



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**VALIDACION DE SANITIZANTES UTILIZADOS
EN EL PROCESO ESTANDAR DE OPERACION
DE LIMPIEZA Y SANITIZACION**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA:
LIDIA ALTAMIRANO AVILA**

ASESORA: Q.F.B. LILIA VIERNA GARCIA



MEXICO, D. F.



2002

**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**



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: Profa. Lilia Vierna García.
Vocal: Profa. María Guadalupe Tsuzuki Reyes.
Secretario: Profa. Honoria Fuentes Sixtos.
1er. Sup. Profa Norma Angélica Castellanos Chávez.
2do. Sup. Prof. Julio Maya Villaseñor

Sitio donde se desarrollo el tema:

Diversas Bibliotecas de la Facultad de Química UNAM e IPN

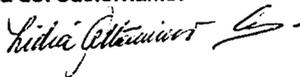
Nombre completo y firma del asesor del tema:

Q.F.B. Lilia Vierna García



Nombre completo y firma del sustentante:

Lidia Altamirano Avila



DEDICATORIAS:

A LA MEMORIA DE MIS PADRES:

**VICTOR ALTAMIRANO ARRONIZ.
Ma. DE JESUS AVILA DE ALTAMIRANO.
CON AMOR Y GRATITUD.**

**A LA MEMORIA DE MI TÍA MARÍA
POR SU CARIÑO Y APOYO**

A MIS HERMANOS:

**NOEMI, ARNULFO, CARLOS, CRUZ MARÍA
VICTOR, MANLIO FABIO, OSCAR ALFREDO
CON ADMIRACION Y CARIÑO POR SU APOYO
INCONDICIONAL.**

**A mis primos Rosa Aurora y Gilberto.
A mis cuñadas Edith y Tere.
A mis sobrinos porque sigan superándose día con día.**

**A la Dra. Ma. de los Angeles González O.
Con el cariño y afecto de siempre por el
apoyo recibido.**

**A la Familia Delgado Garcés.
Por su amistad y confianza recibida.**

**A mis Maestros
Por los conocimientos
Adquiridos a lo largo de
mi carrera.**

AGRADECIMIENTOS:

QFB. Lilia Vierna García
Por su apoyo incondicional
Para lograr esta meta.

QFB. Honoria Fuentes Sixtos
QFB. Ma. Guadalupe Tsuzuki Reyes
QFB. Norma Angélica Castellanos Ch.
Por su asesoramiento en la realización
de esta tesis.

A todas aquellas personas que de
alguna manera contribuyeron a la
realización de esta tesis.

**VALIDACION DE SANITIZANTES UTILIZADOS EN EL PROCESO
ESTANDAR DE OPERACIÓN DE LIMPIEZA Y SANITIZACION**

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION

INDICE

	No. Página
1. Introducción.	2
2. Objetivos.	3
3. Generalidades sobre los procesos de validación.	3
4. Clasificación de los Sanitizantes y Antisépticos.	28
4.1 Mecanismo de acción de los sanitizantes	31
4.2 Selección de sanitizantes utilizados en los procesos farmacéuticos.	33
4.3 Propiedades de los sanitizantes	33
5. Análisis y discusión.	44
5.1 Programa de rotación de los mismos.	48
6. Conclusiones.	48
7. Bibliografía.	47

1. Introducción.

Las buenas prácticas de fabricación permiten diseñar un sistema de producción de medicamentos de excelente calidad, por lo cual se debe controlar cada paso durante el proceso de manufactura asegurando que las propiedades y características de calidad, eficacia y seguridad se mantengan desde que se inicia hasta que se termina el producto.

El equipo que se emplea en la Industria farmacéutica por lo regular es compartido para la preparación de diferentes productos, que tienen propiedades farmacológicas y potencias diferentes, por lo que debe considerarse el riesgo de una contaminación cruzada y microbiológica que debe de tratar de minimizarse al máximo, empleando métodos de limpieza adecuados y reproducibles.

El presente trabajo tiene como finalidad analizar, dentro del marco de las GMP's los procedimientos normalizados de operación de limpieza de diferentes equipos de manufactura de formas farmacéuticas sólidas no estériles que se aplican para los niveles de contaminación por debajo de los límites de residuo calculados permisibles para cada caso.

En el desarrollo del trabajo se considerarán los siguientes puntos:

- En los equipos de manufactura, se fabrican también otros productos, esto implica un riesgo potencial de contaminación cruzada.
- Los criterios de aceptación de residuo deben calcularse adecuadamente.
- Los métodos analíticos empleados en la determinación de trazas de principio activo deben validarse.

- El método de limpieza debe ser efectivo.

La validación del método de limpieza proporciona a la compañía el cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's), la prevención de contaminación del producto y el mantenimiento de la calidad del mismo.

La validación de procesos abarca todos los procesos farmacéuticos, desde la manufactura hasta la producción total del producto terminado.

Podemos definir la Validación como un proceso de comprobación, verificación y documentación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso. Es por esto que los procesos farmacéuticos son un proceso organizacional, haciendo que la validación de procesos sea una responsabilidad multidisciplinaria amplia para la compañía que la desee llevar a cabo.

La importancia de la validación radica en que es necesario asegurar que los productos farmacéuticos cuentan con la más alta calidad, así mismo se deben mantener los costos de producción lo más bajo posible evitando reprocesos y pérdidas de tiempo por una mala producción, haciendo todo correctamente desde la primera vez.

Durante la validación de procesos se deben de identificar todas las variables potenciales en un producto y en un proceso, que afecten la calidad y se deben de establecer programas para eliminar o controlar estas variables.

2. Objetivo.

Realizar una revisión y análisis sobre los ciclos de los sanitizantes en el procedimiento estándar de operación de limpieza y sanitización.

3. Generalidades.

Para cumplir con este objetivo hay que considerar que la validación de limpieza es el proceso de establecer evidencia documentada de que un proceso en particular de limpieza va a reducir los residuos de la superficie del equipo a un nivel predeterminado aceptable.

La validación de limpieza es efectuada en todos los equipos que tengan un contacto directo con el producto usado en la manufactura de productos y producto terminado.

El orden y la limpieza en la fabricación, el control y el almacenamiento son fundamentales, el desarrollar el trabajo así, implica poseer tres características básicas para ser un excelente operador o supervisor farmacéutico, éstas son:

- * Responsabilidad técnica, la cual se refiere a seguir los lineamientos a las normas establecidas bajo los procedimientos y especificaciones vigentes para cada proceso de producción.

- * Compromiso técnico, es la actitud personal que debe tenerse con respecto al desarrollo del proceso, es controlar las variables exteriores al mismo que dependen de nosotros y que no están señaladas en ninguna norma.

