



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**PUNTOS CRÍTICOS EN LA VALIDACIÓN DE TÉCNICAS DE
ESTERILIZACIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS
ESTÉRILES**

TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

JORGE LUIS URIBE ESPINOSA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2017



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: MARIA DE LOS ANGELES PATRICIA OLVERA TREVIÑO

VOCAL: ENRIQUE AMADOR GONZALEZ

SECRETARIO: CARLOS HUESCA RODRIGUEZ

1er. SUPLENTE: RICARDO MEZA PEREZ

2° SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTINEZ PENICHE

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE QUIMICA, UNAM, EDIFICIO D, CIRCUITO INSTITUTOS, CIUDAD
UNIVERSITARIA, CP. 04510**

ASESOR DEL TEMA:

QFB CARLOS HUESCA RODRIGUEZ

SUSTENTANTE (S):

JORGE LUIS URIBE ESPINOSA

INDICE

	Página
1. Acrónimos.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. OBJETIVOS.....	7
3.1 Objetivo general.....	7
3.2 Objetivos particulares.....	7
4. MARCO TEÓRICO.....	7
4.1 Historia del Sistema HACCP.....	7
4.2 Generalidades del sistema HACCP.....	9
4.3 Prerrequisitos para implementar el sistema HACCP.....	10
4.4 Etapas y principios del sistema HACCP.....	11
4.4.1 Formar el equipo HACCP.....	12
4.4.2 Descripción del producto y proceso.....	12
4.4.3 Identificación del uso previsto.....	13
4.4.4 Construir un diagrama de flujo o mapa del proceso.....	13
4.4.5 Confirmación y verificación del diagrama de flujo o mapa del proceso en el lugar.....	14
4.4.6 Enlistar todos los peligros potenciales asociados a cada etapa del proceso, mediante un análisis de esos peligros y considerar cualquier medida para controlar los peligros. (Principio 1).....	14
4.4.7 Determinar los puntos críticos de control (Principio 2).....	15
4.4.8 Establecer los límites críticos para cada PCC (Principio 3).....	17
4.4.9 Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC (Principio 4)...	18
4.4.10 Establecer acciones correctivas (Principio 5).....	20
4.4.11 Establecer los procedimientos de verificación (Principio 6).....	20
4.4.12 Establecer registro y documentación apropiados (Principio 7).....	21
5. Diferencia entre esterilización terminal y procesamiento aséptico.....	22
5.1 Esterilización Terminal.....	22
5.2 Procesamiento Aséptico.....	22
6.0 Principales procesos de esterilización empleados en la fabricación de medicamentos estériles.....	23
6.1 Esterilización por filtración.....	23
6.2 Esterilización por radiación.....	24
6.3 Esterilización por óxido de etileno.....	24
6.4 Esterilización por calor seco.....	24
6.5 Esterilización por calor húmedo.....	25
7.0 Generalidades del proceso de esterilización por calor húmedo.....	25
7.1 Enfoques para el desarrollo de un ciclo de esterilización.....	27
7.1.1 Método de esterilización por sobremuerte.....	27

INDICE

	Página
7.1.2 Método de esterilización por enfoque de diseño específico del producto.....	27
7.1.3 Método de esterilización por enfoque de indicador biológico /biocarga.....	28
7.2 Tipos de proceso de Esterilización con vapor Saturado.....	28
7.2.1 Desplazamiento del aire por gravedad.....	29
7.2.2 Desplazamiento del aire por pre-evacuaciones.....	29
7.3 Tipos de proceso de Esterilización con Sobrepresión de aire.....	30
7.3.1 Esterilización con Mezclas Vapor-Aire.....	30
7.3.2 Esterilización por Agua Sobrecalentada.....	30
7.4 Tipos de cargas para esterilizar.....	31
7.4.1 Cargas duras/porosas.....	31
7.4.2 Carga líquidas.....	32
8.0 Aplicación de las directrices del sistema HACCP en el proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones empleando el método de sobremuerte (Overkill).....	33
8.1 Formación del equipo.....	33
8.2 Descripción del proceso de esterilización.....	34
8.3 Identificar el uso previsto.....	37
8.4 Ejemplo de un Diagrama de flujo o mapa del proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones empleando el método de sobremuerte (Overkill).....	38
8.5 Confirmación in situ del diagrama de flujo o mapa del proceso.....	40
8.6 Aplicación Principio 1.....	41
8.7 Aplicación Principio 2.....	44
8.8 Aplicación Principio 3.....	48
8.9 Aplicación Principio 4.....	50
8.10 Aplicación Principio 5, 6 y 7.....	55
9.0 Análisis de Resultados.....	59
10.0 Conclusiones.....	60
11.0 Referencias.....	62

