas y las necesidades de manufactura. Entre los puntos más sobresalientes del diseño del área están la decisión de llevarla a cabo en tres fases.

- A) Construcción del área nueva, considerando esta parte como expansión, en la cual se instalarían autoclave y horno con mayor capacidad a los ya existentes, sistema de aire acondicionado independiente a los que se encontraban en funcionamiento al igual que servicios independientes. Los anterior con el fin no detener las actividades de manufactura y llenado de los productos mientras ésta área se encontraba lista.

- B) Remodelación del área de manufactura y llenado de productos estériles en viales. Una vez terminada y validada el área nueva, se iniciarían actividades en éste y remodelaría el área que estaba en servicio. (2a. Fase).
- C) Remodelación del área de manufactura y llenado de productos estériles en ampollitas. De igual manera que la 2a. Fase las actividades de esta área se transferirían al área nueva y a la remodelada, ya validada, para remodelar dicha sección. (3a Fase).

Otra consideración relevante consiste en la elección de los materiales para la construcción del área que fueron de paneles de fibra de vidrio móviles, en donde los servicios van empotrados en dichos paneles, en donde los servicios van empotrados en dichos paneles y las lámparas y filtros HEPA se pueden cambiar por la parte del techo, sin necesidad de que el personal de mantenimiento entre el área aséptica.

III. Diseño y selección de Equipo:

Una tercera aunque no menos importante consideración, fue la selección de la más moderna tecnología para la manufactura y llenado de productos inyectables de gran volumen, con el fin de exportar a los Estados Unidos, producto veterinario. Este equipo consiste en un sistema en línea, que abarca desde el lavado de viales, esterilización, llenado, taponado y engargolado de los productos. Además de un sistema de lavado y esterilizado de tanques para la manufactura, en sitio.

Toda la tecnología se diseñó en conjunto con nuestra casa matriz observando el cumplimiento de los requerimientos de FDA para que en el momento de la certificación, no se presente ningún problema.

IV. Validación del área:

Cuando se habló de la necesidad de exportar los productos a Estados Unidos enseguida surgió una pregunta muy importante que se tuvo que investigar ya que de momento no se tenía la respuesta, y fue que; si para los productos veterinarios también se requería una certificación del proceso ante la entidad reguladora de los Estados Unidos (F.D.A.) la respuesta fue afirmativa, ya que los medicamentos serán consumidos finalmente por los seres humanos.

Otra situación que se tuvo que consultar con nuestra Casa Matriz fue el hecho de que la F.D.A. no certifica empresas, sino procesos de productos específicos, es decir, que por cada producto que se desee exportar se tendrá que llevar a cabo una certificación.

Para desarrollar esta tarea se considero pertinente formar un equipo de trabajo en el cual está incluido personal de la diferentes áreas de manufactura con el fin de que se trabajara de tiempo completo en este proyecto.

Cabe hacer notar que a pesar de que se certificará un proceso, al hacer la inspección el personal de la Regulación Sanitaria de los Estados Unidos, verificará todos aquellos sistemas que estén apoyando el desarrollo del proceso, como por ejemplo, el sistema de obtención de agua libre de pirógenos, el sistema de control de calidad para llevar acabo los análisis de los productos de una manera confiable, el sistema de calidad que está involucrado en cualquier proceso en la planta de manufactura, el procedimiento de surtido de materias primas y todo lo que implica éste, etc.

Por lo anterior se deberá tener mucho cuidado y tomarse el tiempo necesario en el desarrollo de la validación de todos estos sistemas y procedimientos involucrados y de apoyo.

Como ejemplo de protocolos de calificación de instalación/operación utilizados se anexan los siguientes:

a) Protocolo de Calificación de Instalación/Operación del Sistema de Agua Potable.

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERIA Y MANTENIMIENTO

PAG:

DE:

INDICE

- I. OBJETIVO.
- II. ALCANCE.
- III. GRUPO DE TRABAJO.
- IV. DESCRIPCION DE LA SECCION DEL SISTEMA.
- V. DOCUMENTACION DE APOYO.
 - A. Manuales de operación y mantenimiento.
 - B. Lista de parte de repuesto.
 - C. Lista de servicios y requerimientos.
 - D. Planos isométricos.
 - C. Diagrama de tuberías e instrumentos.
 - F. Diagrama eléctrico.
 - G. Lista de equipos para realizar las pruebas
 - H. Lista de bitácoras de los equipos.