* **Disciplina operativa, consiste en mantener en orden todas las actividades y recursos técnicos conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación.**

Para realizar una labor de manera responsable es necesario establecer en la rutina de trabajo los niveles en los cuales se debe tener orden y limpieza:

a) Higiene y orden personal, durante su rutina laboral, cuidando de seguir los siguientes lineamientos:

- 1. Baño diario.**
- 2. Lavarse las manos.**
- 3. Usar uniformes limpios y equipo de seguridad.**
- 4. No usar objetos personales que pongan en riesgo la seguridad y puedan contaminar al producto. En el caso de las operadoras no utilizar ningún tipo de maquillaje.**
- 5. Mantener ordenados y limpios los casilleros donde se guardan nuestros efectos personales.**
- 6. No introducir alimentos y bebidas a baños, casilleros y planta en general.**

b) Orden y Limpieza de las Areas de Producción:

- 1. Mantener las áreas bien identificadas de acuerdo a la actividad que se esté realizando.**
- 2. Mantener el mobiliario de trabajo en orden.**
- 3. Mantener toda la documentación existente en orden y actualizada.**
- 4. Realizar la limpieza de las áreas de acuerdo a los procedimientos establecidos.**
- 5. Respetar las áreas de acceso restringido existentes en nuestra planta.**
- 6. Seguir las normas de higiene y seguridad establecidas para elaborar en las áreas.**

7. En el caso de encontrar una anomalía en el área corregirla si está al alcance o si es mayor reportarla al jefe inmediato.

c) Orden y Limpieza en los Equipos y Utensilios:

1. Mantener bien identificados los equipos de trabajo.
2. Todos los utensilios que se usen, mantenerlos en orden y perfectamente limpios, para evitar confusiones y errores.
3. Seguir el procedimiento para la utilización del equipo, si hay dudas al respecto preguntar al jefe inmediato.
4. Limpiar los equipos, si hay procedimientos de limpieza, sanitización o esterilización, asegúrate de conocer bien estos.
5. Apoya los programas de mantenimiento preventivo para cada equipo que se encuentren en las áreas.
6. Registrar toda la información requerida para cada equipo de las áreas.

El seguir todos los pasos anteriores garantiza que los resultados obtenidos sean la obtención de medicamentos de calidad.

Las Buenas Prácticas de Fabricación son el "Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso.

La validación puede definirse como la comprobación, verificación y documentación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso.

La importancia de la validación radica en que es necesario asegurar que los productos farmacéuticos cuentan con la más alta calidad, asimismo se deben mantener los costos de producción lo más bajo posible evitando reprocesos y pérdidas de tiempo por una mala producción, haciendo todo correctamente desde la primera vez.

Para desarrollar un trabajo de validación, es indispensable contar con un documento escrito, donde se detallen las pruebas a realizar, la metodología a seguir, así como los resultados que deberán tener dichas pruebas, esto se establece en un protocolo de validación, en el cual se definen los factores o variables que van a influir sobre los resultados, por lo regular cuenta con las firmas de aprobación y realización de los departamentos correspondientes dentro de la organización de la empresa.

Se denomina área de trabajo al espacio físico donde se realizan las actividades técnicas, operaciones de producción, aseguramiento de calidad y almacenaje.

Para realizar los procesos de fabricación es necesario contar con áreas específicas para tal motivo, con características definidas que deben cumplir con ciertos parámetros dentro de los cuales se consideran:

- a) Instalaciones
- b) Acabados sanitarios

a) Las instalaciones están conformadas por áreas y servicios bien delimitados para ejecutar las actividades que fueron diseñadas, de tal forma que deben reducirse al mínimo los errores que afectan al proceso de producción involucrado, a la vez que deben permitir una limpieza y mantenimiento adecuados, con la finalidad de evitar contaminación cruzada.

Las buenas prácticas de fabricación señalan los siguientes requerimientos para áreas de producción farmacéuticas:

1. Área de tamaño adecuado al proceso a realizar.
2. Servicios auxiliares calificados para el proceso o actividad a realizar.
3. Facilidad de acceso para materiales y personas.
4. Iluminación adecuada para el lugar.
5. Diseño acorde a las reglas de seguridad y control ambiental requeridas.
6. Deben estar planeadas conforme a un flujo eficiente de materiales, el cual garantice la inexistencia de contaminación cruzada.

b) Los acabados sanitarios son definidos como la terminación que se les da a las superficies interiores de las áreas de fabricación y envases con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables para garantizar su limpieza.

Por otra parte, las instalaciones farmacéuticas deben ser controladas conforme a los siguientes requerimientos:

a) Protocolos de validación.

- * Áreas
- * Servicios

b) Procedimiento estándar de operación de limpieza y sanitización.

- * Programa de limpieza y sanitización
- * Ciclos de sanitizantes

c) Bitácoras de control.

- * Limpieza y sanitización

- * Uso de equipo
- * Mantenimiento del equipo

d) Reportes de control ambiental

e) Programa de mantenimiento preventivo.

f) Protocolos de validación de limpieza y sanitización.

g) Capacitación del personal.

Como podemos observar, el orden y la limpieza son la clave de un proceso bien hecho. La importancia que tienen estas actividades es asegurar la integridad física, química y microbiológica de los productos manufacturados.

Requisitos para la validación.

Antes de iniciar un programa de validación, se deben seguir una serie de requisitos, entre ellos tenemos los siguientes:

- La existencia de un comité de alta dirección cuya función es presentar y fundamentar ante el director del programa la solicitud de recursos adicionales para que suministre los recursos necesarios para la validación del proceso.
- Hacer una revisión del proceso para simplificarlo y estandarizarlo lo más posible, para con ello evitar la influencia de factores que puedan afectar el proceso a validar.
- Contar con los aparatos adecuados para calibrar los instrumentos de medición del proceso.

- Calificación de los operadores por medio de entrenamiento y experiencias.
- Calificación de los métodos analíticos que se van a emplear.
- Calificación del buen funcionamiento del sistema de soporte crítico; como es el sistema de aire, el sistema de agua , vacío, etc.
- Calificación de los materiales de empaque y fabricación , lo cual nos indique que éstos se encuentren dentro de las especificaciones establecidas.
- Un requisito muy importante es la calidad y claridad de los procedimientos de fabricación ya que de ello va a depender que el proceso se lleve a cabo de manera adecuada.
- El desarrollo de un protocolo de validación, donde se establezca el programa definiendo qué es lo que se va a hacer, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.

El comité de validación debe estar formado por miembros de todos los departamentos involucrados en el proceso farmacéutico de tal manera que representen diferentes perspectivas, expectativas y temores, todos enfocados hacia la realización del objetivo final, el cual es el de operar dentro de un estado validado de control.

Los departamentos involucrados son Control de Calidad (Químico y Microbiológico), Aseguramiento de la Calidad, Producción, Mantenimiento, Servicio Técnicos, Investigación y Desarrollo.

Todos ellos tienen la responsabilidad de verificar que se lleve a cabo la validación del proceso según su conocimiento y experiencia, decidir lo que es importante y lo que no lo es.

Debe describirse un protocolo de validación el cual defina los factores o variables que van a influir sobre los resultados. A continuación se mencionan algunos de los factores del proceso:

- * Equipo.
- * Material de construcción en la superficie de contacto con el producto.
- * Procedimiento de sanitización.
- * Agentes de limpieza.
- * Presión.
- * Velocidad.
- * Personal e instalaciones.
- * Humedad.
- * Temperatura y circulación del aire.
- * Calidad del aire.
- * Sanitización.
- * Control ambiental de partículas viables y no viables.
- * Calibración.
- * Balanzas.
- * Termómetros.
- * Potenciómetros.
- * Termohigrómetros.
- * Manómetros.
- * Velocidad de movimiento (mezcladoras, centrifuga).
- * Componentes.
- * Calidad del agua.
- * Diferentes proveedores.
- * Diferentes lotes del mismo proveedor.

* Variaciones en un mismo lote.