1.0 ACRÓNIMOS

AMEFC: Análisis de Modo, Efecto, Falla y Criticidad

BPF: Buenas Prácticas de Fabricación

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)

Fh: Letalidad mínima acumulada para despirogenización a 250°C

F₀: Letalidad mínima acumulada para esterilización por calor húmedo

HACCP: Análisis de riesgo y puntos críticos de control (Hazard analysis critical control point).

NAE: Nivel de Aseguramiento de la esterilidad

NAS: Academia Nacional de ciencias (National Academy of Sciences)

NPR: Número de prioridad de riesgo

OMS: Organización Mundial de la Salud

pH: Potencial de hidrógeno

PNSU: Probabilidad de una unidad no estéril

PIC/S Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme

PCC: Punto crítico de control

ppb: Partes por billón

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación

UFC: Unidades formadoras de colonias

2.0 INTRODUCCIÓN

El Sistema HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) es un sistema de gestión de calidad que se focaliza en la identificación, análisis y control de peligros, y en la identificación de puntos críticos de control (PCC) en los procesos productivos. Dicho análisis, implica un conocimiento detallado de la totalidad del proceso y de las etapas que lo componen, permite seleccionar metódicamente aquellos puntos donde es posible realizar mediciones u observaciones inequívocas que demuestren que el proceso está siendo controlado.

En la industria farmacéutica el sistema HACCP está centrado principalmente en el producto y en la línea de producción, y en este sentido refuerza las recomendaciones de las Buenas Prácticas de Fabricación, orientadas a asegurar la elaboración uniforme y controlada y a disminuir los riesgos inherentes a la producción farmacéutica que no puedan prevenirse completamente ni ser controlados mediante el análisis de los productos terminados.

De las diferentes formas farmacéuticas que existen, la producción de medicamentos estériles, ya sea por la vía del procesamiento aséptico o por la vía de la esterilización terminal, está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos.

Para mantener controlada esta condición existen diferentes métodos de esterilización disponibles, de gran eficiencia y versatilidad, optimizados para reducir el tiempo que demanda el proceso y destinados a tratar materiales diversos. Uno de ellos de gran importancia para la industria farmacéutica es el proceso de esterilización por vapor.

Para fines de este trabajo se pretende implementar el sistema HACCP para el proceso de esterilización por calor húmedo el cual permitirá en primera instancia conocer los puntos críticos de control de cada etapa que conforma este proceso y que mediante un sistema de monitoreo, registro y verificación continua se mantendrá controlado dentro de los límites de aceptación para cada etapa del proceso de esterilización.

Para lograr este objetivo es necesario conocer a fondo el proceso de esterilización por vapor saturado, así como de las 12 etapas que conforman el sistema HACCP. Para esto el presente proyecto se basará de guías nacionales e internacionales, de la OMS, así como de la experiencia adquirida en mi desempeño profesional.

3.0 . OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Implementar las directrices del sistema HACCP en el desarrollo del proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones empleando el método de sobremuerte (Overkill), utilizado durante la producción de medicamentos estériles por la vía del procesamiento aséptico.

3.2. Objetivos Particulares

Revisar las etapas y principios que rigen el sistema HACCP para su implementación.

Revisar y aplicar los fundamentos del proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones en los diferentes materiales de fabricación empleados en la fabricación de estériles.

Detectar los puntos críticos de control del proceso de esterilización por vapor mediante la implementación del sistema HACCP.

Implementar un sistema de monitoreo y vigilancia para cada PCC detectado en cada una de las etapas del proceso de esterilización por vapor saturado.

