



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE  
REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO PARENTERAL**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

**EDGAR LEOPOLDO PIMENTEL REZA**



MEXICO, D.F.

2007



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: PROF. GABRIEL RENE GUZMÁN MARTÍNEZ  
VOCAL: PROF. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS  
SECRETARIO: PROF. FRANCISCO GARCÍA OLIVARES  
1er SUPLENTE: PROF. ERNESTINA HERNÁNDEZ GARCÍA  
2do SUPLENTE: PROF. RAUL LUGO VILLEGAS

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA,  
EDIFICIO A, PLANTA BAJA, LABORATORIO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

ASESOR DEL TEMA:

PROF. MARÍA DEL SOCORRO ALPÍZAR RAMOS \_\_\_\_\_

SUSTENTANTE:

EDGAR LEOPOLDO PIMENTEL REZA \_\_\_\_\_

---

## *AGRADECIMIENTOS*

### *A Dios*

*Por darme la grandiosa oportunidad de vivir y llegar a este momento para compartirlo con la gente que más quiero*

### *A mis Padres*

*Por todo el apoyo que me han brindado desde el primer día de mi vida, por todo su cariño, paciencia y confianza que fueron pilares para alcanzar cada una mis metas.*

*Irma y  
Leopoldo*

### *A mis hermanos*

*Porque de cada uno he aprendido una lección en la vida y porque he encontrado en ustedes cariño, comprensión y compañía.*

*Edith e Israel*

### *A Laura*

*Gracias por todo el apoyo brindado incondicionalmente, por compartir conmigo buenos y malos momentos y sobretodo por tu paciencia y amor. Eres lo más importante para mí.  
Te Amo.*

---

## *AGRADECIMIENTOS*

*A la UNAM*

*Por la excelente formación académica, cultural y deportiva que en ella se imparte.*

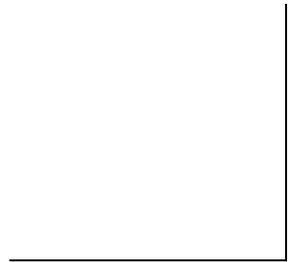
*A la Profesora Ma. del Socorro Alpizar*

*Por ser un ejemplo a seguir y por dedicarme su valioso tiempo y enseñanza para la elaboración de este trabajo.*

*A los miembros del jurado*

*Por sus valiosos comentarios hechos para la mejora de este trabajo.*

# ÍNDICE



ÍNDICE GENERAL	Página
Capítulo	
Índice de tablas	i
I Objetivos	1
II Introducción	2
III Antecedentes de Validación (Aspectos generales)	6
3.1 Concepto de Validación	6
3.2 Tipos de Validación	7
3.2.1 Validación prospectiva	8
3.2.2 Validación retrospectiva	10
3.2.3 Validación concurrente	12
IV Reactivos de diagnóstico	19
V Validación del proceso de llenado aséptico	25
5.1 Monitoreo ambiental	27
5.1.1 Monitoreo microbiológico y evaluación del aire	28
5.2 Muestreo por impacto en agar cortado	30
5.3 Muestreador centrífugo	30
5.4 Burbujeo de líquido	31
5.5 Filtración de membrana	31
5.6 Cascada o impactador de tamiz	32

Capítulo	Página
5.7 Monitoreo microbiológico y evaluación de superficies	32
5.8 El “peor caso”	34
5.9 Métodos de prueba del proceso simulado	35
5.9.1 Operaciones de llenado	36
5.9.2 Avances en la tecnología del proceso aséptico	37
5.10 Documentación	38
5.10.1 Definición del proceso	39
5.10.2 Preparación del protocolo	39
5.10.3 Ejecución del protocolo	40
VI Conclusiones	43
VII Bibliografía	44
VIII Apéndice	46

## ÍNDICE DE TABLAS

Página

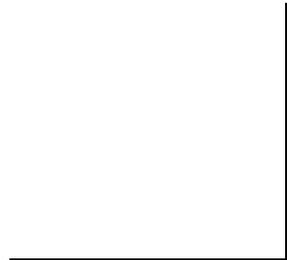
1.- Plan Maestro de Validación

10

2.- Parámetros considerados durante la validación concurrente

14

# OBJETIVOS



# I

## OBJETIVO GENERAL

Proporcionar una visión integral a cerca de lo que son los medios de contraste utilizados para estudios radiológicos y en especial la fabricación de los mismos.

## OBJRTIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Proponer una guía detallada de la validación del proceso de dosificado aséptico de reactivos de diagnóstico.
- 2.- Presentar ejemplos de áreas, equipos y materiales que pueden ser usados para la validación del proceso de llenado aséptico.
- 3.- Definir un sistema característico de las operaciones necesarias para llevar a cabo la validación del llenado aséptico.

# INTRODUCCIÓN



## II

Actualmente los medios de contraste son ampliamente utilizados, los encontramos en una gran variedad de presentaciones: inyectables, polvos, suspensiones y pastas, sin embargo no es común encontrar información acerca de la manufactura de los mismos y el Control de Calidad a los que son sometidos. En este trabajo encontraremos las similitudes que existen principalmente con las soluciones inyectables.

Uno de las etapas más importantes en la manufactura de soluciones inyectables es la esterilización terminal por calor; aunque asegura niveles aceptables de esterilidad de los productos envasados en sus respectivos contenedores, el proceso puede degradar los principios activos o los excipientes usados en la manufactura, así mismo, los contenedores pueden degradarse durante su periodo de vida por la acción de los activos y por lo tanto desprender partículas no deseadas hacia la solución.

Para aquellos sistemas que deben ser estériles y que no pueden ser sometidos a una esterilización terminal una alternativa en su procesamiento es el dosificado aséptico. Un proceso aséptico requiere de la pre-esterilización de todos los componentes que forman parte de un producto y sus contenedores. Entonces todos los componentes son mezclados en un ambiente controlado para crear un producto final el cual es sellado dentro de su contenedor mediante un sistema de cierre. Este proceso es conocido como llenado aséptico o dosificado aséptico.<sup>13</sup>

El proceso de llenado aséptico es una de las operaciones más precisas dentro de la industria farmacéutica y requiere de la validación para asegurar la calidad del producto lote tras lote. Para hacer uso de un producto final es de suma importancia cuidar todos los requerimientos de manera estricta, todos los esfuerzos serán conducidos hacia un sistema que asegure un proceso aséptico, cuyo rendimiento sea reproducible mediante los estándares especificados durante la validación de productos estériles.

Durante el proceso de validación de un sistema de llenado aséptico deben conocerse las características de cada producto ya que los materiales pueden ser variables y las pruebas que se utilizan en un producto podrían no aplicar en otro, sin embargo siempre se necesitan considerar las siguientes etapas del proceso para asegurar la esterilidad del producto:<sup>13</sup>

- Integridad del cierre o sellado de los contenedores.
- Esterilización del contenedor.
- Esterilización de principios activos y excipientes.
- Esterilización de los equipos que estarán en contacto con el producto y los contenedores.
- Llenado aséptico. (traslado de solución hacia los equipos y su posterior dosificado).
- Sellado aséptico.

El nivel de aseguramiento de la esterilidad esperado esta en función de cada una de las etapas del proceso involucradas en la manufactura del producto.

El nivel final de esterilidad alcanzado para el producto no puede ser más grande que la probabilidad mínima de esterilidad que proporciona cada etapa del proceso. Esto es; que en caso de utilizar un equipo en cierta etapa del proceso que tiene varios años de funcionamiento y su vida útil se acerca al final o la ha sobrepasado,

es probable que en esta etapa del proceso el equipo sufra un desperfecto, desprenda partículas, tenga acumulados microorganismos no removidos durante su limpieza, etc. y el producto al pasar por él se quede estancado o arrastre las partículas contenidas en él, por lo tanto no se asegura al 100 % la esterilidad del producto en esta etapa.

Otra actividad que debe llevarse a cabo durante las operaciones del llenado aséptico y que resulta ser de gran importancia es la validación de las condiciones ambientales que sirven para dar soporte a todo el proceso. Las condiciones ambientales están en función de las características que se mencionan a continuación:<sup>2,13</sup>

- Diseño de áreas.
- Presión diferencial de áreas.
- Frecuencia en el cambio de aire por hora.
- Niveles de humedad y temperatura.
- Eficiencia de los filtros HEPA.
- Personal involucrado en los procesos.
- Diseño de servicios y parámetros de operación.

Las áreas donde se llevan a cabo las operaciones de preparación y llenados asépticos deben ser ISO 5 y los cuartos o exclusas adyacentes cumplirán con clase ISO 6 mientras que las condiciones de presión diferencial entre cuartos será  $\geq 15$  Pa. En el caso de la temperatura y humedad relativa del cuarto deben ser 18 – 25 °C y 30 – 65% HR respectivamente.<sup>1,4</sup>

La eficiencia de los filtros HEPA (filtro de alta eficiencia para retención de partículas en el aire) debe ser al menos de 99.97% en retención de partículas de 0.3  $\mu\text{m}$ .<sup>2</sup>

El personal que participe en el llenado será entrenado para minimizar la variación del sistema, es decir, que el personal conozca los requisitos indispensables para el ingreso a una área aséptica.<sup>14</sup>

Finalmente el llenado también provee una manera para evaluar cambios realizados en las operaciones del llenado aséptico las cuales podrían afectar la esterilidad del producto final.

Puede ser usado para identificar potenciales puntos débiles en las operaciones del proceso de llenado aséptico que puedan contribuir a la contaminación microbiana del producto.<sup>12</sup>

Dentro de los propósitos de la validación del llenado aséptico también están:

- Demostrar la capacidad de un proceso aséptico para producir productos estériles.
- Calificar o certificar personal involucrado en los procesos asépticos.
- Cumplir con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación.