Proceso de manufactura:

- * Peso o volumen.
- * Temperatura.
- * Presión.
- * Tiempo y velocidad de mezclado.
- * pH.
- * Control microbiológico.
- * Condiciones de almacenamiento.
- * Acondicionado (Llenado y empaquetado).
- * Temperatura del producto.
- * Velocidad de línea.
- * Peso o volumen de llenado.
- * Esterilización.
- * Biocarga.
- * Carga de la cámara.
- * Laboratorio.
- * Pruebas físicas.
- * Pruebas químicas.
- * Pruebas microbiológicas.
- * Pruebas en proceso.

Una vez obtenidos todos los factores que influyen más significativamente en el proceso completo y sus niveles; y el producto terminado muestra ajustarse a todos los controles y pruebas en proceso se puede decir que el proceso está validado.

Cuando en un proceso validado con anterioridad ocurren cambios significativos hay que realizar una revalidación, así mismo es importante establecer programas rutinarios de verificación para medir algunos de los parámetros críticos identificados durante el estudio de validación, documentando cada una de las etapas ya que con ello se cumple con las GMP' s.

En la validación de procesos tenemos tres clases:

Validación Prospectiva

Debe ser usada antes de producir un producto totalmente nuevo o cuando hay cambios en el proceso de manufactura que puedan afectar atributos básicos al producto como son: identidad o uniformidad, y debe incluir los criterios de aceptación (límites) que afecte o que esté relacionado a la calidad del producto o a la efectividad del proceso.

Validación Retrospectiva

Puede ser usada cuando el proceso ha sido usado, sin cambios por un período de tiempo, y existen datos acumulados suficientes para evaluar la efectividad del proceso.

La Validación Retrospectiva debe estar amparada por un protocolo que defina los datos que deben ser recolectados y evaluados, los resultados esperados y el criterio de aceptación.

Validación Concurrente

Es la evidencia documentada basada en información generada durante la implementación actual del proceso. Es usual en lotes de reproceso, lotes pequeños o pruebas piloto.

Procedimientos Normalizados de operación (PNO' s) para Limpieza de Equipo.

Dentro de la validación de limpieza de un equipo, un elemento esencial es el desarrollo de un procedimiento de limpieza. Este deberá ser específico para cada equipo y describir cada parte del mismo; además deberá ser claro y conciso de manera que sea posible capacitar a los operarios del área a la que corresponda.

Las Buenas Prácticas de Fabricación regulan las características de los equipos de producción, acorde a la función que realizan, por ejemplo equipos críticos cuando están en contacto directo con el producto farmacéutico.

Los requerimientos básicos para equipos son los siguientes:

- Todos los sistemas o implementos que estén en contacto con el producto deben ser de acabado sanitario.
- Los implementos e instrumentos de control deben ser verificados y calibrados.
- Deben ser de diseño sencillo o que permitan su fácil limpieza, sanitización o esterilización.
- Deben utilizar servicios validados.
- Cumplir con las normas de seguridad e higiene.
- Debe demostrarse su eficiencia operativa, a través de los protocolos de calificación y validación.
- Su construcción y diseño debe cumplir de manera total con las normas técnicas vigentes por las autoridades pertinentes.

Los mecanismos de control e información básica para el uso, mantenimiento y limpieza de equipos farmacéuticos, son los siguientes:

- 1. Procedimiento estándar de operación.**
- 2. Bitácoras de uso, mantenimiento y limpieza.**
- 3. Programas de mantenimiento preventivo.**
- 4. Programa de verificación y calibración de instrumentos.**
- 5. Reportes de mantenimiento.**
- 6. Responsables de operación.**
- 7. Programas de capacitación y entrenamiento técnico del personal.**
- 8. Identificación de equipos.**

Toma de muestra.

La evaluación del germicida en las áreas comienza con la identificación de las superficies de contacto del producto en cada pieza del equipo. Mientras que el foco de la validación del análisis de la biocarga debe estar en las superficies que comprenden la mayoría de las superficies de contacto con el producto (ejemplo: metal, vidrio).

Se debe establecer durante la limpieza cómo se van a manejar estos componentes, por ejemplo, cuando se compara el área total de un equipo que tiene contacto con el producto, con el área de un anillo o empaque, ésta se considera insignificante y con solo considerar la inspección visual ya es suficiente.

El siguiente paso, es determinar históricamente y/o anticipadamente las locaciones más difíciles de limpiar, e identificar aquellas áreas donde se pueda acumular o retener producto. Los empaques y hendiduras son algunos ejemplos de estas áreas. Donde sea factible, estas áreas deben ser modificadas apropiadamente para facilitar el

proceso de limpieza. Al seleccionar o establecer un plan de muestreo se debe acompañar del material con el que se fabricó el equipo así como determinar las áreas más difíciles de limpiar.

El siguiente paso en la validación de limpieza es la evaluación de los diferentes procesos de limpieza usados. Para ello la evaluación debe incluir las diferencias que existen entre:

- Los agentes de limpieza y solventes.
- La concentración a la que se recomienda utilizar los diferentes agentes de limpieza.
- Si el método de control es manual o automático
- El tipo de ciclo (agitación, recirculación)
- La temperatura y presión requeridas para la limpieza y en los ciclos de lavado.
- El número de enjuagues y ciclos de lavado.
- El tipo de ciclo de lavado.
- El establecimiento del área total de superficie que está en contacto con el producto.
- El tiempo transcurrido desde la última vez que se usó el equipo hasta la limpieza actual.

Si existe una serie de procedimientos de limpieza asociados con una línea de manufactura o grupo de equipos, es posible considerar la optimización y reducir el número de procedimientos de limpieza requeridos. Si esto no es posible, cada proceso de limpieza requerirá validarse.

Todos los agentes de limpieza deben ser evaluados, considerando ciertas características como su capacidad de enjuague (fácilmente soluble), debe ser buen

emulsificante de grasas, excelente humectante con el enjuagado, tener capacidad de destruir microorganismos, compatibilidad con el producto y materiales de construcción del equipo. Asimismo, se debe considerar la seguridad del personal al manejar el agente de limpieza (no corrosivo), el impacto ambiental (Biodegradable) y su costo.

El objetivo de la validación de limpieza es reducir la variabilidad en el ciclo de limpieza manual, midiendo y controlando todas las variables cuantitativas. Estas variables incluyen concentración de detergente, tiempo del ciclo, presión y temperatura de agua/vapor. Existe un PNO's para la técnica de limpieza empleada y reducir al mínimo esta variabilidad.

Para los equipos de manufactura de producto en proceso o terminado (ya sea estéril o no), los procedimientos posteriores a la limpieza y almacenamiento del equipo deben ser analizados para asegurar que estos no crean condiciones apropiadas para la proliferación microbiana.

Toma de muestra:

Es necesario que dentro del protocolo de validación se defina claramente el método de recobro a evaluar y que se ajuste mejor a las necesidades del equipo e instalaciones, incluyendo los criterios de aceptación para la máxima biocarga permitida tanto en equipo como en instalaciones, el número de muestras a evaluar y los puntos a monitorear.

A partir de la definición de las necesidades durante la elaboración del protocolo de validación es conveniente incluir puntos de referencia antes y después del muestreo, siendo importante la identificación de todos los microorganismos que pudieran ser

aislados en el proceso para que nos sirvan como base y posteriormente para el análisis de tendencias. (7). (8). (13). (14).