4. MARCO TÉORICO

4.1 Historia del sistema HACCP

HACCP son las siglas de Hazard Análisis and Critical Control Points las cuales se han traducido al español de diversas formas, a saber: ARCPC (Análisis de Riesgos y Control de Puntos Críticos) que utiliza la administración española en sus documentos y APPCC (Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control) usada por la Organización Mundial de la Salud en sus documentos en español ¹.

El primer acontecimiento que dio origen al sistema HACCP está asociado a W.E. Deming, y sus teorías de gerencia de calidad, se consideran la principal causa de los cambios en la calidad de los productos japoneses, en los años 50. El Dr. Deming y otros profesionales desarrollaron el sistema de gestión total de la calidad (total quality management TQM), que aborda un sistema que tiene como objetivo la fabricación, y que puede mejorar la calidad y reducir los costos¹.

El segundo acontecimiento y el principal fue el desarrollo del concepto de HACCP. En la década de 1960, la Pillsbury Company, el Ejército de los Estados Unidos y la Administración Espacial y de la Aeronáutica (NASA) desarrollaron un programa para la producción de alimentos inocuos para el programa espacial americano. Considerando las enfermedades que podrían afectar a los astronautas, se juzgó como más importantes aquellas asociadas a las fuentes alimentarias. Así, la Pillsbury Company introdujo y adoptó el sistema HACCP para garantizar más seguridad, mientras reducía el número de pruebas e inspecciones al producto final¹.

El sistema HACCP permitió controlar el proceso, acompañando el sistema de procesamiento de la manera más detallada posible, utilizando controles en las operaciones, y/o técnicas de monitoreo continuo en los puntos críticos de control¹.

La Pillsbury Company presentó el sistema HACCP en 1971, en una conferencia sobre inocuidad de alimentos en los Estados Unidos, y el sistema después sirvió de base para que la FDA desarrollara normas legales para la producción de alimentos enlatados de baja acidez¹.

En 1973, la Pillsbury Company publicó el primer documento detallando la técnica del sistema HACCP, *Food Safety through the Hazard Analysis and Critical Control Point System*, usado como referencia para entrenamiento de inspectores de la FDA¹.

En 1985, la Academia Nacional de Ciencias de los EUA, contestando a las agencias de control y fiscalización de alimentos, recomendó el uso del sistema HACCP en los programas de control de alimentos¹.

En 1988, la Comisión Internacional para Especificaciones Microbiológicas en Alimentos (ICMSF) publicó un libro que sugería el sistema HACCP como base para el control de calidad, desde el punto de vista microbiológico⁴.

La Comisión del *Codex Alimentarius* incorporó el Sistema HACCP (ALINORM 93/13^a, Appendix II) en su vigésima reunión en Ginebra, Suiza, del 28 de junio al 7 de julio de 1993¹.

La OMS publica en 2003 en su serie de informes técnicos en el anexo 7, la implementación del sistema HACCP aplicada en los procesos de la industria farmacéutica.

4.2 Generalidades del sistema HACCP

La Conferencia Internacional de Armonización con sus siglas en inglés como ICH, en su guía de gestión del riesgo de la calidad, Q9, define al sistema HACCP como “Una herramienta sistemática, proactiva y preventiva para asegurar la calidad, fiabilidad y seguridad del producto. Es un enfoque estructurado que aplica principios técnicos y científicos para analizar, evaluar, prevenir y controlar el riesgo o las consecuencias adversas de los peligros debido al diseño, desarrollo, producción y uso de los productos².”

Mientras que la FDA lo define como: “un sistema basado en la ciencia que se utiliza para asegurar que los peligros de la inocuidad de los alimentos son controlados para evitar que los alimentos inseguros lleguen al consumidor.³”

La organización Mundial de la salud establece que el sistema HACCP se basa en una serie de etapas interrelacionadas, inherentes al procesamiento industrial de alimentos, que se aplican a todos los segmentos y eslabones de la cadena productiva, desde la producción primaria hasta el consumo del alimento. Tiene como base o punto de partida la identificación de los peligros potenciales para la inocuidad del alimento y las medidas de control de dichos peligros ⁴.

Para llevar a cabo la implementación exitosa de un plan HACCP, la administración debe estar firmemente comprometida con el concepto.