VI. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

- A. Sistema de Identificación.
- B. Especificaciones de:
 - 1. Cisterna A y B
 - 2. Tanque elevado.
 - 3. Tanque (T 100)
- C. Especificaciones de tubería.
- D. Especificaciones de bombas.
- E. Lista de manómetros (clasificados según el procedimiento de calibración) así como, la fecha de la última calibración.
- F. Lista de sensores y transmisores de señales al sistema de control del agua (paragón).
- G. Revisión general del equipo.
- H. Requerimiento ambientales.
- I. Lista de válvulas.

VII. CALIFICACION DE OPERACION.

- A. Monitoreo de bombas.
- B. Verificación de válvulas.
- C. Ensamble de tubería (prueba hidrostática)
- D. Fallas.
- E. Paros de emergencia.

F. Pichanca de las cisternas (verificar funcionalidad).

G. Finalización.

VIII. FORMAS DE RECOLECCION DE DATOS.

IX. IDENTIFICACION DE DOCUMENTOS.

X. FIRMAS DE APROBACION.

b). Protocolo de Calificación de Instalación/Operación del Sistema de Agua Deionizada.

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERIA Y MANTENIMIENTO. PAG.: DE:

INDICE

- I. OBJETIVO.
- II. ALCANCE.
- III. GRUPO DE TRABAJO.
- IV. DESCRIPCION DE LA SECCION DEL SISTEMA.
- V. DOCUMENTACION DE APOYO.
 - A. Manuales de operación y mantenimiento.
 - B. Lista de partes de Repuesto.
 - C. Lista de servicio y requerimientos de conexión.
 - D. Planos Isométricos.
 - E. Diagrama de tubería e instrumentación.
 - F. Diagrama eléctrico.
 - G. Lista de bitácoras del equipo.

VI. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

- A. Sistema de identificación.
- B. Especificaciones del filtro de arena.
- C. Especificaciones de tubería (que entra y que sale del filtro de arena.
- D. Lista de manómetros (clasificados según el procedimiento de calibración), así como, las fechas de la última calibración.
- E. Revisión general del equipo.
- F. Lista de válvulas.

VII. CALIFICACION DE OPERACION.

- A. Verificación de válvulas.
- B. Fallas.
- C. Finalización.

VIII. FORMAS DE RECOLECCION DE DATOS.

IX. IDENTIFICACION DE DOCUMENTOS.

X. FIRMAS DE APROBACION.

c) Protocolo de Calificación de Instalación/Operación de agua destilada.

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERIA Y MANTENIMIENTO

PAG.:

DE:

INDICE

- I. OBJETIVO.
- II. ALCANCE.
- III. GRUPO DE TRABAJO.
- IV. DESCRIPCION DEL DESTILADOR.
- V. DOCUMENTACIÓN DE APOYO.
 - A. Manuales de operación y mantenimiento.
 - B. Lista de partes de repuesto.
 - C. Lista de servicios y requerimientos de conexión.
 - D. Planos isométricos.
 - E. Diagrama de tubería e instrumentación.
 - F. Diagrama eléctrico.
 - G. Lista de equipos para realizar las pruebas.
 - H. Lista de bitácoras de los equipos.
 - I. Ordenes de compra.

VI. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

- A. Sistema de identificación.**
- B. Especificaciones del destilador.**
- C. Especificaciones de accesorios (sistema de enfriamiento/tubería) etc.**
- D. Lista de válvulas.**
- E. Lista de instrumentos de medición.**
- F. Lista de sensores y transmisores de señales al sistema de control del sistema de agua (paragón).**
- G. Lista de calibración de los instrumentos del destilador.**
- H. Revisión general del equipo.**
- I. Requerimientos ambientales.**

VII. CALIFICACION DE OPERACION.

- A. Calidad del agua de suministro (como materia prima).**
- B. Verificación de la presión de entrada al destilador.**
- C. Verificación del suministro de vapor (presión).**
- D. Verificación del aire comprimido para checar válvulas de drenaje. (on/off).**
- E. Verificación del conductímetro (monitoreo de calidad de agua).**
- F. Capacidad de producción.**
- G. Temperatura del agua producida.**
- H. Sistemas de alarmas.**
- I. Paros de emergencia.**

J. Finalización.

VIII. FORMAS DE RECOLECCION DE DATOS.

IX. IDENTIFICACION DE DOCUMENTOS.

X. FIRMAS DE APROBACION.

d) Protocolo de Calificación de Instalación/Operación del Sistema de Agua deionizada (red de distribución).