En la mayoría de los equipos que se emplean para la fabricación de productos no estériles, sus superficies son accesibles por lo que el muestreo se hace con hisopos.

a) Hisopo: utilizados básicamente para el monitoreo de superficies de difícil acceso al utilizar las placas RODAC-TM, en el caso de las líneas de transferencia. Vale la pena recordar que la superficie monitoreada deberá ser equivalente al área de las placas RODAC-TM o su equivalente, con la consecuente ventaja de que el proceso de monitoreo no deja residuos. Para el proceso de validación se deberá considerar que el material del hisopo no genere problemas de recuperación, ya sea por inhibición en el desarrollo bacteriano debido al tipo de material con el que está fabricado o bien que sea tan eficiente la absorción del material que pudieran quedar atrapadas en las fibras del hisopo microorganismos viables y que al final de cuentas, pudieran generarnos pobres recuperaciones con resultados poco congruentes que nos conduzcan a tomar decisiones equivocadas.

Generalmente para este tipo de pruebas un material de elección es el hisopo con peptona al uno por ciento, el cual tiene como ventaja el ser lo suficientemente flexible para tomar la muestra y una vez contenido en el diluyente estéril, no ser inhibitorio en el recobro de microorganismos.

b) Placas de Contacto (RODAC-TM), las cuales básicamente son utilizadas para el monitoreo de superficies planas en equipos e instalaciones. El proceso de muestreo es simple ya que se basa en la exposición por contacto directo del medio de cultivo en la superficie elegida, sin embargo se tiene que tener cuidado en eliminar los posibles residuos de medios de cultivo que pudieran quedar adheridos.

El medio de cultivo utilizado dependerá en gran medida del tipo de producto que se fabrique en dicho equipo, lo cual redundará en la adición o no de algún tipo de aditivo específico, por ejemplo en instalaciones penicilínicas lo recomendable es adicionar penicilinasas al medio previo al monitoreo.

c) Enjuagues: La metodología del lavado es utilizado para piezas grandes o de difícil acceso por cualquiera de los dos métodos mencionados. El análisis implica realizar el conteo microbiológico en placa vertida o por filtración de membrana.

Básicamente la técnica puede utilizar agua grado inyectable o agua purificada estéril, dependiendo del tipo de proceso en estudio. La muestra es colectada en un contenedor estéril, el cual se selecciona de acuerdo a la flexibilidad al tomar la muestra y filtrada posteriormente en membrana de 0.22 micrómetros. Existen los procedimientos en los cuales se valida la integridad de la membrana. En estas técnicas al igual que en las anteriores, se deberá de considerar el área superficial muestreada para poder establecer la relación con la concentración de microorganismos aislados.

Las cepas de referencia de los microorganismos utilizados en la Industria Farmacéutica son:

Microorganismo	Reactividad	Cepas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Positivo	ATCC 6538
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Negativo	ATCC 27853
<i>Escherichia coli</i>	Negativo	ATCC 25922
<i>Bacillus subtilis</i>	Positivo	ATCC 6633

Se puede seleccionar a los microorganismos dependiendo del análisis de tendencias y el tipo de microorganismo previamente identificado como parte del control de rutina. Es opcional utilizar algún hongo levaduriforme como *Candida albicans* o *Saccharomyces cerevisiae*, pero sí es muy importante que además de los microorganismos indicadores seleccionados, sean retados microorganismos aislados de la flora ambiental del área o equipo a monitorear.

Preparación del inóculo. El volumen del inóculo deberá ser el suficiente para humedecer completamente la punta del hisopo para posteriormente ser colocado en el medio de transporte estéril, el cual puede ser como ya se indicó la solución amortiguadora de fosfatos, sin embargo no es limitativo y se ajustará a las necesidades de cada planta. El volumen del medio de transporte también es definido y no deberá ser mayor que el volumen del medio de cultivo agregado a la caja petri (15 a 20 ml). Los controles son muy importantes para definir si hubo o no inhibición, por lo cual se deberá inocular bajo las mismas condiciones en el medio de cultivo (el más empleado es el Agar de Soya tripticaseína y el Agar Dextrosa papa o Agar de Sabouraud).

Es conveniente realizar el mismo proceso con todos y cada uno de los microorganismos seleccionados, en donde al final del proceso de incubación se deberá realizar el promedio de los organismos recuperados. Los criterios de aceptación pueden variar dependiendo de la bibliografía consultada, sin embargo, el más común es que el promedio de microorganismos recuperados no debe ser menor al 75 por ciento comparado con las cuentas de referencia.

Es importante recordar que el análisis debe efectuarse lo más rápido posible después de la toma de muestra. Sistemáticamente debe señalarse la hora en que se

toma la muestra y la hora de realización del análisis ya que los siguientes factores influyen en los resultados:

- a) Temperatura de refrigeración (2 - 8 °C) con tiempos de permanencia de ocho, 24, 36 y 48 horas.
- b) Temperatura ambiente (15 - 30 °C) con tiempos de permanencia de ocho, 24, 36 y 48 horas.

La metodología implica la inoculación de la punta del hisopo con una suspensión de entre 10 y 100 UFC de cada una de las cepas descritas con su respectivo control positivo y negativo. Posteriormente se seguirá con los parámetros descritos.

El criterio de aceptación implica que:

- a) No debe observarse desarrollo bacteriano en los controles negativos.
- b) El promedio de UFC recobradas no debe ser menor al 75 por ciento con respecto al control positivo.
- c) El promedio de UFC recobradas de los controles positivos, no debe ser menor al 75 por ciento con respecto a las cuentas obtenidas directamente en las placas.

Hay que destacar que la validación microbiológica de la limpieza va de la mano con la validación química, como son los métodos analíticos para detectar residuos (eliminación de trazas de producto y detergentes). Existe una estrecha relación entre los límites de residuo aceptados y el método de ensayo empleado para verificar la limpieza de un equipo.

En la siguiente tabla se muestran los métodos de análisis químicos, fisicoquímicos y biológicos más comúnmente usados para validación de limpieza y los tipos de residuos para los que son aplicables.

Método	Residuo de Principio Activo	Limpieza	Agente de Limpieza	Información
HPLC	*	*		*
TLC	*	*		
Espectrofotométrico	*	*		*
TOC	*	*	*	*
ELISA				*
Electroforesis				*
pH			*	
Conductividad			*	
Gravimetría		*	*	

Tabla 1. Métodos Analíticos usados para validación de limpieza y los residuos para los que son aplicables.

Utilizar HPLC permite detectar pequeñas cantidades; sin embargo es un método que resulta costoso. Métodos espectrofotométricos y la cromatografía en capa fina (TLC) son baratos, sin embargo su capacidad de detección no es muy buena.

La determinación de Carbono Orgánico total (TOC) es un método relativamente nuevo, y como podemos ver en la tabla 1, es aplicable para un estudio de validación de limpieza. Además este método tiene un nivel de detección muy bajo, es útil para detectar residuos y otros contaminantes de aguas de enjuague, así como es compatible con método de hisopo, es rápido y no es costoso. La única desventaja del método es que solo se deben usar muestras solubles en agua. Los análisis de pH y conductividad se emplean para la confirmación de agentes de limpieza.

Cualquiera que sea el método analítico seleccionado para análisis de residuos se debe validar antes de proceder al análisis de las muestras.