# ANTECEDENTES DE VALIDACIÓN



# III

## ASPECTOS GENERALES

### 3.1 Concepto de Validación.

El principal objetivo de cualquier trabajo en una planta farmacéutica, ya sea en el área de producción o en el área de control de calidad es fabricar productos de manera consistente cumpliendo con atributos de calidad al menor costo posible.

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica define a la Validación como:

“La validación es el proceso mediante el cual se establece la evidencia documentada para proveer un alto grado de cumplimiento de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumple con atributos de calidad y especificaciones predeterminadas”.<sup>3</sup>

En México, la Secretaría de Salud define el concepto de la Validación como:

“Es la evidencia documentada que muestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas”.<sup>1</sup>

La Validación es un esfuerzo de todo un equipo. Involucra personal de varias áreas de una Planta Farmacéutica para desarrollar un proceso. En resumen se considera que existen tres razones por las cuales la industria farmacéutica desarrolla procesos que sean consistentes.<sup>6</sup>

- a) Aseguramiento de la calidad.- La validación implica que un proceso sea conocido, es decir, que tenga un estado de control y que los productos fabricados sean confiables. Frecuentemente la validación de un proceso conduce a mejorar la calidad de un proceso y en consecuencia del producto terminado.
  
- b) Reducción de costos.- La experiencia y el sentido común indican que un proceso validado es más eficiente que un proceso que no ha sido validado ya que reduce el re-procesamiento, reduce los defectos y el desperdicio. La validación es fundamentalmente un buen negocio.
  
- c) Requerimiento regulatorio.- La validación es considerada como una parte integral de las buenas prácticas de fabricación en muchos países; en consecuencia, los requerimientos de validación son necesarios para que una compañía farmacéutica pueda obtener las aprobaciones de los gobiernos para introducir sus productos.

### 3.2 Tipos de Validación.<sup>8</sup>

La Validación se clasifica en:

- 3.2.1 Validación prospectiva.
- 3.2.2 Validación retrospectiva.
- 3.2.3 Validación concurrente.

### 3.2.1 Validación prospectiva.<sup>8</sup>

En el proceso de Validación prospectiva, un plan llamado “*protocolo de validación*” es ejecutado antes de que el proceso sea puesto en uso comercial. Muchas de las validaciones requieren cierto grado de experimentación prospectiva para generar datos de soporte.

Este particular tipo de validación de proceso es normalmente aplicado para introducción de nuevos productos y sus respectivos procesos de manufactura.

- a) Las instalaciones y equipos en los cuales el proceso de validación será desarrollado deben cumplir con los requerimientos de la norma NOM-059-SSA-1-2006.
- b) Los operadores y supervisores quienes “correrán” los lotes de validación deben tener un conocimiento claro del proceso y sus requerimientos
- c) El diseño, selección y optimización de la fórmula tiene que ser completado.
- d) Los ensayos de calificación empleando lotes piloto de laboratorio deben ser completados, en los cuales las etapas críticas el proceso y las variables del mismo han sido identificadas además de proporcionar de manera provisional los límites de control para cada prueba (criterios de aceptación).
- e) La información técnica detallada del producto y del proceso de manufactura deben ser proporcionadas incluyendo la evidencia documentada de la estabilidad del producto.

- f) Finalmente, al menos un ensayo de calificación de un lote piloto de producción debe ser realizado.

Las etapas y secuencias de eventos requeridos para llevar a cabo el proceso de validación son mostradas en la tabla 1. El objetivo de la validación prospectiva es proveer o demostrar que el proceso funcionará de acuerdo al proceso diseñado.

En la práctica, usualmente dos o tres lotes piloto de producción son utilizados para propósitos de validación. La estrategia elegida para el proceso de validación debe ser simple. Se pueden considerar los siguientes factores:

- a) El uso de diferentes lotes de componentes debe ser incluido (por ejemplo, el uso de excipientes de diferentes lotes ya que puede variar en mayor o menor medida la concentración, cuidando de que cumplan con un intervalo de aceptación).
- b) Los lotes deben ser evaluados en forma sucesiva y en diferentes días (la condición más desfavorable es apropiada).
- c) Los lotes piloto deben ser manufacturados en equipos e instalaciones diseñadas para una eventual producción comercial.
- d) Las variables críticas del proceso deben ser establecidas dentro de los propios rangos de operación y no deben exceder los límites máximos y mínimos de control durante la operación del proceso.
- e) Las fallas para cumplir los requerimientos del protocolo de validación con respecto a los límites de control deben ser sujetas a recalificación seguido de un análisis de resultados y una revisión formal del equipo de trabajo.

**Tabla 1.** Plan Maestro de Validación

Objetivo	Proveer o demostrar que el proceso se desarrolló consistentemente
Tipo de validación	Prospectiva, retrospectiva, concurrente
Tipo de proceso	Químico, farmacéutico, limpieza
Definición del proceso	Diagrama de flujo, equipo/componentes, producto terminado
Definición de las respuestas del proceso	Potencia, rendimiento, parámetros físicos
Definición de los métodos de prueba	Métodos, instrumentación, calibración, trazabilidad, precisión, exactitud
Análisis del proceso	Módulos críticos y variables definidas por el diseño de la capacidad del proceso y programa de pruebas
Límites de control de variables críticas	Definidas por el diseño de la capacidad del proceso y el programa de pruebas
Preparación del protocolo de validación	Instalaciones, equipo, proceso, número de ensayos de validación, frecuencia de muestreo, tamaño, tipo, pruebas a desarrollar, métodos usados, criterios de aceptación
Organización para la validación	Responsabilidad y autoridad
Planeación de los ensayos de validación	Calendario, disponibilidad de materiales y dispensado
Ejecución de los ensayos de validación	Supervisión, administración, documentación
Conclusión de la validación	Resume de resultados, análisis y conclusiones
Reporte final y recomendaciones	Validación del proceso, ensayos futuros, diseño de más procesos y pruebas

### 3.2.2 Validación retrospectiva.<sup>8</sup>

La opción de la validación retrospectiva es elegida para fabricar productos en los cuales su proceso de manufactura a través de los años es considerado estable; por otra parte se toma en consideración el aspecto económico y las limitaciones de recursos con que cuenta la compañía farmacéutica ya que una validación prospectiva en ese caso no puede llevarse a cabo debido al costo que implica el proceso.

Antes de decidirse por la validación retrospectiva, los datos históricos de las pruebas realizadas a los lotes de producción son sujetos a un análisis estadístico, el equipo, instalaciones y subsistemas usados en conjunto con los procesos de manufactura deben ser calificados de acuerdo a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Ya sea utilizando la ayuda de un software de computadora o de forma manual, la validación retrospectiva involucra lo siguiente:

- a) Colectar datos de los expedientes de los lotes seleccionados incluyendo los resultados de los ensayos al producto terminado y los registrados durante el proceso (control en proceso).
- b) Organizar estos resultados en secuencia cronológica de acuerdo a los lotes producidos utilizando un formato de hoja de cálculo.
- c) Analizar los resultados de al menos 20 – 30 lotes producidos para el análisis. Sí el número de lotes es menor de 20 entonces incluir todos los lotes producidos y obtener el número requerido de análisis.
- d) No tomar en cuenta los resultados de pruebas de etapas no críticas del proceso.
- e) Someta los datos a un análisis estadístico.
- f) Concluya a cerca del estado de control del proceso de manufactura basándose en el análisis de los datos.
- g) Elabore un reporte de sus hallazgos.

Una o más de las siguientes variables medidas, las cuales han sido determinadas como críticas para el proceso de manufactura, son generalmente seleccionadas para el análisis estadístico.

- a) Valor de pH
- b) Densidad
- c) Color o claridez
- d) Tamaño de partícula promedio.

Los métodos estadísticos que pueden ser empleados para analizar los datos recolectados del proceso de manufactura son:

- a) Análisis de varianza (ANOVA y técnicas relacionadas).
- b) Análisis de regresión.
- c) Gráficos de control (promedios y rangos)

Los gráficos de control es probablemente la técnica estadística más usada para analizar los datos de proceso retrospectivo y concurrente. Los gráficos de control forman las bases del control de proceso estadístico moderno.

### 3.2.3 Validación concurrente.<sup>8</sup>

El monitoreo en proceso de etapas críticas y las pruebas de producto terminado de la producción que se realizan por rutina puede proporcionar evidencia documentada para demostrar que el proceso de manufactura cumple con las especificaciones previamente determinadas. La documentación referente a la validación puede estar provista de los parámetros de pruebas y de fuentes de datos revelados en una validación retrospectiva.

Durante este tipo de validación generalmente se manufacturan lotes comerciales, es decir, que el producto final será para la venta y cada etapa del proceso debe ser inspeccionada cuidadosamente para evitar problemas que puedan afectar potencialmente la calidad del producto. También suele aplicarse este tipo de validación cuando existen cambios menores en cualquier etapa del proceso y que de acuerdo a la historia del mismo no representa un riesgo mayor al producto manufacturado.

Algunos cambios por los cuales se considera esta validación es cuando se decide colocar un tanque de fabricación o almacenamiento de las mismas características al empleado actualmente. Cuando se cambia un tanque de fabricación o almacenamiento de mayor capacidad pero de las mismas características al empleado actualmente. Cuando se cambian piezas de alguno de los equipos involucrados en el proceso y que tienen contacto directo con el producto. Cuando existen cambio de filtros de solución y son diferentes a los empleados actualmente.