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERIA Y MANTENIMIENTO PAG. 1 DE:

INDICE

- I. OBJETIVO.
- II. ALCANCE.
- III. GRUPO DE TRABAJO.
- IV. DESCRIPCION DE LA SECCION DEL SISTEMA.
- V. DOCUMENTACION DE APOYO.
 - A. Manuales de operación y mantenimiento.
 - B. Lista de partes de repuesto.
 - C. Lista de servicios y requerimientos de conexión.
 - D. Planos Isométricos.
 - E. Diagrama de tubería e instrumentación.
 - F. Diagrama eléctrico.
 - G. Lista de bitácoras del equipo.
 - H. Pruebas de integridad para filtros de venteo y de línea.
 - I. Lista de equipo.
 - J. Ordenes de compra.

VI. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

- A. Sistema de Identificación.
- B. Especificaciones.
 - a. Intercambiadores de calor.
 - b. Válvulas.
 - c. Tanques.
 - d. Filtros.
- C. Especificaciones de tubería.
- D. Lista de manómetros (clasificados según el procedimiento de calibración), así como, las fechas de la última calibración.
- E. Especificaciones de bombas.
- F. Lista de sensores y transmisores de señal al sistema de control del sistema de agua. (paragón).
- G. Revisión general del equipo.
- H. Requerimientos ambientales.
- I. Lista de válvulas.

VII. CALIFICACION DE OPERACION.

- A. Ensamble de tubería (Prueba Hidrostática).
- B. Verificación de la pasivación.
- C. Verificación de esterilización y limpieza.
- D. Verificación de Bombas.

- E. Verificación de válvulas.
- F. Verificación de señales de nivel y temperatura.
- G. Verificación de la temperatura de la red de distribución.
- H. Sistema de alarma.
- I. Finalización.

VIII. FORMAS DE RECOLECCION DE DATOS.

IX. IDENTIFICACION DE DOCUMENTOS.

X. FIRMAS DE APROBACION.

e) Protocolo de Calificación de Instalación/Operación del Sistema de Aire comprimido.

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERÍA Y MANTENIMIENTO PAG. 1 DE:

INDICE

- I. OBJETIVO.
- II. ALCANCE.
- III. GRUPO DE TRABAJO.
- IV. DESCRIPCION DE LA SECCION DEL SISTEMA.
- V. DOCUMENTACION DE APOYO.
 - A. Manuales de operación y mantenimiento.
 - B. Lista de partes de repuesto.
 - C. Lista de servicios y requerimientos de conexión.
 - D. Diagrama isométrico de la red.
 - E. Diagrama eléctrico del equipo.
 - F. Lista de equipos para realizar las pruebas.
 - G. Lista de bitácoras de los equipos.
 - H. Documentación de ingeniería.
 - I. Ordenes de compra.

VI. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

- A. Sistema de identificación.**
- B. Especificaciones de:**
 - a. Filtros.**
 - b. Válvulas reductoras de presión.**
 - c. Tuberías de acero inoxidable, cobre y galvanizada.**
 - d. Compresores.**
 - e. Secadores de aire.**
 - f. Válvulas reguladoras.**
 - g. Tanque.**
 - h. Lubricantes usados en el sistema.**
 - i. Trampa de condensados.**
 - j. Tomas para muestreo.**
- C. Lista de instrumentos de medición (clasificados de acuerdo al procedimiento de calibración), así como, las fechas de la última calibración.**
- D. Revisión general del equipo.**
- E. Requerimientos ambientales.**
- F. Puntos de drenaje.**
- G. Listado y diagrama de puntos de uso.**
- H. Prueba hidrostática.**
- I. Soldaduras.**