Además de la detección de residuos de producto/detergente, debe existir una inspección visual satisfactoria para todo estudio de validación. En el caso de que se encuentren residuos de detergente, producto o pelusas, el muestreo no se llevará a cabo y se deberá modificar el procedimiento de limpieza. Este paso es el más importante antes de poder iniciar la validación de limpieza ya que de no ser satisfactoria no puede continuarse.

Protocolo de Validación.

Un buen protocolo de validación (claramente escrito, revisado y aprobado por personal técnico y científico competentes) es una buena garantía de que el procedimiento de operación será validado, cuando los estudio se completen. El protocolo esencialmente explica con detalle el procedimiento y documentación del mismo y se desarrolla con una base multidisciplinaria que represente las diferentes expectativas, perspectivas y temores. El protocolo debe:

- Establecer el objetivo y las condiciones de la validación.
- Describir el equipo con detalle para que cualquier cambio pueda notarse y facilite su revalidación.
- Especificar los procedimientos de limpieza y cualquier otra variable que afecte la limpieza. Asimismo se debe anexar un registro de entrenamiento del personal que la va a efectuar.

- Para sistemas de limpieza automatizados se debe incluir el programa computacional utilizado para controlar el sistema; anexando las variables como tiempo del ciclo, temperatura, presión y concentración de detergente.
- Especificar el tiempo que va a permanecer sucio el equipo antes de realizar la limpieza.
- Describir con detalle los procedimientos seguidos en la determinación de los límites de limpieza (químico y microbiológico) para asegurar la efectividad del procedimiento de limpieza.
- Especificar los niveles aceptables de limpieza, que sean confiables y reproducibles. El nivel de limpieza debe ser razonable y seguro.
- Se debe especificar el método de lavado y la dilución que permitirá determinar trazas de principio activo y/o detergente en los análisis microbiológicos.
- Debe incluir los métodos de análisis para muestras de contenido de fármaco residual y nivel de microorganismos.
- Se debe especificar el criterio con el cual el procedimiento fue juzgado con respecto a su confiabilidad y efectividad, también debe especificar el mecanismo con el cual el procedimiento se documentará como validado.
- Especificar el plan de acción correctiva en caso de que ocurra algún fallo durante la validación.

Para resumir, el protocolo de validación es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de qué manera se logra; el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionaron apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse.

Documento de Validación.

Una vez que se ha terminado la validación se debe elaborar un reporte de validación ya que sin él, nuestro trabajo no estaría completo ya que haría falta la documentación que avale que el proceso está validado.

La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia, Procedimientos Normalizados de Operación y especificaciones, los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de datos resultantes o usados para evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizadas por Control de Calidad, Ingeniería, Manufactura, Mantenimiento y Desarrollo de procesos y finalmente una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa.

Como se puede observar en el diagrama de flujo, los pasos a seguir en el plan maestro de Validación de Limpieza de Equipos son:

1. La investigación bibliográfica que consta de:
 - La elaboración de un Protocolo de Validación de Limpieza para cada equipo, el cuál deberá ser aprobado antes de su ejecución.
 - Recopilación de los procedimientos de limpieza de los equipos que se encuentran en validación, verificando los procedimientos normalizados de operación de entrenamiento a los operadores.
 - Establecimiento de la estrategia de validación, clasificando cada uno de los productos que se manufacturan en cada equipo.
 - Cálculo de los criterios de aceptación (Principio activo, Detergente y Microbiológico).
2. Selección de la metodología de muestreo de acuerdo al tipo de residuo que se va a determinar y a la accesibilidad de la zona a muestrear.
3. Desarrollo y Validación de la metodología analítica que se va emplear para determinar las trazas del "principio activo".
4. Supervisión de la limpieza de los equipos. Al término se debe realizar la inspección visual de los mismos.
5. Muestreo de los equipos registrando los datos sobre el último producto que se procesó, el germicida usado, el procedimiento usado, tipo de limpieza y quien la efectuó.
6. Análisis de las muestras de acuerdo al método analítico previamente validado.
7. Si los resultados de las muestras analizadas se encuentran fuera de los criterios de aceptación se elabora un reporte de investigación para determinar las causas y establecer acciones correctivas.

La investigación tomará como base el análisis de los siguientes puntos:

- El procedimiento de limpieza que no sea eficaz.
- Si el procedimiento de muestreo fue erróneo.
- Si existió error en el análisis.
- Si la limpieza fue mal efectuada por no seguir el procedimiento.
- Si se utilizó un agente químico nuevo sin entrenamiento y experiencia.
- Si el operario era nuevo sin entrenamiento y experiencia.
- Si el sanitizante fue inefectivo.

8. Una vez detectado el error, se procederá a volver a tomar las muestras para su análisis.

9. Si los resultados de las muestras analizadas se encuentran dentro de los criterios de aceptación se documentan los resultados realizando un informe final con las conclusiones. (7). (8). (2). (13). (14).

4. Los sanitizantes y antisépticos los podemos dividir en dos grupos:

A. Inorgánicos:

1. Metales.
2. Ácidos y álcalis.
3. Compuestos inorgánicos oxidantes.
4. Halógenos.

B. Orgánicos:

1. Alcoholes.
2. Fenol y compuestos fenólicos.

A. Inorgánicos.

1. Metales. Los más efectivos son el mercurio, plata, cobre y zinc. Actúan inactivando las proteínas celulares al combinarse con ellas.

2. **Acidos y álcalis actúan alterando la permeabilidad y coagulando las proteínas. En general los ácidos son más eficaces que los álcalis.**
3. **Compuestos inorgánicos oxidantes: actúan oxidando los componentes de la membrana y enzimas.**
4. **Halógenos. Los halógenos especialmente el cloro y el yodo son componentes de muchos antimicrobianos. Los halógenos son agentes fuertemente oxidantes por lo que son altamente reactivos y destructivos para los componentes vitales de las células microbianas.**

Cloro. La muerte de los microorganismos por acción del cloro se debe en parte a la combinación directa del cloro con las proteínas de las membranas celulares y las enzimas.

Yodo. El mecanismo mediante el cual el yodo ejerce su acción antimicrobiana es debido a su acción oxidante. Los vapores de yodo se utilizan a veces para desinfectar el aire.

B. Orgánicos.

1. **Alcoholes.** El alcohol metílico es ($\text{CH}_3 \text{OH}$), es menos bactericida que el alcohol etílico por contener dos carbonos ($\text{CH}_3 \text{CH}_2 \text{OH}$) y además es altamente tóxico. Los alcoholes actúan desnaturalizando las proteínas, disolviendo las capas lipídicas y como agentes deshidratantes.
2. **Fenol y compuestos fenólicos.** Una solución acuosa al cinco por ciento de fenol mata rápidamente a las células vegetativas de los microorganismos. Sin embargo las esporas son más resistentes al fenol. El fenol y compuestos fenólicos actúan alterando la permeabilidad de la membrana citoplásmica así como desnaturalizando proteínas.

4.1 Mecanismo de Acción de los Sanitizantes

Los productos desinfectantes se clasifican en función de sus mecanismos de acción en seis grupos:

1. Los que desnaturalizan proteínas.
2. Proceso de oxidorreducción.
3. Combinación de grupos ácidos con grupos básicos.
4. Por inactivación de enzimas.
5. Modificación de la permeabilidad de la membrana celular.
6. Interferencia con los grupos activos de las proteínas.