En realidad existe una gran variedad de cambios que pueden realizarse a los procesos, algunos son necesarios y otros sirven para hacerlos más eficientes; sin embargo es muy importante establecer una justificación (racional) documentada para llevar a cabo la validación concurrente considerando que los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen con sus especificaciones.

Algunos de los parámetros de pruebas y la fuente de datos para obtener dicho parámetro se resume en la tabla 2.

**Tabla 2.** Parámetros considerado durante la validación concurrente

Parámetro de prueba	Fuente de datos
Potencia (promedio)	Análisis de producto terminado
Uniformidad de contenido	Análisis de producto terminado
Tiempo de disolución	Análisis de producto terminado
Variación de peso	Análisis de producto terminado
Uniformidad de mezclado	Análisis en proceso
Tamaño de granulo o partícula	Análisis en proceso
Variación de peso	Análisis en proceso
Dureza de tabletas	Análisis en proceso
Valor de pH	Análisis en proceso
Color y claridad	Análisis en proceso
Viscosidad o densidad	Análisis en proceso

Revalidación.<sup>5</sup>

Las condiciones para las cuales se requiere un estudio de revalidación son:

1. Cambios en componentes críticos (usualmente referidas como materias primas funcionales incluyendo el fármaco)
2. Cambios o reemplazos en piezas críticas de equipos.
3. Cambios en instalaciones de la planta
4. Incremento o disminución significativa en el tamaño de lote.
5. Secuencia de lotes que fallan para cumplir especificaciones de producto y/o proceso. Cuando varios lotes fabricados de manera rutinaria no cumplen con los atributos de calidad establecidos se debe realizar una investigación y conforme a los hallazgos obtenidos se decide si es necesario una revalidación.

En algunas situaciones durante el desarrollo de re-validaciones puede requerirse un conocimiento previo específico.

Las guías de proceso de validación refieren a un sistema de aseguramiento de calidad que requiere revalidación si existen cambios en el empaque (asumiendo que sea el empaque primario), formulación, equipo o proceso el cual puede impactar sobre la efectividad o características de calidad del producto.

El personal que realiza la validación debe cuidar de no tomar un camino erróneo para establecer una pobre evidencia del proceso de validación, si el fabricante proporciona evidencia de que su producto o proceso esta bajo control estadístico y cumple con buenas practicas de fabricación, debe tener poco problema para establecer evidencia documentada del proceso de validación a través del uso de una técnica prospectiva, concurrente o retrospectiva. Los cambios en los procedimientos y metodologías son usados para establecer la evidencia del proceso de validación.

Las Buenas Prácticas de Fabricación actuales hacen gran énfasis en la documentación. Los auditores usan la documentación y los procedimientos escritos como una herramienta principal para sus inspecciones. La documentación requiere ser vista como una oportunidad para acumular, de manera organizada, el conocimiento a cerca de un sistema en particular.

Un programa de calificación es un buen ejemplo de una herramienta de documentación. El programa de calificación consiste de lo siguiente:

- a) Precalificación (Calificación de diseño DQ).
- b) Calificación de Instalación (IQ).
- c) Calificación de Operación (OQ).
- d) Calificación de la ejecución o desempeño (PQ).

**Precalificación.<sup>5</sup>**

La precalificación ó calificación de diseño en un programa de calificación es considerada antes que otra cosa. El programa de precalificación permite a varias disciplinas evaluar y seleccionar un equipo o sistema basado en requerimientos predeterminados. Esos requerimientos involucran finanzas, producto terminado, producción, consideraciones regulatorias, por mencionar algunas.

La información requerida en esta fase del proyecto es un soporte vital que eventualmente formará parte del archivo de validación, también contendrá la información histórica del proyecto. Los protocolos necesitan ser elaborados durante esta etapa. La documentación de precalificación es finalizada con un reporte que servirá para la instalación del equipo y su operación además de proporcionar una base de la documentación que se generará posteriormente.

**Calificación de Instalación.<sup>5</sup>**

La calificación de instalación (IQ) es un proceso documentado en el cual los componentes físicos de un sistema que pueden afectar los atributos o características de calidad de un producto procesado, es calificado y verificado para que sea instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño.

El proceso de instalación de un equipo se denomina calificación de equipo. Esta calificación involucra los esfuerzos coordinados de los vendedores (fabricante del equipo), el área de operaciones (usuario) y otras áreas que proporcionarán información como orden de compra mantenimiento, etc.

El grupo de Ingeniería de la Planta generalmente es responsable de proveer un ambiente de trabajo adecuado tal como características de construcción y acabados, espacio para la operación del equipo, accesorios del equipo, entre otros.

El equipo de mantenimiento será responsable del mantenimiento del equipo, algunas de las actividades que realizará son programas de mantenimiento, programas de lubricación de piezas, dibujos, manuales, partes intercambiables y partes de repuesto.

Estas son dos de las áreas mayormente involucradas, sin embargo, puede abarcar muchas más dependiendo de la naturaleza del o los equipos a ser instalados, recordando que el protocolo de instalación IQ deberá ser aprobado para su ejecución por un equipo completo que involucra distintas áreas de la Compañía.

### **Calificación de Operación.<sup>5</sup>**

Como complemento a la instalación de un equipo, debe realizarse una calificación de operación (OQ). Una vez más, esta calificación involucra los esfuerzos coordinados del fabricante del equipo, el área de operaciones, entre otras.

La calificación de operación es un proceso de prueba que evalúa el arranque del equipo o sistema. Los controles son ajustados durante esta etapa de la prueba y el desarrollo de ensayos son ejecutados para verificar que el sistema opera de acuerdo con las especificaciones de diseño. La calificación de operación es desarrollada para determinar los parámetros de operación que asegurarán que el producto procesado posee los atributos de calidad y cumplirá con especificaciones establecidas.

Al igual que el protocolo de calificación de instalación (IQ) cada una de las prueba será descrita en un documento denominado Protocolo de Calificación de Operación (OQ), el cual será firmado para su ejecución por personal de diferentes áreas de la Compañía.

### **Calificación de la ejecución o desempeño.<sup>5</sup>**

La calificación de proceso (PQ) es desarrollada cuando un proceso por ejemplo, en áreas estériles involucra equipo o equipos que requieren ser retados para que cumplan con un valor de letalidad, reducción de partículas, reducción de biocarga, etc.

Los departamentos de Aseguramiento de Calidad y de Servicios Técnicos tienen un papel importante a través de este proceso. En esta etapa se tomarán decisiones considerando una pequeña cantidad de datos provenientes de la calificación de instalación, de la calificación de operación y finalmente de las pruebas realizadas durante la calificación de proceso.

Las decisiones tomadas en esta etapa no terminan, porque el siguiente programa de evaluación o el programa de validación continuarán para seguir verificando las características del producto.

REACTIVOS DE  
DIAGNÓSTICO



## IV

También conocido como medios de contraste, se definen como toda sustancia que, incorporada al organismo por distintas vías de administración, produce la opacificación del órgano que se desea estudiar mediante imagenología.<sup>9</sup>

Los medios de contraste endovenosos utilizados en técnicas diagnósticas con rayos X se denominan yodados, debido a que en su composición química contienen yodo responsable de la opacificación del órgano en la obtención de la imagen y se clasifican en dos grandes grupos:

1. Medios de contraste Iónicos.
2. Medios de contraste No Iónicos.

Después de más de 100 años del descubrimiento de los rayos X (Rx) por Roentgen es necesario hacer un breve repaso de los medios de contraste radiológicos que se utilizan actualmente, a partir de este repaso se pueden tomar decisiones en cuanto al tipo de contraste a emplear, de acuerdo al objetivo u órgano que se pretende estudiar.

Después de su descubrimiento en diciembre en 1895 rápidamente se difundió la noticia y como los equipos para producir este nuevo tipo de rayos eran rudimentarios, fáciles de transportar, relativamente fáciles de construir y además baratos, para 1896 se practicaban radiografías en muchas partes del mundo, incluyendo México. Uno de los mayores inconvenientes, en sus inicios, era que al tomar las radiografías se empleaban tiempos de exposición muy largos, (de varios minutos), y eso representaba una desventaja principalmente en niños debido a la inquietud natural de ellos.<sup>10</sup>

Ya desde la notificación inicial acerca de los rayos X se mencionaba que existían sustancias radiopacas, lo que se hacía evidente en las primeras fotografías practicadas en las que se veían los huesos con mayor densidad que los tejidos blandos, pero aún más densos eran los anillos metálicos. Es indudable que eso despertó la inquietud de varios médicos por utilizar algún tipo de contraste para estructuras profundas y lo primero que lograron opacificar fueron las arterias. Haschell y Lidenthal inyectaron en febrero de 1899 un compuesto radiopaco en una mano amputada logrando una estupenda arteriografía.<sup>10</sup>

Paralelamente, en Sheffield Inglaterra, Addison tomó fotografías de los vasos sanguíneos de una mano humana y de un riñón. Esto marcó el inicio de la búsqueda de sustancias que sirvieran para opacificar en forma adecuada las estructuras anatómicas, que tuvieran una baja toxicidad y que fueran bien toleradas.