La experiencia demuestra que la mayoría de los procesos de fabricación contienen pasos que son "críticos" desde el punto de vista de las variaciones en la calidad del producto final. El sistema HACCP no debe confundirse con la validación ya que su enfoque es más amplio y ayuda a identificar los asuntos en los que la validación debe concentrarse, como se mencionó en las 3 definiciones anteriores su estructura se basa en la ciencia y es sistemática, además de que permite identificar peligros específicos y medidas para su control, así como proporcionar información sobre protección del medio ambiente y seguridad laboral.

El sistema HACCP no debe reemplazar las BPF; sin embargo, su aplicación puede ser utilizada como un primer paso hacia las BPF.

La implantación del HACCP tiene como fortalezas que:

- Es un planteamiento sistemático para la identificación, valoración y control de los riesgos
- Evita las múltiples debilidades inherentes al enfoque de la inspección que tiene como principal inconveniente la total confianza en el análisis microbiológico para detectar riesgos, necesitando de mucho tiempo para obtener resultados.
- Ayuda a establecer prioridades
- Permite planificar cómo evitar problemas en vez de esperar que ocurran para controlarlos
- Elimina el empleo inútil de recursos en consideraciones extrañas y superfluas al dirigir directamente la atención al control de los factores clave que intervienen en la sanidad y en la calidad en toda la cadena de producción, resultando más favorables las relaciones costos/ beneficios.⁴

4.3 Prerrequisitos para implementar el sistema HACCP

Para poder implementar el sistema HACCP se tiene en primera instancia dar cumplimiento a una serie de condiciones previas que son conocidas como prerrequisitos.

Los prerrequisitos deben encontrarse efectivamente implementados en cada establecimiento y son:

- Buenas Prácticas de Fabricación
- Procedimientos Estándar de Operación Sanitaria siendo base fundamental del sistema de inspección HACCP.

En ambos prerrequisitos se incluyen:

- Emplazamiento de la planta
- Diseño higiénico de las instalaciones
- Diseño del flujo operacional
- Mantenimiento de las instalaciones
- Mantenimiento de los equipos
- Provisión de agua potable
- Higiene en la materia prima

- Higiene en las operaciones
- Higiene durante el transporte
- Disposición adecuada de los desechos
- Control de plagas
- Manejo de sustancias tóxicas y productos químicos
- Higiene del personal
- Capacitación del personal de todos los niveles
- Rotulación e información al consumidor

Para documentar BPF, es necesaria la creación de un manual o algún otro documento escrito que contenga:

- La política de los objetivos de estos programas.
- Un documento escrito de cada uno de los procedimientos que se aplican en el establecimiento.
- Distintos Instructivos que correspondan al desarrollo de cada operación en particular. ⁴

4.4 Etapas y principios del sistema HACCP

Según la OMS, el sistema HACCP se basa en siete principios. Al aplicar estos principios, se recomiendan 12 etapas de las cuales están vinculados los 7 principios y otras que conforman la introducción al concepto.

Una secuencia lógica para la aplicación del Plan HACCP (12 pasos) sería:

1. Formar el equipo HACCP
2. Descripción del producto y el proceso
3. Identificar su uso esperado
4. Construir un diagrama de flujo o mapa del proceso
5. Confirmar y verificar el diagrama de flujo o mapa del proceso en el lugar
6. Enlistar todos los peligros potenciales asociados a cada etapa del proceso, mediante un análisis de esos peligros y considerar cualquier medida para controlar los peligros. (Principio 1).
7. Determinar los PCC (Principio 2)

8. Establecer los límites críticos para cada PCC (Principio 3)
9. Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC (Principio 4)
10. Establecer acciones correctivas (Principio 5)
11. Establecer los procedimientos de verificación (Principio 6)
12. Establecer registro y documentación apropiados (Principio 7)⁷

4.4.1 Formar el equipo HACCP

Durante esta etapa se encarga de reunir un equipo lo más multidisciplinario posible, los cuales deben tener aptitudes y conocimientos profundos en el producto y en el proceso, así como en investigación, control de calidad, microbiología, e ingeniería mecánica entre otros. Cuando no se disponga de tal competencia técnica, en la propia empresa deberá recabarse asesoramiento especializado de otras fuentes como por ejemplo, asociaciones comerciales e industriales, expertos independientes y autoridades de reglamentación, así como de la literatura sobre el sistema de HACCP y la orientación para su uso (en particular guías para aplicar el sistema de HACCP en sectores específicos). Es posible que una persona adecuadamente capacitada que tenga acceso a tal orientación esté en condiciones de aplicar el sistema de HACCP en la empresa⁵.