La diferencia de la capacidad desinfectante de los productos se basa en el mecanismo de acción, la concentración del producto y su potencial para destruir microorganismos se mide con el índice fenólico.

La evaluación de la actividad antimicrobiana de los sanitizantes se puede determinar por:

1. La técnica de dilución en tubo: se realizan diferentes diluciones de los sanitizantes por emplear. El mismo volumen de cada dilución se dispensa en tubos estériles. A cada tubo se le añade la misma cantidad de una suspensión del microorganismo utilizado como prueba. A determinados intervalos de tiempo se transfiere una alícuota de cada tubo a otro tubo que contenga medio de cultivo. Estos tubos inoculados se incuban a la temperatura óptima de crecimiento del microorganismo $35 \text{ grados centígrados} \pm 2 \text{ grados centígrados}$ durante 24 a 48 horas. Al cabo de este tiempo se examina el crecimiento del microorganismo mediante la aparición de turbidez en el tubo (crecimiento +) o ausencia de turbidez (crecimiento -). Aquellos tubos que presenten crecimiento negativo indican la dilución a la cual el sanitizante mata al microorganismo utilizado como prueba cuando este microorganismo es expuesto al agente químico durante ese período de tiempo.

2. Técnica de la placa de agar. Se inocula una placa que contenga medio de cultivo sólido con el microorganismo utilizado como prueba. El sanitizante por emplear se coloca en el centro de la placa, bien dentro de un cilindro o impregnado en un disco de papel. Al cabo de 24 a 48 horas se observan zonas de inhibición (crecimiento -) alrededor del sanitizante. Una modificación de esta técnica es la incorporación del sanitizante en el medio de cultivo antes de verterlo sobre la placa. Una vez solidificado se inocula con el microorganismo de prueba, se incuba y se examina el crecimiento microbiano.

3. Técnica del Coeficiente Fenólico. Es una técnica estandarizada que se utiliza para comparar el poder desinfectante de un sanitizante frente al fenol. Es una modificación de la técnica de dilución en tubo tal como se describe a continuación:

a) Se prepara una serie de tubos conteniendo cada uno 5 ml de diferentes diluciones del sanitizante.

b) A la vez se prepara una segunda serie de tubos que contengan diferentes diluciones de fenol.

c) Cada tubo de las dos series se inocula con 0.5 ml de un cultivo de 24 horas del microorganismo utilizado como prueba (cepas de *Salmonella typhi* o *Staphylococcus aureus*).

d) A los 5, 10 y 15 minutos se recoge una alícuota de cada tubo que se inocula en otro tubo que contenga medio de cultivo estéril.

e) Estos tubos inoculados se incuban durante 24 a 48 horas y se observa el crecimiento del microorganismo por la aparición de turbidez.

f) La mayor dilución del sanitizante que mate a los microorganismos en 10 minutos pero no los mate en cinco minutos se divide por la dilución mayor de fenol que de los mismos resultados. El número obtenido es el coeficiente fenólico de ese desinfectante. (10), (11).

4.2 Selección de Sanitizantes

Los Sanitizantes que se van a considerar en el presente trabajo son: Alcohol al 70 por ciento, Fenol al cinco por ciento, Cloruro de benzalconio al 2 por ciento, Cesco 255, Cesco 1000, Bacdin, Cidex al 0.05 por ciento.

Así como sus características, ventajas y desventajas que nos sirvan para evaluar un proceso farmacéutico. Como es bien sabido el uso de soluciones germicidas puede originar que los microorganismos presenten resistencia a la acción de los sanitizantes por tal motivo es la rotación de estos, mediante un programa de aplicación.

4.3 Propiedades de los Sanitizantes

1. El alcohol etílico al 70 por ciento es un potente bactericida y es debido a que a esta concentración penetra más en el protoplasma bacteriano. Es un líquido incoloro, claro, volátil y móvil.

Produce desnaturalización de las proteínas bacterianas y puede emplearse como desinfectante cutáneo.

En áreas farmacéuticas el alcohol etílico al 70 por ciento, por aspersion después de un proceso de limpieza se han obtenido muy buenos resultados. Es útil como desinfectante para los termómetros clínicos.

Mecanismo de acción, se acepta que su acción bactericida se debe a la precipitación, desnaturalización de las proteínas del protoplasma bacteriano. (10). (11).

2. Fenol al cinco por ciento, es un potente germicida actúan rápidamente pero a una concentración ligeramente debajo del umbral no tiene acción.

El fenol es el desinfectante empleado como estándar de comparación con los otros.

En solución acuosa al dos por ciento mata a *Salmonella typhi* en 10 segundos y es bactericida para los gérmenes comunes, pero es muy poco fungicida y no actúa bien contra los esporos bacterianos, a menos que se le emplee en concentraciones del cinco por ciento. Al 0.5 por ciento no posee acción bactericida pero sí bacteriostática para la mayoría de los microorganismos.

Mecanismo de acción.

Los fenoles por su alto coeficiente de partición penetran fácilmente a través de la membrana celular bacteriana y en altas concentraciones se combinan y coagulan las proteínas.

En concentraciones bajas su acción se debe a la inactivación de sistemas enzimáticos necesarios para el metabolismo bacteriano. (12). (10)

3. Cloruro de Benzalconio al 2 por ciento.



Descripción: Gel espeso o trozos gelatinosos blancos o blanco amarillento con olor ligeramente aromático. Su solución acuosa es ligeramente alcalina y cuando se agita produce espuma en abundancia.

Solubilidad: Muy soluble en agua y alcohol. La sustancia anhidra es muy soluble en benceno y poco soluble en éter dietílico.

Estos detergentes son potentes germicidas que actúan sobre bacterias gram positivas y gram negativas.

Su actividad microbicida ha sido evaluada mediante la determinación del coeficiente fenólico. En concentraciones bajas se comporta como bacteriostático, la presencia de materia orgánica y suero sanguíneo reduce algo su actividad.

Mecanismo de acción.

Los detergentes antisépticos actúan alterando la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias que pierden al exterior elementos necesarios para la vida como metabolitos y sistemas enzimáticos.

Este compuesto no se absorbe prácticamente por la piel, parcialmente en el tracto digestivo, y bien por las vías parenterales, pudiendo originar con dosis elevadas fenómenos tóxicos. (12)

4. CESCO 255.

Identificación de los componentes de riesgo:

Etilenglicol monobutil éter a una concentración aproximada de ocho por ciento.

Características: Aspecto líquido transparente, de color amarillento, olor agradable, su pH oscila de 9.5 ± 0.5 , muy soluble en agua. En diluciones mayores de 1:10, empieza a aparecer una ligera turbidez que no influye en el funcionamiento del producto. Es estable cercana a la temperatura de ebullición. Para la limpieza de áreas y pisos se recomienda diluir una parte de CESCO 255 en 10 partes de agua (poderoso limpiador, excelente eliminador de grasas, aceites, mugre superficial etc. ha sido formulado para remover todo tipo de suciedad dejando las áreas tratadas libres de gérmenes debido a su acción bacteriostática)

CESCO 255 contiene agentes humectantes, desengrasantes enérgicos, tensoactivos del tipo aniónico que influirán de forma determinante en la remoción de la suciedad. Actúa a nivel de membrana celular en la destrucción de bacterias, además de provocar un efecto de espuma, la cual impedirá la presencia de oxígeno, en la superficie indispensable para la supervivencia de microorganismos.