El camino fue largo, y en la experimentación se emplearon gran cantidad de compuestos, inicialmente inorgánicos de formulas sencillas y de aplicación directa, y después orgánicos de elaboración más compleja y que para lograr su objetivo debían seguir caminos metabólicos complejos. Así en 1924, los doctores Gram y Cole lograron opacificar la vesícula biliar. Varios años después, en 1929, en Munich, los doctores Von Lichtemberg y Swick comunicaron el descubrimiento de una sustancia que reunía los requisitos para ser empleada en urografías y en consecuencia, a nivel vascular. A pesar del recelo inicial empezaron a utilizarse cada vez con mayor frecuencia y posteriormente también en pediatría.<sup>7</sup>

Los medios de contraste de aplicación intravascular son sustancias hidrosolubles que se utilizan por vía sistémica para practicar urografías excretoras, todo tipo de estudios vasculares (angiografías, flebografías) reforzamiento en tomografía computada y estudios mielográficos; también se utilizan aplicándolos directamente como ocurre en las cistouretrografías, las pielografías, las fistulografías o, en ocasiones en el tubo digestivo.<sup>7</sup>

En general, el mismo tipo de agentes que se utilizan en adultos se emplean en la edad pediátrica. Todas estas sustancias contienen un metal, el yodo (I), que es el que les confiere la característica de opacidad a los rayos X.

En la actualidad existen dos grupos de medios de contraste con diferentes características fisicoquímicas, uno de ellos, es de uso más generalizado, esta representado por los medios de contraste de alta omolaridad y son compuestos que tienen las siguientes características.

Tres átomos de yodo por molécula, pero al entrar en solución se separan en dos moléculas: Una, el anión que contiene el yodo, y otra, el catión o molécula transportadora (responsable en gran parte de los efectos colaterales), de tal manera que al sufrir esa disociación (ionización) la proporción de yodo se reduce a 1.5 átomos por molécula y por este motivo se les conoce también como medios de contraste iónicos. Los compuestos resultantes son marcadamente hipertónicos, la osmolaridad es de cinco a nueve veces mayor que la del plasma, con un rango de unos 2000 mili Osmol/L.<sup>7</sup>

A pesar de que los medios de contraste se consideran dentro del grupo de sustancias menos tóxicas por unidad de peso pueden llegar a desencadenar reacciones adversas que de acuerdo a diferentes reportes varían entre 1.6 a un 14 % para todas las edades, sin incluir la náusea y el vómito que llegan a presentar hasta un 20%. Por su severidad las reacciones pueden ser de tipo leve, intermedias y severas.<sup>11</sup>

Las reacciones mayores y que amenazan la vida ocurren 1 en 2000 y la mortalidad reportada entre 1 en 6678 a 1 por 20000. En edades pediátricas se dice que la incidencia de las reacciones es menor, sin embargo, las cifras informadas varían entre 1 a 12.4 % y predominan en mayores de 10 años. Se ha visto que los efectos colaterales de los medios de contraste son mayores en

pacientes con antecedentes de alergia o de intolerancia previa a los medios de contraste y puede ser una o dos veces más frecuentes que en pacientes no alérgicos. El mayor número de reacciones se presentan durante la inyección (50%) o dentro de los primeros cinco minutos que le siguen (25%).<sup>7</sup>

El otro grupo de medios de contraste son los llamados medios de contraste de baja osmolaridad (no iónicos); aparecieron en la década de los 70's y su uso se generalizó en los 80's. Estos son compuestos que aportan tres átomos de yodo por molécula y en ocasiones más, lo que representa el doble de los otros medios. Son de fórmulas complejas y tienen como característica una baja osmolaridad, la que es semejante a la del plasma o poca más alta (entre 400 y 700 mili Osmol/L). Es importante mencionar que al aumentar el yodo es mayor la osmolaridad, aunque también hay una mayor opacifcación.<sup>7</sup>

De gran importancia es el hecho de que este tipo de medios de contraste son muy bien tolerados, su aplicación no causa molestias, genera en pocos casos náusea y vómito, hay menor número de reacciones severas.<sup>11</sup>

Las reacciones de intolerancia en la población generalmente disminuyen sensiblemente. Se reportan de 2.1 a 5% y la mortalidad estimada es de aproximadamente 1 por cada 250,000, cifras que indican un alto índice de seguridad y las coloca en situación muy ventajosa en comparación con los ya mencionados medios de contraste iónicos; son ideales para ser empleados en prematuro neonatos, niños seriamente enfermo y a cualquier edad. Tienen el inconveniente de que todavía son muy caros; hay que recordar que en una urografía se utilizan cantidades que van de los 4 – 5 mL/kg hasta los 20 mL/kg. Es así que los grandes beneficios que aportan los medios de contraste no iónicos son opacados por su costo y es difícil su empleo rutinario, a pesar de que deberían utilizarse en todos los pacientes sujetos a estudios.<sup>7</sup>

En la actualidad su uso se limita a ciertos casos que se podrían resumir en los siguientes:<sup>7</sup>

- Pacientes con historia alérgica.
- Falla cardíaca.
- Reacción previa a cualquier medio de contraste.
- Pobre función renal
- Diabetes mellitus.
- Estudios de angiocardiografía.
- Edades menores de un año.
- Prematuros y niños seriamente enfermos.

Es conveniente hacer mención del uso de los medios de contraste hidrosolubles en el aparato digestivo, así como del bario.

Cuando es necesario practicar estudios de contraste del tubo digestivo, cualquiera que sea el monto, se sugiere realizar una placa simple del abdomen preliminar; el aire contenido en el estómago e intestino es un contraste efectivo y extremadamente seguro que permite decidir la conducta a seguir. Cuando se sospecha de una fístula traqueo-esofágica o una obstrucción intestinal alta o bien en presencia de vómito, esta contraindicado el empleo de los medios de contraste no iónicos, ya que en caso de que exista paso de esta sustancia al árbol respiratorio, por su extrema toxicidad puede causar edema pulmonar; por esto se sugiere el empleo de bario que son bien tolerados por la mucosa respiratoria. Ante la sospecha o evidencia de una perforación intestinal, esta contraindicado el uso de bario ya que la presencia de éste ocasiona una mayor mortalidad por lo que en tal caso se sugiere el uso de medios de contraste iónicos.<sup>7</sup>

Existen cuatro vías de administración de medios de contraste:

- Inyección intravenosa
- Administración oral
- Administración rectal
- Inhalación (este es un procedimiento relativamente poco común en la cual se inhala gas xenón para obtener una imagen de pulmón o cerebro. Esta técnica solo esta disponible en algunos lugares alrededor del mundo y es utilizada solo en casos aislados)

A modo de ejemplo, en el caso de los medios de contraste iónico se puede mencionar como principio activo el iotalamato y sales monoméricas de ácido benzoico tri-iodado; mientras que en el caso de medios de contraste no iónicos esta el ioversol, iohexol o el iopamidol.

# VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASEPTICO



# V

El llenado aséptico implica una serie de condiciones y características de los equipos, sistemas y ambiente para llevar a cabo las operaciones necesarias que conducen a entregar un producto estéril de calidad.

La validación de los procesos de llenado aséptico se realiza simulando éste proceso, significa que se sustituye el producto (solución) y se utiliza un medio de cultivo previamente seleccionado (depende de las características del producto) con el cual se realizarán exactamente las mismas operaciones que se harían con el producto.

La simulación del proceso aséptico de manufactura usando un medio de crecimiento microbiológico es una herramienta sensible y valuable en todas las evaluaciones de reto microbiano dentro de un proceso de manufactura. Este método de prueba permite la evaluación de todas las etapas previas en el proceso y por lo tanto, proporciona una indicación realista de la capacidad de control microbiológico en todo el proceso. Un segundo atributo de este método es que los resultados pueden ser usados para detectar e identificar puntos débiles en el proceso los cuales puedan conducir a una contaminación microbiológica del producto.<sup>12</sup>

A pesar de que existen distintas ventajas para alcanzar la validación y monitoreo, hay algunas limitaciones. Empezando por el medio de cultivo microbiológico que es usado para simular el producto ya que existe un riesgo potencial para el cuarto limpio debido al derrame de medio. Esta situación, no obstante, puede ser un recurso para verificar la efectividad de métodos de limpieza y sanitización.

Aún con sus limitaciones, la información obtenida por la prueba de simulación del proceso lo hace una de las herramientas más importantes para monitoreo comúnmente disponibles para la validación de un proceso de llenado aséptico.

La prueba del dosificado simulado debe ser usado para verificar la aceptabilidad de todas las operaciones asépticas de manufactura.

Una operación de manufactura puede consistir en:

- a) Una operación que requiere un equipo único o procedimientos de manejo complejos.
- b) Operaciones para diferentes formas de acondicionamiento primario.
- c) Operaciones similares desarrolladas en distintos sitios del llenado.
- d) Operaciones similares que requieren de distintos operadores.

Para nuevas instalaciones del proceso de producción, el proceso simulado ha sido desarrollado como una parte de toda la validación. La prueba del proceso inicial generalmente es desarrollada después de que se ha completado la calificación del equipo, el entrenamiento del personal involucrado y que el monitoreo ambiental ha demostrado que las nuevas instalaciones cumplen con las especificaciones pre-determinadas para desarrollar a prueba.

Si un proceso simulado falla por la ausencia de uno de los trabajos antes señalados, la identificación de una posible causa será más difícil. Generalmente tres pruebas consecutivas con resultados aprobatorios deben ser hechas cuando se califica una nueva instalación, línea de llenado o un proceso validable.<sup>1</sup> Antes de liberar la nueva instalación línea de llenado o proceso de producción, los resultados aceptables de estas pruebas consecutivas deben ser revisados para demostrar la reproducibilidad del proceso.

En instalaciones existentes debe existir un programa de rutina para prueba de procesos simulado en cada línea de llenado aséptico las cuales deben ser desarrolladas al menos dos veces por año. Un intervalo de seis meses entre los ensayos de simulación para un proceso de llenado aséptico es ampliamente practicado en la industria parenteral. Pruebas adicionales de proceso simulado deben ser hechas para evaluar cambios a procedimientos prácticas o configuración de equipo.<sup>12</sup>

La validación del proceso de llenado aséptico involucra:<sup>13</sup>

- a) El ambiente circundante al producto, por ejemplo los contenedores y las superficies críticas de equipos o líneas de transferencia de producto.
- b) El ambiente donde han sido esterilizados los materiales y donde es manipulado (procesado) el producto.