J. Limpieza de tubería.

VII. CALIFICACION DE OPERACION.

A. Verificación del compresor de aire.

B. Verificación de parámetros de presión.

C. Verificación del sistema de distribución.

D. Sistema de alarma.

E. Paros de emergencia.

F. Finalización.

VIII. FORMAS DE RECOLECCION DE DATOS.

IX. IDENTIFICACION DEL DOCUMENTOS.

X. FIRMAS DE APROBACION.

*f). Protocolo de Calificación de: Instalación / Operación para el sistema de
aire acondicionado (HVAC)*

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERIA Y MANTENIMIENTO

PAG. 1

DE:

INDICE

- I. OBJETIVO.
- II. ALCANCE.
- III. GRUPO DE TRABAJO.
- IV. DESCRIPCION DE LA SECCION DEL SISTEMA.
- V. DOCUMENTACION DE APOYO.
 - A. Manuales de operación y mantenimiento.
 - B. Lista de partes de repuesto.
 - C. Lista de servicios y requerimientos de conexión.
 - D. Plano de ductería.
 - E. Diagrama eléctrico.
 - F. Lista de equipos para realizar las pruebas.
 - G. Lista de bitácoras de los equipos.
 - H. Diagrama de la torre de enfriamiento.

I. Ordenes de compra.

VI. CALIFICACION DE LA INSTALACION.

A. Sistema de identificación.

B. Especificaciones de los equipos.

C. Lista de instrumentos de medición clasificados de acuerdo al procedimiento de calibración), así como, la fecha de la última calibración.

D. Lista de sensores y transmisores de señales del sistema de aire (HVAC).

E. Revisión general del equipo.

F. Requerimientos ambientales.

G. Lista de equipo.

VIII. CALIFICACION DE OPERACION.

A. Verificación del compresor.

B. Verificación de válvulas de expansión.

C. Verificación de los evaporadores.

E. Verificación de las unidades manejadoras de aire.

F. Fallas.

G. Paros de emergencia.

H. Verificación de gasto de aire.

I. Verificación de temperatura del aire de salida.

J. Verificación de presión del aire de salida.

K. Verificación de la humedad relativa del aire de salida.

- L. Verificación de Filtros.
- M. Verificación de ductos.
- N. Verificación de velocidad del aire.
- O. Finalización.

VIII. FORMAS DE RECOLECCION DE DATOS.

IX. IDENTIFICACION DE DOCUMENTOS.

X. FIRMAS DE APROBACION.

Como ejemplo de Protocolos de validación (calificación de desempeño) anexamos los siguientes que nos servirán para mostrar de manera práctica los parámetros que se pueden tomar en consideración para la validación de cualquier sistema:

a). Protocolo de Calificación de desempeño del sistema de aire acondicionado (HVAC).

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERÍA Y MANTENIMIENTO

PAG. 1

DE:

INDICE.

- I. INTRODUCCION.
- II. OBJETIVO.
- III. ALCANCE.
- IV. PRUEBAS A REALIZAR (DETERMINACIONES EN LOS CUARTOS).
 - A. Determinar de la clase de aire (viables o no viables).
 - B. Verificación de la temperatura ambiental.
 - C. Verificación de la humedad relativa ambiente.
 - D. Verificación de la presión diferencial entre cuarto y cuarto.
 - E. Verificación del patrón de flujo.
 - F. Verificación de partículas viables.
- V. DOCUMENTACION DEL EQUIPO A UTILIZAR.

VI. PLANES DE MUESTREO POR ETAPA.

- A. Clase de aire.**
- B. Temperatura.**
- C. Presión diferencial.**
- D. Patrón de flujo.**
- E. Partículas viables.**

VII. LIMITES DE CONTROL.

- A. Especificaciones de temperatura.**
- B. Especificaciones de clase de aire.**
- C. Especificaciones de humedad relativa.**
- D. Especificaciones de presión diferencial.**
- E. Especificaciones de cambios por hora.**
- F. Especificaciones de cuenta de partículas viables.**

VIII. RESULTADOS.

IX. ANALISIS DE RESULTADOS.

X. CONCLUSIONES.

XI. FIRMAS DE APROBACION.

XII. PROCEDIMIENTOS ESTANDARES DE OPERACION (LISTA DE PEOS RELACIONADOS CON EL PROTOCOLO DE VALIDACION).

b) Protocolo de validación de proceso del sistema de agua potable.