Aplicación. Se puede aplicar en cualquier superficie como metálica, plástica, piel, vidrio, cemento, pisos en general. Se recomienda su uso en la Industria Petrolera, Química, Farmacéutica, Alimentaria, etc.

Manejo: Por su composición, CESCO 255 no es un producto tóxico, deben tomarse las precauciones necesarias para su uso ya que se trata de un producto ligeramente alcalino. La dosificación arriba mencionada deberá servir de base para ajustar la cantidad adecuada en cada caso en particular, ya que su acción dependerá de las condiciones de su aplicación. (15).

5. CESCO 1000.

Familia química: Sales inorgánicas de cloro.

Identificación de los componentes de riesgo:

Hipoclorito de sodio a una concentración aproximada de 13 por ciento.

Hidróxido de sodio al dos por ciento.

Es un producto desinfectante formulado para actuar en solución como agente oxidante poderoso que actuará sobre las bacterias patógenas presentes en el agua.

Características: aspecto líquido claro, color amarillo claro, de olor característico, pH 13 ± 0.05 .

Aplicaciones: Se recomienda el uso de CESCO 1000 para el tratamiento del agua empleada en fabrica de alimentos, en la industria farmacéutica, en lavado de equipo y se puede aplicar en depósitos de agua tales como cisternas, tinacos, torres de enfriamiento, etc.

Se puede aplicar por aspersión o inmersión cuando se trata de partes de equipo. Para desinfección del agua bastará añadir el producto en la dosificación señalada, dejándolo actuar en un intervalo de 10 a 15 minutos, antes de ser utilizada.

Manejo: CESCO 1000 a las concentraciones que se emplea no es un producto tóxico, ni irritante. En su forma concentrada puede ocasionar irritación en la piel, ojos y vías respiratorias, por lo que debe evitarse la inhalación prolongada y en caso de contacto con los ojos o la piel lavar con suficiente agua. (15).

Tabla de Dosificación

DOSIFICACION / USO	DESINFECCION DE EQUIPO	DESINFECCION DE AGUA (PREVENTIVO)	DESINFECCION DE AGUA(CORRECTIVO)
PARA 1 LITRO.	1.24 ML (APROX. 10 gotas)	APROXIMADAMENTE 1 GOTA.	0.5 ML (APROX. 3 GOTAS)
PARA 10 LITROS.	12.4 ML	0.583 ML (APROX. 5 gotas).	5 ML (APROX. 2 - CUCHARADITAS)
PARA 20 LITROS	25 ML	1.17 ML (APROX. 10 gotas)	10 ML
PARA 100 LITROS	124 ML	5.83 ML. (APROX. - 2 CUCHARADITAS)	50 ML
PARA 1000 LITROS	1.24 LITROS	58.3 ML	500 ML

6. BACLIN. Formula Condensada: CH₂ - C₆H₅

Es un compuesto cuaternario de amonio modificado.

Es un excelente bactericida, fungicida, viricida y algicida, conservando sus propiedades físico-químicas y su capacidad bactericida hasta por dos años.

Propiedades Generales: el compuesto activo de la solución no es volátil y está sustancialmente desprovisto de olor e integrado en él BACLIN no transmite sabor ni aroma a los alimentos, bebidas y productos que entren en contacto con la solución.

Modo de acción: El BACLIN entra en contacto con los microorganismos causando la anulación de las cargas existentes a su alrededor, provocando:

- * Apertura incontrolada de los poros citoplasmáticos.**
- * Pérdida de elementos esenciales (compuestos nitrogenados y fosforilados).**
- * Ingreso de las cadenas de carbono del radical alquilo.**

Los efectos anteriores causan la destrucción de la membrana y del núcleo celular asegurando la total eliminación del microorganismo, sin posibilidad de crear resistencia al BACLIN.

CIDEX

Ingrediente activo: contiene glutaraldehído al dos por ciento.

Nitrito de sodio para evitar la corrosión.

Mezclar la solución con la sal para que este producto sea efectivo.

Solución desinfectante y esterilizante. Solución acuosa de dialdehído activo, acción rápida, no mancha ni oxida.

Instrucciones de uso:

Para una completa esterilización o desinfección de instrumental o equipo, limpiar completamente, lavar y secar antes de aplicar la solución de CIDEX.

Desinfección. Sumergir completamente el equipo durante un tiempo mínimo de 10 minutos.

Esterilización. Sumergir completamente el equipo por un período de 10 horas, para destruir esporas de bacterias resistentes tales como *Clostridium sporogenes* y *Bacillus subtilis*.

Para sanitizar las áreas de producción de laboratorio se usa una solución concentrada de un litro de solución de CIDEX en 20 litros de agua (solución al 0.05 por ciento).

Cuando se activa la solución queda de un color verde. No se use la solución después de 14 días de activada.

Instrucciones para activar:

Añada el contenido del frasco de sal activadora adjunto, a la solución de CIDEX agítese bien. La solución está lista para su uso. (15).

4.2 Resumen de las Características de los Sanitizantes

PROPIEDADES	BIOLUX	CUATROVEGAS DE ALBORNOS (COMAPA)	HALOCLORINADO (YODO - CLORES)
Actividad en presencia De materia orgánica	Alta efectividad en Presencia de materia orgánica	Inactivo	Baja efectividad.
pH	Neutro (7- 8). Amplio rango de acción (3-11)	Medios alcalinos sin rangos de tolerancia.	Medios neutros sin rangos de tolerancia
Coefficiente fenólico	Alto (1:60) (1:90) 80 veces más potente que el fenol comprobado por la F.D.A. Y E.P.A.	Bajo	Bajo
Dureza del agua	Actúa en concentraciones Superiores de 550 p.p.m De carbonato de calcio	No trabaja en presencia de aguas duras.	No trabaja en presencia de aguas duras.
Tensoactividad	Su estructura molecular afecta altamente la tensión superficial e interfacial.	Afecta moderadamente la tensión superficial y no la interfacial.	No son tensioactivos y aumentan la tensión superficial del agua
Toxicidad	Muy baja DL ₅₀ 3.675 mg /Kg No irritante, no emana vapores no quema, no alérgico	Alta toxicidad, emanan vapores irritables, emanan gases, alérgicos y quema.	Alta toxicidad. Emanan Vapores irritables. Emanan gases y quema.
Corrosión	No corrosivo.	Algunos son corrosivos.	Altamente corrosivos.
Estabilidad	Alta en solución.	En diluciones pierde su estabilidad.	Sufren oxidoreducciones en presencia de oxígeno Y rayos ultravioleta
Presentación	Solución.	Líquida.	Líquida.
Efecto residual	Por varias semanas.	Ninguno.	Ninguno.
Contaminación	No transmite olor ni color ni altera las propiedades de los elementos que entran en contacto.	Alteración de las propiedades organolépticas de los alimentos.	Altera propiedades organolépticas.
Desodorización	Alto poder desodorizante en menos de 30 segundos.	No desodorizante,	No desodorizante.

- FDA: Food and Drug Administration.
- EPA: Environmental Protection Agency.
- DL₅₀: Dosis Letal cincuenta.

Procedimiento para el Monitoreo Ambiental de las áreas de Producción.

Medios de cultivo utilizados: Agar de Soya Trypticaseína, Agar Dextrosa Papa o Agar de Sabouraud.

El contenido de humedad de los medios empleados para la formulación no debe ser mayor del 15 por ciento.