Los métodos de evaluación que pueden considerarse para la verificar el ambiente donde es manipulado el producto, sí como los equipos y superficies críticas.

#### 5.1 Monitoreo ambiental.<sup>13</sup>

El ambiente del cuarto de llenado es la última ocasión antes de que el contenedor que tiene el producto sea sellado y pueda existir contaminación ambiental del mismo. Esta contaminación puede ser debido al asentamiento de microorganismos suspendidos en el aire o a los procedimientos de manipulación donde el manejo de accesorios conduce a la contaminación.

### 5.1.1 Monitoreo microbiológico y evaluación del aire.<sup>2,13</sup>

El equipo usado para la evaluación microbiológica y el monitoreo del aire debe ser sujeto a una rutina de calibración.

El usuario debe establecer los niveles de acción para las cuentas microbiológicas, las cuales, cuando excedan causaran una secuencia planeada de acciones correctivas. Estas acciones correctivas deben ser diseñadas para regresar el sistema al estado originalmente validado y de ser posible detectar la causa de la desviación de los niveles normales.

Los lugares donde se muestrea el aire deben ser aquellos lugares dentro del proceso en el cual el producto tiene el mayor riesgo de llegar a ser contaminado por el medio ambiente. Las pruebas de humo pueden ayudar a identificar esas áreas.

A continuación se muestran métodos de monitoreo microbiológico y evaluación del aire que pueden ser empleados para evaluar las condiciones ambientales.

#### **a) Método cualitativo.**

##### Placas de contacto.

Es uno de los métodos más ampliamente usados para el monitoreo de los organismos viables en el aire de las áreas de llenado aséptico. Las cajas petri contienen medio de crecimiento para microorganismos que son expuestos al medio ambiente. Los organismos viables que se depositan en la superficie del medio de cultivo y desarrollarán después de un periodo de incubación. Cualquier organismo presente debe ser contado, identificado y evaluado en relación a los niveles de acción establecidos por el usuario.

Esta básica técnica cualitativa es simple, portátil y poco costosa; no requiere procedimientos para realizar sub-cultivos y permite un monitoreo continuo. La eficiencia en la recolección esta determinada por las corrientes de aire y en el ambiente será al azar.

El lugar donde se coloca las placas de contacto es importante. Al menos dos placas deben ser expuestas continuamente durante el proceso de validación. Una placa debe estar localizada tan cerca como sea posible del equipo de llenado, la ubicación de la otra placa dependerá de la historia establecida en el área, seleccionando cual seria el punto donde pudiera ocurrir el "peor caso". (si no existe historia del área el Instituto Británico de Estándares recomienda que puede ser el punto de partida del llenado para detectar si hay diferencias con respecto al área de llenado aséptico. Se debe demostrar que los medios de cultivo soportan el tiempo y las condiciones a las cuales estarán expuestos. La cuenta en las placas debe ser cero después de 30 minutos de exposición con ocasional presencia de uno o posiblemente dos microorganismos. La cuenta de tres o mas de una placa, recurriendo a los conteos de uno o dos organismos en la misma área crítica o cuentas de uno o dos organismos en más de un área crítica es suficiente para investigar y puede requerir de acciones correctivas.

**b) Método cuantitativo.**

La frecuencia de muestreo y los niveles de acción deben ser establecidos por el usuario, pero como guía, conteos de 0.1 organismo/ft<sup>3</sup> en una muestra de aire debe ser controlado por un flujo de aire laminar.

## 5.2 Muestreo por impacto en agar cortado.<sup>13</sup>

Muestreo de impacto en agar emplea una placa que contiene medio de cultivo que favorece el crecimiento, se realiza una “cortada” tipo orificio. El volumen de aire muestreado debe estar relacionado al nivel de contaminación esperada en el cuarto. El método es portátil, eficiente, cualitativo así como cuantitativo, provee una relación entre concentración-tiempo y no requiere de procedimientos para hacer sub-cultivos. Se requiere de una fuente de vacío. Algunos modelos han construido bombas de vacío las cuales proveen conveniencia, no obstante se debe tener mucho cuidado en la limpieza exhaustiva de la bomba. Aunque la entidad entera no puede ser esterilizada si puede ser sanitizada con agentes apropiados como alcohol al 70 % y porciones del sistema pueden ser removidas y esterilizadas por separado. Este instrumento no puede ser usado durante las operaciones de llenado de polvos sin tomar precauciones o modificaciones para evitar que el polvo cause daño al instrumento.

## 5.3 Muestreador centrífugo.<sup>2,13</sup>

Se utiliza un instrumento el cual es capaz de pasar un flujo de aire a través de sus aspas de 40 L/min o más. Las partículas en el aire son atraídas por la fuerza centrífuga hacia las tiras de agar nutriente (manufacturadas de origen).

El volumen de aire muestreado debe ser relacionado al nivel de contaminación esperada en el cuarto. El instrumento es portátil, conveniente (fácil manejo) y no requiere de una bomba de vacío o de una fuente de energía eléctrica. Algunas piezas del muestreador centrífugo pueden ser esterilizadas.

#### 5.4 Burbujeo de líquido.<sup>13</sup>

El aire es jalado hacia la unidad por medio de vacío. El volumen de aire jalado es determinado por un orificio capilar. Las partículas y microorganismos presentes en el aire son burbujeados dentro del líquido a muy alta velocidad. Al final del periodo de muestreo la solución a la cual se le hizo pasar aire es filtrada a través de una membrana. Esta membrana filtrada es entonces manejada y procesada como se describe más adelante en la sección “filtración por membrana”.

La unidad es económica, altamente eficiente y cuantitativa. Cabe mencionar que debido a la alta velocidad del flujo, el conteo total de microorganismos obtenidos refleja muy cercanamente el número real de organismos en el ambiente. Las unidades de vidrio son fáciles de limpiar y esterilizar pero deben ser manejadas con cuidado debido a su construcción frágil. Una fuente de vacío es requerida para la operación del dispositivo. El fluido recolectado (usualmente solución salina) puede requerir la adición de un agente antiespumante. Dependiendo del nivel de contaminación presente puede requerirse diluciones del fluido recolectado. Cada tipo de aparato para burbujear líquido tiene sus propias características de operación para distintos fluidos y para volúmenes que serán muestreados. Debido a las diferencias básicas entre las técnicas de burbujeo de líquido y al impacto en agar para muestreo de aire, los resultados obtenidos por los dos métodos no pueden ser directamente comparables.

#### 5.5 Filtración de membrana.<sup>13</sup>

El aire es jalado a través de la superficie de la membrana por un periodo de tiempo en relación a los niveles de contaminación esperados. Después las membranas son colocadas en un medio nutritivo para promover el crecimiento de unidades formadoras de colonias. El método es económico y permite un muestreo virtualmente en cualquier lugar.

Con estas técnicas de filtración, se pueden usar membranas de gelatina para mantener los organismos viables durante el desecado. En adición, desde que las membranas de gelatina usualmente se disuelven en medio de cultivo, se asegura el contacto inmediato de los organismos colectados y el medio de cultivo.

Se debe mencionar que la técnica de filtración por membrana puede tener ciertos efectos adversos, puede dejar a los organismos en estado vegetativo (por la desecación) lo cual debe ser considerado cuando se interpreten los resultados.

#### 5.6 Cascada o Impactador de tamiz.<sup>13</sup>

La cascada o colectores tipo tamiz impactan partículas de acuerdo al tamaño de las mismas sobre placas llenadas con medio de crecimiento nutritivo. El medio de cultivo es incubado y las colonias contadas.

El aparato es portátil, altamente eficiente y no requiere de procedimientos de subcultivo. La unidad requiere una fuente de vacío para su operación. Se debe notar que la alta velocidad de aire utilizada con este aparato tiende a secar el medio de cultivo utilizado.

#### 5.7 Monitoreo microbiológico y Evaluación de las superficies.<sup>3, 13</sup>

##### a) Placas de contacto.

Las placas de contacto son preparadas con un apropiado medio de cultivo, conteniendo agar en una manera que los resultados en la superficie del medio se vean por debajo de la placa. Después de remover la cubierta de la placa, la superficie del medio estéril es colocada como de manera suave

sobre la superficie de prueba. La cubierta es colocada nuevamente y la placa incubada. Cualquier colonia presente es contada para determinar la contaminación microbiana por unidad de área.

Esta técnica es adecuada para el monitoreo de superficies rugosas y superficies planas tal como equipos, pisos, paredes, ropa y guantes de los operadores. Se debe tener cuidado de no permitir que el agar se seque, aunque el crecimiento de ciertos microorganismos puede ocurrir si el agar esta muy húmedo. Se debe tener precaución para asegurar los residuos del medio es removido de la superficie de prueba limpiando con un apropiado agente como alcohol estéril. Si se usan desinfectantes para sanitizar el equipo, el medio de cultivo puede inactivarse. Para prevenir esto un neutralizador adecuado es la Lecitina o el Tween que puede ser adicionado al medio.

Es recomendable muestrear las superficies tan cerca como sea posible a las porciones críticas de la operación aséptica (ej. máquinas de llenado, máquinas colocadoras de tapones). Las superficies del piso y las paredes en las áreas críticas deben ser monitoreadas suficientemente durante la validación y periódicamente después de ésta para asegurar una adecuada sanitización y eliminación de microorganismos. Para superficies críticas, las cuentas deben ser cero. Repetidas cuentas de uno o dos en una o más superficies deben ser investigadas. Para pisos y paredes se deben obtener consistentemente bajos conteos. Adicionalmente se recomienda que la persona que muestrea utilice guantes estériles.