PROTOCOLO CI/CO

SOLICITUD DE VALIDACION:

DEPARTAMENTO: INGENIERIA Y MANTENIMIENTO PAG. 1 DE:

INDICE

- I. INTRODUCCION.
- II. OBJETIVO.
- III. ALCANCE.
- IV. PRUEBAS A REALIZAR.
 - A. Verificación Físico-química del agua.
 - B. Verificación Microbiológica del agua.
- V. DOCUMENTACION DEL EQUIPO USADO EN LAS PRUEBAS.
- VI. PLANES DE MUESTREO.
 - A. Diagrama de puntos de muestreo.
 - B. Número de muestras.
 - C. Procedimiento de muestreo.
 - D. Procedimiento de Almacenaje de muestras.
- VII. DIRECCIONES DE PRODUCCION DE AGUA.

VIII. LIMITES DE CONTROL.

A. Especificaciones microbiológicas.

B. Especificaciones fisico-químicas.

C. Resumen anual de resultados.

IX. RESULTADOS.

X. ANALISIS DE RESULTADOS.

XI. CONCLUSIONES.

XII. FIRMAS DE APROBACION.

**XIII. PROCEDIMIENTOS ESTANDARES DE OPERACION RELACIONADOS
CON EL PROTOCOLO.**

CONCLUSION

El presente trabajo fue realizado con el fin de que las empresas cuenten con una guía para realizar la validación de un área estéril, tomando en consideración las experiencias de otras organizaciones que como ellos desean mejorar sus procesos y ser más competitivos para sobrevivir a la crisis económica del país.

El primer punto que hay que considerar es la necesidad de trabajar en equipo para lo cual la empresa debe tener la certeza de contar con el personal adecuado ya que en gran medida de esto depende el éxito del proyecto.

Es también importante la planeación del proyecto, debido a que de no existir una buena proyección el arranque de la tarea y la definición del proyecto se verán afectados y por lo tanto el avance no será de manera fluida y habrá tropiezos en su desarrollo.

Por otro lado la definición de los objetivos son de suma importancia ya que desde el inicio se debe tener bien establecido hasta donde se desea llegar a muchas personas esto les debe parecer trivial, pero es muy fácil pasar por alto este tipo de detalles que si bien son sencillos el perderlos de vista puede ser vital.

Dentro de la planeación es importante determinar el nivel de conocimientos del personal que llevará a cabo las tareas, principalmente de validación, es decir, marcar las necesidades de entrenamiento del recurso humano así como la clase de equipo de medición y de calibración que se deberá utilizar durante la etapa de instalación. La razón por la cual mencionamos que este punto es importante, es debido a que si no se definen al inicio este par de variables; en el momento que se tomen en consideración nos podemos llevar sorpresas de que nuestros equipos no están actualizados y por lo tanto se puede retrasar el proyecto por la adquisición de equipos adecuados, además de que la inversión se tendrá que aumentar.

Hablando un poco de dinero; es realmente importante considerar todos los detalles en la cotización del proyecto ya que de no hacerlo la aprobación del mismo se verá afectada.

Por otro lado, cuando se habla de una certificación de acuerdo con las normas de otro país es necesario conocer a profundidad la reglamentación que debemos cumplir, ya que podemos estar dando palos de ciego en la implantación de las mismas, dentro del sistema de calidad de nuestra compañía además de dificultar la puesta en marcha del área y de los equipos que ésta involucra. En el caso de la empresa en donde se llevó a cabo este trabajo, no fue tan difícil, debido a que la Casa Matriz está en los

Estados Unidos y se desea cumplir con las normas de la F.D.A., además de toda la ayuda que se recibió por parte del personal de su Corporativo.

No todas las empresas farmacéuticas en México tienen el mismo nivel de avance en su programa de validación de procesos y esto puede ser una limitante si se desea obtener la certificación por parte de la F.D.A., así que nuestro caso específico este punto nos ha tomado más tiempo del que probablemente le pueda tomar a otra empresa con mayor avance en el Plan Maestro de Validación.

Para la empresa la realización de este objetivo es sumamente importante por lo que se ha dado el tiempo suficiente para llevar a cabo todas las tareas necesarias aunque las anteriores consideraciones han sido algunos de los tropiezos que se nos han presentado.