Los miembros del equipo deben ser capaces de:

- Llevar a cabo un análisis de riesgos
- Identificar posibles peligros
- Identificar los peligros que deben ser controlados
- Recomendar controles y límites críticos
- Elaborar procedimientos de supervisión y verificación
- Recomendar acciones correctivas apropiadas cuando ocurran desviaciones
- Verificar el plan HACCP.

4.4.2 Descripción de Producto y el Proceso

Debe describirse el producto y proceso en forma completa y deberá incluir:

- Composición (materias primas, ingredientes, aditivos, etc.)
- Estructura y características físicas y químicas (sólidos, líquidos, gel, emulsión, , pH, etc.)

- Tratamientos bactericidas/bacteriostáticos (tratamientos térmicos, refrigeración, etc.)
- Condiciones del proceso (Secado, tamizado, mezclado, empaquetado)
- Presentación del envase primario.
- Recomendaciones de conservación y uso (refrigeración, congelación temperatura ambiente)
- Periodo de vida útil

El método de distribución y transporte deberá ser descrito, especialmente cuando los productos son termolábiles¹⁵

4.4.3 Identificación del uso Previsto

En este punto debe considerarse el/los usos previstos del producto por el usuario final o el consumidor. Es por esa razón que la descripción detallada del punto anterior debe ser lo más específico, ya que deben considerarse los grupos más vulnerables en la población como son los pacientes geriátricos, lactantes y pacientes inmunocomprometidos.

4.4.4 Construir un Diagrama de flujo o mapa del proceso

El propósito del diagrama de flujo o mapa del proceso es proporcionar una descripción simple y clara de todas las operaciones involucradas en el proceso del producto en cuestión. Abarca todas las etapas del proceso así como los factores que puedan afectar la estabilidad y sanidad del producto⁷.

El equipo HACCP debe examinar minuciosamente el proceso a fin de diseñar un diagrama de flujo o mapa del proceso que contemple todas las etapas, desde la selección y recepción de materias primas, transformación, envasado, hasta la distribución, y puntos de venta al consumidor. Cada diagrama de flujo o mapa del proceso será exclusivo de la industria en cuestión, para cada uno de los procesos o productos que elabore, incluyendo todo tipo de información que resulte necesaria. “Se deben incluir parámetros como el tiempo que se emplea en una etapa, la temperatura del medio, el grado de humedad ambiental y las materias primas básicas”.⁶

“Existe el peligro de realizar diagramas de flujo irreales o no ajustados debidamente a la situación de la empresa; para evitarlo debe revisarse a pie de planta, todo aquello que previamente se ha diseñado. Comprobando las operaciones de procesado y cada

una de sus fases con el fin de determinar cualquier desviación existente con respecto a lo que se ha escrito y corregir los errores que se hayan cometido en la preparación del diagrama”⁷.

4.4.5 Confirmación y verificación del diagrama de flujo o mapa del proceso en el lugar

Elaborado el diagrama de flujo, el equipo debe comprobar durante las horas de producción que se ajuste a la realidad, efectuando las modificaciones que pudieran corresponder.

4.4.6. Enlistar todos los peligros potenciales asociados a cada etapa del proceso, mediante un análisis de esos peligros y considerar cualquier medida para controlar los peligros. (Principio 1).

Después de abordar las tareas preliminares discutidas anteriormente, el equipo HACCP debe llevar a cabo un análisis de riesgos e identificar medidas de control apropiadas para cada una de las etapas del proceso.

“El análisis de riesgos y la identificación de las medidas de control asociadas cumplen tres objetivos:

- Se identifican los peligros y las medidas de control asociadas.
- El análisis puede identificar las modificaciones necesarias a un proceso o producto para que la seguridad del producto sea asegurada o mejorada.
- El análisis proporciona una base para determinar los PCC en el Principio 2”³

El proceso de realizar un análisis de riesgos implica dos etapas:

Durante esta etapa, el equipo de HACCP revisa todas las actividades realizadas en cada etapa del proceso desde la etapa de producción, pruebas del producto, almacenamiento y distribución, hasta el uso previsto por los consumidores del producto^{7,9}.