#### b) Hisopos

Los hisopos estériles son inmersos en un diluyente estéril. Usando técnicas asépticas, el hisopo es frotado sobre la superficie de prueba y colocado en

un apropiado medio de incubación. El número de unidades formadoras de colonias puede ser cuantificado usando técnicas microbiológicas estándar tal como conteo en placa.

Los hisopos son adecuados para superficies irregulares. La técnica es más adecuada de manera cualitativa que cuantitativa. La superficie frotada debe ser estandarizada como un área consistente (4 plg<sup>2</sup> es un área recomendada). Las cuentas usualmente deben ser cero en superficies críticas.

#### c) Agar recubierto

Una superficie representativa de material es montado en un lugar adecuado (generalmente sobre o cerca de la máquina llenadora) por un cierto periodo de tiempo y el material es entonces inmerso completamente en un medio adecuado. Este método es exacto en términos de recuperación y permite una evolución cuantitativa de los efectos residuales de los sanitizantes; no obstante esta técnica puede ser difícil de usar.

### 5.8 El “peor caso”.<sup>12</sup>

Una de las técnicas más aceptadas y prevalentes usadas en la validación de los procesos farmacéuticos es el empleo del “peor caso” que pueda pasar durante éstos procesos. El uso de situaciones denominadas “el peor caso” esta hecha para proveer un mayor reto a los procesos, sistemas o equipos que serán validados. Si bajo las circunstancias del “peor caso” los resultados son aceptables, entonces existe una mayor probabilidad de que el sistema funcione correctamente bajo circunstancias normales de operación.

Algunos de los tipos de retos que pueden ser empleados son:

- Usar materiales, componentes y sellos que han permanecido en el área del proceso aséptico por periodos largos de tiempo.
- Incrementar el número de operarios destinados al llenado a un número mayor que el necesario para llenar el lote.
- En una línea en particular, llenar las unidades más pequeñas a la velocidad máxima permitida (dificultad al manipular) y las unidades más grandes a la velocidad mínima de operación (máxima exposición al ambiente).
- Usar un medio promotor de crecimiento en la simulación del proceso que un medio inhibitorio o una formulación preestablecida.

En el desarrollo de protocolos o procedimientos utilizados para la prueba de procesos simulados el uso de retos denominados como “el peor caso” (tal como los ejemplos que se describieron antes), es un elemento esencial para un programa de validación bien fundamentado.

#### 5.9 Métodos de prueba del proceso simulado.<sup>12</sup>

El camino de la prueba del proceso simulado para producir productos parenterales (inyectables) abarca la simulación del proceso hasta el punto de la esterilización para decir que se ha completado el llenado. Los procedimientos asépticos usados durante la dosificación incluyen todas las partes e instrucciones necesarias que serán desarrolladas.

Para el caso de Soluciones ya sea que utilicen para el llenado operaciones compuestas o combinadas se puede usar:

Una cantidad de medio de cultivo adecuado es esterilizado por filtración o por esterilización con vapor en una manera similar al proceso de producción que va a ser simulado. Después de la esterilización, el medio de cultivo es pasado a través del equipo de prueba como si éste fuera un lote de producto normal, y todos los procedimientos de rutina usados en la manufactura de un lote son llevados a cabo; por ejemplo, muestreo, prueba de integridad del filtro, control en proceso, etc.

Una vez que el medio de cultivo ha sido transferido a los tanques de retención de los cuales va a partir el llenado, éste requiere de un periodo de tiempo de espera al menos igual al tiempo cuando se producen productos asépticos de manera rutinaria. Cualquier manipulación aséptica hecha al inicio, durante y al final del periodo de retención también debe ser simulada, p. ej. muestreo de la solución filtrada, recirculación de producto.

#### 5.9.1 Operaciones de llenado.

Los contenedores y tapas necesariamente son limpiadas y esterilizadas utilizando procedimientos normalizado de operación así como para todas aquellas piezas de los equipos que estarán en contacto directo con el medio de cultivo durante el llenado. La máquina llenadora es operada a una velocidad de llenado pre-determinada para el tamaño de frasco que será utilizado (considerar cual sería el pero caso).

Los contenedores son tapados y sellados, enseguida las unidades llenadas con medio de cultivo son recolectadas en charolas numeradas o en cajas bien identificadas. Se puede usar una nota que indique el tiempo de recolección. Las unidades de muestreo deben ser brevemente invertidas y agitadas después del llenado para asegurar el contacto de la tapa con el medio de cultivo.

La prueba de llenado simulado puede ser videograbada y observada con detalle para detectar posibles fallas futuras y poder resolver el problema.

Todas las actividades de rutina que toman lugar en la línea de llenado deben ser una parte del proceso simulado y no deberán ser omitidas, p.ej. ajuste de peso, reemplazo de contenedores, adición de componentes, cambio en la bomba de llenado, cambio de filtro, etc.

### 5.9.2 Avances en la tecnología del proceso aséptico.<sup>3, 12</sup>

Existen dos grandes avances en la tecnología del procesamiento aséptico los cuales comúnmente están bajo un extenso estudio. La forma llenado-sellado y la tecnología de aislamiento, ambas ofrecen algunas ventajas operacionales sobre los cuartos limpios convencionales para la producción de productos asépticos. Estas tecnologías proporcionan ambientes reforzados en los cuales el proceso puede ser desarrollado.

- a) Llenado-sellado de doble función.
- b) Técnica de aislamiento.

- a) Llenado-sellado de doble función.

La industria de los artículos médicos ha mejorado, primeramente en el área de productos para el cuidado de los ojos y posteriormente extendiéndose a la industria parenteral, en la cual se implemento sistemas de llenado-sellado de doble función para el llenado aséptico de soluciones.

Resultados de la prueba de llenado simulado que han sido reportados por numerosos estudios en la literatura, indica que la contaminación es mucho menor que la contaminación obtenida con métodos convencionales de llenado aséptico.

Esas tecnologías conducen por si mismas a grandes corridas para cubrir miles de unidades llenadas, en ocasiones excede de 10,000. Actualmente se obtiene una contaminación máxima de una unidad por cada 10,000 llenadas rutinariamente con esta tecnología.<sup>2</sup>

b) Técnica de aislamiento.

La técnica de aislamiento tiene una gran promesa en el área de manufactura y llenado. Ésta ha sido implementada en un gran número de compañías. Proporciona la relativa novedad de que se ocupa solo un número limitado de operaciones en los sistemas.

La meta de este sistema es eliminar la intervención del personal, maximizar el nivel de asepsia para incrementar sustancialmente el nivel de aseguramiento de esterilidad. Un ejemplo de donde los sistemas de aislamiento son operados es en los ambientes cerrados; un lugar diseñado en contaminación cero para la prueba de simulación del proceso disminuirá el tamaño de ensayos que deben ser considerados. Existen sistemas aislados donde se requiere mantener una continua descarga de componentes los cuales frecen cierta ventaja en comparación a aquellos sistemas con procesos convencionales asépticos.

5.10 Documentación.<sup>12,13</sup>

La documentación es uno de los elementos básicos del programa de validación del dosificado simulado. Las instancias gubernamentales juzgaran si la documentación generada durante el proceso simulado es adecuada o no.

#### 5.10.1 Definición del proceso.

El primer paso es definir que proceso será simulado. El proceso es definido como todas las etapas de la esterilización de una sustancia, si presenta excipientes, contenedores y tapas, hasta el punto en que el producto es sellado. El tiempo máximo que permanece la solución en almacenaje dentro de un contenedor estéril antes de ser procesado en la simulación debe ser determinado, generalmente será el mismo tiempo que se emplea para dosificar un lote comercial simulando las intervenciones de los operarios que se generan durante el llenado.

#### 5.10.2 Preparación del protocolo.

Una vez que el proceso ha sido claramente definido, el protocolo de simulación o el procedimiento puede ser escrito. Este documento debe incluir, pero no limitarse a la siguiente información:

- 1) Identificación del proceso que será simulado.
- 2) Identificación del cuarto que será usado.
- 3) Identificación de la línea de llenado y equipo que será utilizado.
- 4) Tipo de contenedor y tapa a ser usado.
- 5) Velocidad de la línea.
- 6) Número de unidades que serán llenadas.
- 7) Número de personas participantes.
- 8) Medio de cultivo que será usado.
- 9) Volumen del medio que será llenado en los contenedores.
- 10) Identificación de la incubadora, tiempo de incubación y temperatura para las unidades llenadas.
- 11) Monitoreo ambiental que será empleado.
- 12) Copia de los registros del lote que será utilizado.
- 13) Criterios de aceptación para todas las pruebas planteadas.

- 14) Descripción de la documentación requerida para el reporte final.
- 15) Cajas o número de charolas de cualquier unidad positiva.
- 16) Requerimientos para soportar el crecimiento de microorganismos y resultados.

Esta lista muestra los principales factores que deben ser considerados, sin embargo, existen otros que se tomarán en cuenta debido a la naturaleza del proceso que será simulado.

#### 5.10.3 Ejecución del protocolo.

La ejecución del protocolo es realizada por medio de un lote asignado y registrado. El registro del lote proporciona instrucciones detalladas sobre como desarrollar la prueba de llenado simulado. Este registro debe ser escrito en el mismo formato que el de un lote normal y debe contener todos los datos y firmas requeridas.