Los medios de cultivo se preparan a partir de las mezclas deshidratadas comerciales, respetando estrictamente las indicaciones del fabricante.

Determinar el pH del medio a 25 ± 2 grados centígrados. Y ajustar si es necesario con solución de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio según sea el caso. Esterilizar los medios de cultivo en la autoclave durante 15 minutos a 15 libras y 121 grados centígrados.

Una vez que el medio tiene una temperatura aproximada de 45 grados centígrados, se procede al vaciado de éste en las cajas Petri aproximadamente entre 20 y 25 mililitros, esperar que se solidifique el mismo a la temperatura ambiente.

Incubar el 20 por ciento de la preparación del medio de cultivo durante un periodo de 48 horas, para verificar la esterilidad del medio.

Procedimiento: Identificar las cajas con el medio de cultivo Agar de Soya Trypticaseína, Agar Dextrosa Papa o Agar Dextrosa Sabouraud, de acuerdo a los puntos numerados en los esquemas diseñados para cada área.

Al entrar a las áreas utilizar el uniforme adecuado para dicha exposición.

Exponer las cajas en los puntos indicados en los esquemas de producción por un periodo de 30 minutos.

Al término de la exposición, proceder a incubar las cajas a 35 grados centígrados durante 48 horas para la cuenta de mesofílicos aerobios y para la cuenta de hongos y levaduras a 25 grados centígrados de 5 a 7 días.

Una vez transcurrido el tiempo de incubación proceder a leer las cajas y reportar en los formatos indicados para cada área.

Observación: Para el ingreso a las áreas estériles se debe utilizar el uniforme (cofia, cubrebocas, escafaldra, overol, zapatones y goggles). Para las áreas limpias se debe utilizar cofia, cubrebocas y guantes.

5. Análisis y Discusión

En las áreas de producción de formas farmacéuticas existe la necesidad de asegurar que todos los pasos que involucra un proceso de producción se estén realizando de manera confiable, reproducible y segura, estas mismas características deben cumplirse en el proceso de validación.

El desarrollo de un protocolo de validación es una guía para establecer un programa de limpieza y sanitización para las áreas en las que se desarrolla la producción, el cual no represente un riesgo para el proceso, evitando así posibles fuentes de contaminación o degradación del producto.

El objetivo de la validación de limpieza es reducir la variabilidad en el ciclo de limpieza manual, midiendo y controlando todas las variables cuantitativas, estas variables incluyen la concentración del detergente, tiempo y temperatura agua - vapor.

Se recomienda para los equipos de manufactura de producto en proceso o terminado (ya sea estéril o no) los procedimientos posteriores a la limpieza y almacenamiento del equipo, debe ser secado perfectamente, antes de su almacenamiento para asegurar que no almacene agua capaz de propiciar crecimiento microbiano.

La capacitación del personal es un factor decisivo para que la limpieza y sanitización de las áreas se realice conforme a las Buenas Prácticas de manufactura.

Ya que en la fabricación de productos no estériles siempre se enfrenta a una variedad de microorganismos que en condiciones favorables de humedad, temperatura y nutrientes se multiplican y causan problemas por la adaptación que pueden presentar a un solo agente.

La rotación de sanitizantes es un paso muy importante para seleccionar un método que pueda efectivamente recobrar y eliminar a los microorganismos del equipo, ambiente y superficies que se están evaluando.

Por ello se propone un calendario con la mezcla de biocidas que han resultado eficientes en el proceso de sanitización en el área de producción de productos no estériles y que ha sido resultado de la experiencia obtenida en la industria farmacéutica.

El proceso ha sido validado y se han obtenido buenos resultados.

En el muestreo microbiológico que se realiza el método de elección es la utilización de hisopos en condiciones asépticas para la obtención de resultados más confiables.

La realización de un monitoreo ambiental del área vacía, con equipo y con personal nos va a indicar la efectividad de rotar los sanitizantes.

Calendario de Sanitizacion

LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	OBSERVACIONES
		CIDEX A-FENOL	CIDEX A-FENOL	CIDEX A-FENOL	
CESCO 255 A - BACLIN					
CLORURO DE BENZALCONIO A - FENOL					
CESCO 1000 A - BACLIN					
CIDEX A - FENOL					

6. Conclusiones.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM's) se enmarcan en el principio de que todos los productos deben ser fabricados de manera consistente y con la calidad apropiada para lo cual son destinados y por supuesto el Control Microbiológico de contaminantes es un aspecto relevante dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura.

La limpieza y sanitización en la Industria Farmacéutica, es una herramienta de trabajo para producir con calidad, lo cual implica las actividades conforme a procedimientos y especificaciones.

El desarrollo de un protocolo de validación es una guía para establecer un programa de limpieza y sanitización de las áreas farmacéuticas el cual ha sido efectivo y los resultados han establecido la efectividad del procedimiento, se debe establecer un programa de control microbiológico que nos asegure el cumplimiento de las prácticas bajo las cuales fueron validados los métodos.

La rotación de sanitizantes es un paso muy importante para seleccionar el método que pueda efectivamente recobrar y eliminar a los microorganismos del equipo, ambiente y superficies que están en evaluación.

También es muy importante que existan periódicamente reevaluaciones para darle continuidad a los programas de limpieza, generalmente pueden hacerse muestreos espaciados, los cuales deberán incluir, muestreos antes y después de la limpieza. Durante la rutina de monitoreo, el número de muestras y puntos se puede reducir dependiendo del análisis de tendencias que se obtenga.

7. Bibliografía.

1. Validación de Procesos CFR 211.200 (Mayo, 1996).
2. NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos en la Industria Químico Farmacéutica. Curso en el Instituto de Capacitación Químico Farmacéutico S.C.
3. Procedural Standars for certified testing of cleanrooms, National Enviroment Balancing Bureau, U.S.A. (1996).
4. Cole Graham, Pharmaceutical production facilities, Design and applications. Ed. Ellis Horwood. (1994).
5. FDA. Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, Julio 1998.
6. Potterman, Clean in place systems for nonsterile liquids and Semisolid cleaning cycle development - Cleaning Validation. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 20(2), 26-31 (1990).
7. Guías de Buenas Prácticas de Fabricación CIPAM
Primera Edición . México, D.F. (1999).
8. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para Cuartos Limpios CIPAM
México, D.F. 1988-1989.
9. Revista de la Asociación Farmacéutica Mexicana Informacéutico Volumen 8
No. 1. Marzo 2001. Control Microbiológico de Limpieza.
10. Cabello Romero Raúl Dr.
Microbiología y Parasitología Humana.
Segunda Edición. Editorial Médica Panamericana. (1999).
11. Mateos F. Pedro Dr.
Control de las Poblaciones Microbianas : Esterilización y Desinfección
Departamento de Microbiología y Génética. Facultad de Farmacia.
Universidad de Salamanca.
12. Litter Manuel
Compendio de Farmacología.
Segunda Edición. Editorial " El Ateneo". Buenos Aires.
Buenos Aires. (1978).

13. QFB. Ramos Zepeda . (1997).
Validación de un área controlada para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles.
Facultad de Química. UNAM.
14. QFB. Mendiola García Iliana.
Validación de Limpieza de equipos de manufactura de formas farmacéuticas no estériles en la Industria Farmacéutica. (1998). Facultad de Química.
15. Información proporcionada por el Proveedor.