Sobre la base de esta revisión, el equipo desarrolla una lista de potenciales peligros biológicos, químicos o físicos que pueden ser introducidos, aumentados o controlados en cada etapa del proceso de producción⁹.

Algunos de los peligros que pueden abordarse son:

- Fallos de los componentes: mal diseño, presión, medios corrosivos, altas temperaturas, fallas mecánicas de bombas, sopladores y agitadores, fallo de sistemas de control tales como sensores, fallas de soldaduras y bridas, y el fallo de los sistemas de seguridad (por ejemplo válvulas).
- Desviaciones de las condiciones normales de funcionamiento incluyen: monitorización de parámetros cruciales del proceso (por ejemplo, presión, temperatura), fallas en servicios públicos tales como vapor, refrigeración, electricidad y aire, fallas en los procedimientos de apagado y puesta en marcha, y formación de subproductos, residuos e impurezas.
- Errores humanos y organizativos como: presionar botones erróneos, desconectar alarmas, mezclas de materiales, errores de comunicación y mantenimiento incorrecto y reparaciones.
- Fuerzas naturales: Los impactos externos pueden ser causados por fuerzas naturales como: el viento, el agua, luz del sol y relámpagos.

NOTA: Puede ser necesario aplicar más de una medida para controlar un peligro específico, así mismo es posible que con una medida se pueda controlar más de un peligro⁶.

Después de reunir la lista de peligros potenciales, se lleva la evaluación de riesgos. En este punto el equipo HACCP decide qué peligros potenciales deben abordarse en el plan HACCP. Durante esta etapa, cada riesgo potencial se evalúa en base a la severidad del peligro potencial, su probable ocurrencia y su detectabilidad del peligro.

La Severidad es la gravedad de las consecuencias de la exposición al peligro. (por ejemplo, el impacto de las secuelas, la magnitud y la duración de la enfermedad o lesión) pueden ser útiles para comprender el impacto en la salud pública del peligro. La consideración de la probable ocurrencia generalmente se basa en una combinación de experiencia, datos epidemiológicos e información en la literatura técnica. Y finalmente la detectabilidad se basa en los mecanismos que se cuenta para detectar el peligro en cada etapa del proceso¹.

4.4.7 Determinar los puntos críticos de control (Principio 2)

Los puntos críticos pueden ser procedimientos, etapas o fases del proceso que pueden controlarse, para minimizar, reducir o bien eliminar el peligro o riesgo. ⁶

En este principio se determinan los puntos críticos sobre los cuales se puede ejercer control sobre los riesgos o peligros identificados y reducir o eliminar la probabilidad de que se presenten.⁷

Cuando se tiene una fase, etapa o procedimiento, existen riesgos o peligros para los que no existe medida preventiva que permita controlarlo, se debe realizar una modificación en el proceso o bien en el producto de tal forma que incluya la medida preventiva correspondiente. Además hay que considerar que es posible controlar más de un peligro en un mismo PCC⁵.

La determinación de los PCC, es una fase importante del HACCP. En esta tarea se utiliza un árbol de decisiones (figura1), que permite establecer con facilidad los puntos realmente críticos en el proceso, mediante una serie de preguntas y respuestas. Dicho árbol se aplica sólo a las etapas que representan un peligro significativo de acuerdo con el principio 1.⁷

Para que exista un PCC se requiere simultáneamente la posibilidad de:

- Definir y establecer límites críticos (Principio 3).
- Vigilar efectiva y oportunamente los parámetros de operación en el punto crítico (Principio 4).
- Aplicar medidas correctivas (Principio 5).