Toda la información que normalmente es anexada al expediente del lote producido, también debe ser anexada al expediente del proceso simulado, p.ej. registros de limpieza y esterilización, etiquetas de liberación para los contenedores, orden de acondicionado, etc. Todas las manipulaciones planeados o no planeadas e incluso detenidas deben ser documentadas en el expediente de producto, señalar que tipo de intervención, la hora en que se tuvo que intervenir, duración de la intervención o paro y el número de cajas o charolas que ya habían sido llenadas.

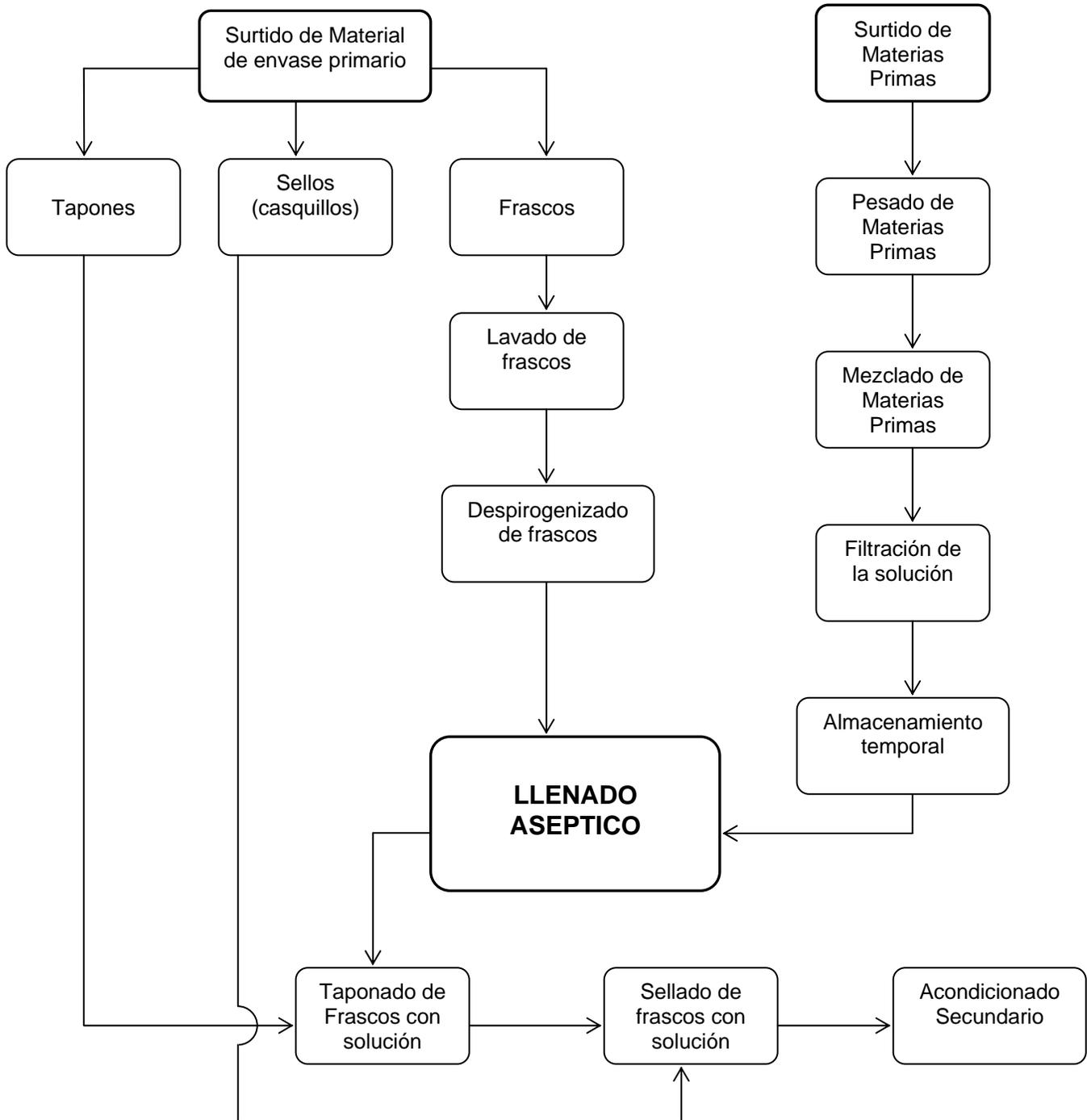
La última etapa es para documentar lo siguiente:

- 1) Número de unidades llenadas.
- 2) Número de unidades incubadas.
- 3) Número de unidades positivas.
- 4) Número de unidades rechazadas por alguna causa (daño al contenedor, sello defectuoso).
- 5) Medio de promoción de crecimiento (después de la incubación)

El reporte final es un resumen de los datos obtenidos de los registros del lote y de las muestras de monitoreo ambiental. Basados bajo esta información una conclusión es formulada señalando la confiabilidad y facilidad en el proceso de manufactura.

En el apéndice I se describe una propuesta de validación del dosificado aséptico el cual sirve como una guía para redactar cualquier protocolo para calificar el dosificado aséptico, sin embargo, cada producto es diferente y se tendrá que ajustar dependiendo de los requerimientos que se deban cumplir conforme a las instalaciones con que cuente el laboratorio en el cual se desarrollará la calificación y a la naturaleza del producto.

### DIAGRAMA DE PROCESO DE FABRICACIÓN DE REACTIVOS DE DIAGNÓSTICO



# CONCLUSIONES



## VI

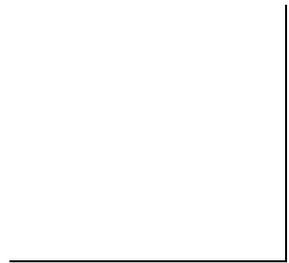
Este trabajo de tesis nos proporciona una descripción de lo que son los medios de contraste y como se clasifican, actualmente la medicina depende en gran medida de estos compuestos para realizar un diagnóstico preciso de algunas enfermedades. Con este trabajo nos damos cuenta de la importancia de estos compuestos y en especial los cuidados que deben ser considerados durante la manufactura de los mismos.

Dentro de las actividades más críticas durante la fabricación de medios de contraste esta el llenado aséptico para productos inyectables. En éste documento se describieron que tipo de instalaciones y equipos deben ser utilizados para llevar a cabo las actividades de llenado aséptico.

Se dio a conocer las técnicas que son utilizadas para evaluar este tipo de ambientes las cuales pueden ser aplicadas a los productos conforme lo requiera la Organización que los fabrica.

Al final de este trabajo se proporciona una propuesta de protocolo para validar el proceso de llenado (dosificado) aséptico, el cual es aplicable en la mayoría de los productos inyectables, en aquellos casos donde el llenado requiera otros tipos de ambientes será entonces definido por el usuario conforme a las necesidades y características de su producto.

# BIBLIOGRAFÍA

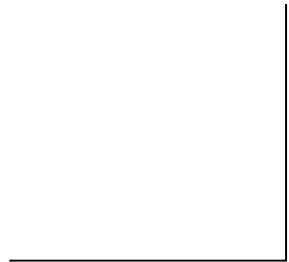


## VII

1. NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
2. Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. September 2004.
3. Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica. USP 29, 2006, pag 3239 – 3246.
4. ISO 14644-1, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. First edition. 1999
5. Agalloco, James. Validation of Pharmaceutical Processes. Sterile products. 2<sup>nd</sup> edition. Marcell Dekker. 1999, p. 132 – 145.
6. Agalloco, James. Validation of Pharmaceutical Processes. Sterile products. 2<sup>nd</sup> edition. Marcell Dekker. 1999, p. 1 – 16
7. De Alba Quintanilla, Fernando. Los medios de contraste radiológico en pediatría. Revista mexicana de pediatría, 1996, Vol. 63, Num 4, p. 194 – 197

8. Nash, Robert A. Pharmaceutical Process Validation. Third edition. p. XXX - XXXV
9. Squire, Lucy F. Fundamentos de radiología. Editorial Interamericana. 1982. p. 3 – 14
10. Miller, Wallace T. Introducción a la radiología. Editorial El manual Moderno. 1982. p. 1 – 9
11. Thomsen, H. S. Radiographic contrast media. BJU International, 2000, Vol 86, Suppl. 1, p. 1 – 10
12. Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products. PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology. Vol. 50, No. 6, November – December 1996, Supplement.
13. Validation of Aseptic Filling for Solution Drug Products. PDA Technical Monograph No. 2, 1980
14. Jiménez, Mario. Tópicos de BPM's para el vestido en áreas asépticas. Informacéutico.

# APÉNDICE



## **Protocolo de Calificación de Desempeño (PQ)**

### ***Validación del proceso de dosificado aséptico para el reactivos de diagnóstico***

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Aprobó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

---

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1</b>	<b>INTRODUCCION</b> .....	
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	
<b>3</b>	<b>ALCANCE</b> .....	
<b>4</b>	<b>DEFINICIONES</b> .....	
<b>5</b>	<b>PRUEAS DE DESEMPEÑO</b> .....	
5.1	INSTALACIONES .....	
5.2	INSPECCIÓN DE MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO.....	
5.3	EVALUACIÓN DEL PERSONAL .....	
5.4	INSPECCIÓN DE UNIDADES DOSIFICADAS.....	
5.5	MONITOREO AMBIENTAL.....	
5.6	DESVIACIONES AL PROTOCOLO.....	
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	
<b>7</b>	<b>ANEXOS</b> .....	
7.1	ANEXO I CLASIFICACIÓN DE AREAS	
7.2	ANEXO II MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO	
7.3	ANEXO III EVALUACIÓN DEL PERSONAL	
7.4	ANEXO IV RESULTADOS DE UNIDADES DOSIFICADAS	
7.5	ANEXO V RESULTADOS DE MONITOREO AMBIENTAL	
7.6	ANEXO VI FORMATO DE DESVIACIONES .....	