Además de todo lo anterior la etapa de validación es relevante ya que por medio de ella debemos comprobar que todos nuestros equipos, instalaciones, sistemas y procesos están instalados, operan de acuerdo con sus especificaciones y existe evidencia documentada de que los procesos que se llevan a cabo con ellos, son reproducibles y dan por resultado un producto de la calidad requerida, que se puede ofrecer a nuestros clientes sin temor alguno.

Lo más importante no es lograr la Certificación, ni tener los procesos bajo control por única vez, sino mantener dicha Certificación y todos nuestros procesos bajo control por siempre.

Con esto podemos concluir que el poner en marcha un área aséptica no es un trabajo fácil y requiere de la concentración de todos los departamentos que conforman la planta de manufactura con el mismo objetivo. El inicio es arduo pero pasando la curva de aprendizaje nos toma menos tiempo y nos da más beneficios. Algunas compañías pueden ser este proceso como un gasto, y realmente lo es si no se llega a la realización del objetivo, no se tiene el compromiso y no se está dispuesto a aprender del proceso. Consideramos que lejos de ser un gasto, es una inversión que le da ricas ganancias a cualquier compañía que lo lleva a cabo.

La razón principal por la cual no se menciona la Regulación Sanitaria Mexicana que reglamenta la manufactura de los productos de consumo humano (Secretaría de Salud) es porque el producto que la compañía está intentando certificar es un producto estéril veterinario.

Espero que el objetivo de este trabajo se haya cubierto en su totalidad ya que se han dado las bases para diseñar, construir y arrancar un área estéril, además de considerar los pasos para lograr la certificación de una entidad Regulatoria extranjera, después de haber cumplido con la Regulación Local.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aseptic Validation of a Form/Fill/Seal Installation:
Principles and Practice. John Sharp. Journal of Parenteral Science and Technology. Vol. 44 No. 5/September - October 1990.
- 2.- Chapman, K.G. The PAR aproach to Process Validation, Pharmaceutical Technology. December 1984.
- 3.- Cleaning and Disinfection of clean room garments. W.R. Burton, I. Marshall. The Pharmaceutical Journal. January 1981.
- 4.- Contamination Control in the Pharmaceutical Industry. Contamination Control March-April.
- 5.- Designing Clean Rooms for F.D.A. process Validation. Peter A. Cipriano. Pharmaceutical Technology, June 1983.
- 6.- Effective airflow velocities for Clean station devices. E.B. Ferrer, A.D. DeVisser and W.R. Frieben. Pharmaceutical Technology, November 1981.

- 7.- Federal Standard Code 290D.
- 8.- Guidelines of General Principales of Process Validation F.D.A. Rockville Md.
Marzo 29, 1983 y Marzo 7, 1984.
- 9.- In Line Validation of Sanitizing Agents in Aseptic Processing Areas. Sheldon R.
Chesky. May 1986.
- 10.- P.D.A. Response to F.D.A. "Guidelines on Steril Drug Products Produced by
Aseptic Processing". Prepared by an Ad-hoc Committe of the P.D.A. Reseach
Committe. Parent Sci. and Technol. Vol. 42 No. 2, Marzo-Abril 1988.
- 11.- Proyecto de Norma Oficial Mexicana No-060-SSA1-1993, Regulación Sanitaria
para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica.
- 12.- Steril Area-Its designing Validation and Environmental Control. A.K. Agrawal.
General Manager-Technical Pharmatimes.
- 13.- The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Leon Lachman, Herbert A.
Lieberman, Joseph L. Kanig. 3º. edición 1986.

- 14.- Taller Internacional de Validación. Asociación Farmacéutica mexicana México (1993).
- 15.- Tesis-Validación del Proceso de Manufactura de la Forma Farmacéutica No estéril-Tabletas. Teodula Ruth Ramírez Ponce. 1994.
- 16.- Trabajo Escrito - Fundamentos y Políticas de un Programa de Validación de Operaciones Farmacéuticas. Jorge Manuel Serrato Santiago. 1992.
- 17.- Design and Operation of Clean Rooms. Philip R. Austin, Business News Publishing Company. Detroit Michigan, 1988.
- 18.- Validación and Environmental Monitoring of Aseptic Processing. Cominitte on Microbial Purity.
Journal of Parenteral Science and Technology. Vol. 44 No. 5 October 1990.