## **1.0 Introducción**

Breve descripción del proceso por validar; indicando sí es nuevo o es un proceso establecido.

Es importante hacer mención de los equipos y áreas que están involucrados en el proceso por validar.

## **2.0 Objetivo**

Definición clara, precisa y concisa del motivo de la validación del proceso de llenado para un producto.

En esta sección se indicarán las metas que se pretenden cumplir al llevar a cabo la validación del proceso de dosificado aséptico.

## **3.0 Alcance**

Descripción detallada del producto al cual esta dirigida la validación. Se deben anotar en donde se desarrollará el dosificado aséptico, es decir, el tipo de áreas junto con los equipos que serán utilizados.

Se anotarán las condiciones para desarrollar el proceso de llenado y los materiales que serán utilizados, por ejemplo frascos, tapones, número de piezas, personal involucrado.

## **4.0 Definiciones**

Dentro de la sección de definiciones aparecerán todos los términos técnicos o abreviaturas utilizados dentro del documento para su mejor entendimiento.

## **5.0 Pruebas de desempeño**

### **5.1 Instalaciones**

Verificar que las áreas donde se desarrollan las actividades de dosificado aséptico cumplan con clasificación previamente establecida.

Procedimiento de prueba.

- a) Efectúe la limpieza y sanitización de las áreas donde se desarrollará el llenado aséptico conforme al procedimiento normalizado de operación establecido.
- b) Clasifique las áreas, conforme al procedimiento normalizado pre-establecido.
- c) Anote los resultados en el anexo I de este protocolo.

Criterio de aceptación

- a) Las áreas señaladas en el anexo I cumplen con los criterios preestablecidos.

## **5.2 Material de envase primario**

Verificar que el material de envase primario empleado en el acondicionamiento primario haya sido aprobado para su uso por Control de Calidad.

Procedimiento de prueba.

- a) Verifique que los frascos, tapones y casquillos (sellos) estén identificados como aprobados y que el número de lote coincida con la orden de acondicionado.
- b) Anote los resultados en el formato del anexo II de este documento.

Criterio de aceptación

- a) Todos los materiales de envase primario utilizados durante el proceso han sido aprobados por Control de Calidad y los números de lote coinciden con el número señalado en la orden de acondicionamiento.

## **5.3 Evaluación del personal**

Verificar el impacto del personal involucrado en el proceso de dosificado aséptico.

Procedimiento de prueba.

- a) Verifique que el personal involucrado porte el uniforme establecido en el procedimiento normalizado de operación.
- b) Realice un muestreo de superficies sobre el uniforme y los guantes de los operarios.
- c) Verifique que los operarios hayan sido previamente calificados.

- d) Anote los resultados en el anexo III de este protocolo.

Criterio de aceptación: Especificación de la empresa

#### **5.4 Inspección de unidades dosificadas**

Verificar que los frascos dosificados con medio de cultivo no presenten daños que afecten su integridad y principalmente que no hayan sido contaminadas durante el dosificado aséptico.

Procedimiento de prueba.

- a) Realice las operaciones de llenado del mismo modo que si se tratara de un lote comercial siguiendo todos los procedimientos normalizados de operación aplicables al proceso.
- b) Simule la intervención de uno o más operarios para realizar ajustes en alguno de los equipos.
- c) Simule una falla de energía eléctrica o una falla en el suministro de servicios como aire comprimido, nitrógeno, sistema HVAC.
- d) Tome muestras de los frascos dosificados a distintos tiempos para su análisis microbiológico (inicio, mitad y final del dosificado)
- e) Anote los resultados en el anexo IV de este protocolo.

Criterio de aceptación

- a) Especificaciones de la empresa considerando la recomendación de la FDA que para un número menor de 5000 unidades llenas no debe haber unidades contaminadas. Mientras que para 5000 – 10000 una unidad contaminada resulta en una investigación y probable repetición de la prueba.

#### **5.5 Monitoreo ambiental**

Verificar que el ambiente de las áreas donde se desarrolla el dosificado aséptico sean las adecuadas para este tipo de procesos.

Procedimiento de prueba.

- a) Para el monitoreo ambiental utilice un muestreador centrífugo y verifique que cuente con calibración vigente.
- b) Coloque el equipo en las áreas predeterminadas a la altura de trabajo y haga pasar un volumen de aire de 250 litros.
- c) Anote los resultados en el anexo VI de este documento.

Criterio de aceptación

- a) El número de unidades formadoras de colonias dentro de módulos de flujo laminar debe cumplir las especificaciones pre-establecidas.
- b) El número de unidades formadoras de colonias fuera de módulos de flujo laminar debe cumplir con las especificaciones pre-establecidas

## **5.6 Desviaciones al Protocolo.**

Todas las desviaciones planeadas y no-planeadas deberán investigarse. De acuerdo al formato del anexo VI. El propósito de la investigación será determinar la causa por la cual el protocolo no fue cumplido tal y como esta escrito.

## **6.0 Bibliografía**

- a) NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, Diario Oficial de la Federación.
- b) Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica. USP 29, 2006, pag 3239 – 3246.
- c) Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. September 2004.

- d) ISO 14644-1, Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. First edition. 1999

**NOTA:** Adicional a estas referencias se deben incluir los procedimientos de la Compañía que sean aplicables para el desempeño del dosificado aséptico.

## **7.0 Anexos**

- 7.1 Clasificación de áreas.
- 7.2 Materiales de envase primario.
- 7.3 Evaluación del personal.
- 7.4 Resultados de unidades dosificadas.
- 7.5 Resultados de monitoreo ambiental.
- 7.6 Formato de desviaciones.

**Anexo I****CLASIFICACIÓN DE ÁREAS**

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

Contador de partículas utilizado (marca y modelo): \_\_\_\_\_

Fecha de calibración del equipo: \_\_\_\_\_

Nombre del área	Clave del área	Partículas de 0.3 µm	Partículas de 0.5 µm	Partículas de 1.0 µm	Partículas de 5.0 µm	Cumple SI / NO
	001					
	002					
	003					
	004					
	MFL 01					
	MFL 02					
	MFL 03					

Observaciones:

---

---

---

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo II**

**MATERIAL DE ENVASE PRIMARIO**

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

Material	No. de lote de la O. Acondicionado	No. de lote de los materiales	Los contenedores tienen etiqueta de aprobado SI / NO
Frasco blanco, con capacidad de _____ mL			
Tapones marca: _____, tamaño de _____ mm			
Sellos marca: _____, tamaño _____ mm color _____			

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo III****EVALUACIÓN DEL PERSONAL**

Fecha de muestreo: \_\_\_\_\_

Nombre de la persona a la que se aplica el muestreo: \_\_\_\_\_

El operario ha sido capacitado (SI/NO): \_\_\_\_\_

Sitio de muestreo	Tiempo de incubación		Resultado	Cumple SI / NO
	48 hrs	5 días	UFC / 25 cm <sup>2</sup>	
Cierre superior				
Cierre inferior				
Costado				
Rodilla				
Espalda				
Puños				
Costado de la bota				
Escafandra				
Guante derecho				
Guante izquierdo				

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo IV**

**RESULTADOS DE UNIDADES DOSIFICADAS**

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

Lote de producto: \_\_\_\_\_ No. de unidades muestreadas: \_\_\_\_\_

Etapa de muestro	No. de unidad	Resultado a las 48 hrs UFC/unidad	Resultado después de 5 días UFC/unidad	Producto estéril SI/NO
<b>Inicio</b> Hora: _____	01			
	02			
	03			
	04			
	05			
	06			
	07			
	08			
	09			
	10			
<b>Medio</b> Hora: _____	01			
	02			
	03			
	04			
	05			
	06			
	07			
	08			
	09			
	10			
<b>Final</b> Hora: _____	01			
	02			
	03			
	04			
	05			
	06			
	07			
	08			
	09			
	10			

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Anexo V****RESULTADOS DE MONITOREO AMBIENTAL**

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

Lote de producto: \_\_\_\_\_ Tipo de muestreador: \_\_\_\_\_

Clave del área	Sitio del muestreo	Volumen de muestreo	Resultado a los 48 hrs	UFC / m <sup>3</sup>	Resultado después de 5 días	Total UFC / m <sup>3</sup>
001	Centro del cuarto	250 L / min				
002	Sobre mesa de trabajo	250 L / min				
003	Modulo de flujo laminar	250 L / min				
004	Centro del cuarto	250 L/min				
005	Sobre mesa de trabajo	250 L/min				
006	Modulo de flujo laminar	250 L/min				
007	Centro del cuarto	250 L/min				
008	Sobre mesa de trabajo	250 L/min				
009	Modulo de flujo laminar	250 L/min				

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Verificó: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## Anexo VI

## FORMATO DE DESVIACIONES

<b>FORMATO DE DESVIACIONES AL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN</b>			
Se debe utilizar un formato para cada desviación. Pueden ser preparadas y adjuntadas copias como sean requeridas			
<b>Protocolo #:</b>		<b># De desviación al protocolo:</b>	
<b>Descripción de la Desviación</b>			
<b>Realizado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Resultados de la investigación</b>			
<b>Preparado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Revisado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Verificado por:</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Resultados para dictaminar la desviación</b>			
<b>Aprobado por: (Departamento Afectado)</b>		<b>Fecha:</b>	
<b>Aprobado por (Aseg. Calidad):</b>		<b>Fecha:</b>	