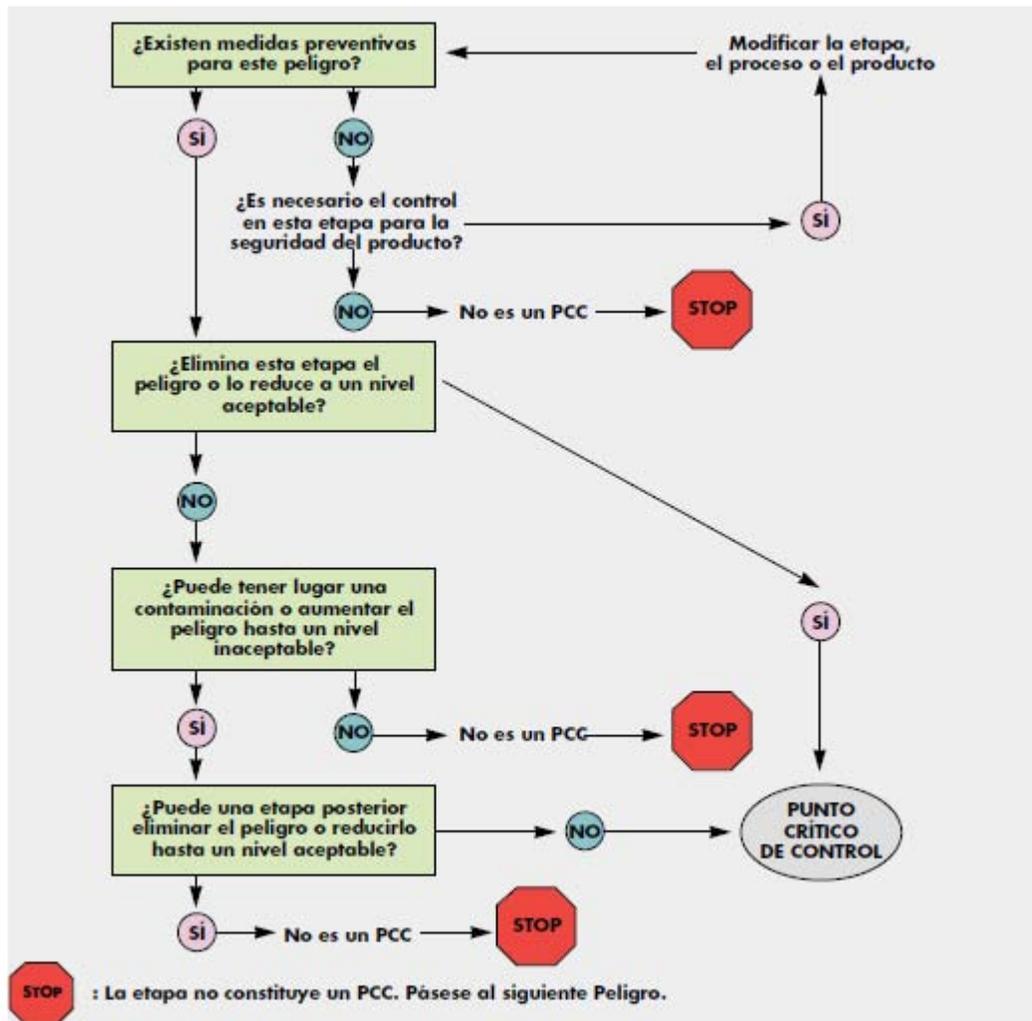


Figura 1. Representación de las cuatro preguntas que conforman un árbol de decisiones para la determinación de los PCC. Análisis de peligros y puntos críticos de control PAHO/WHO, rev. 2003.

4.4.8 Establecer los límites críticos para cada PCC (Principio 3)

Luego de la determinación de los PCC, se especifican los límites críticos correspondientes a cada uno de ellos. Un límite crítico representa los límites usados para juzgar si se trata de un producto inocuo o no.

Los límites críticos pueden obtenerse consultando las exigencias establecidas por reglamentos oficiales y/o en modelos establecidos por la propia empresa o sus clientes y/o datos científicos o, todavía, de experimentación de laboratorio que indique la eficacia del límite crítico para el control del peligro en cuestión⁹.

Los límites críticos pueden ser según la OMS:

- Físicos (color, volumen, peso, apariencia, etc.)
- Químicos (pH, humedad relativa, etc.)

- Microbiológicos (agentes patógenos, hongos, levaduras)

Dentro de características más importantes que debe cumplir un límite crítico según la OMS están:

- Fácilmente observables y mensurables.
- Que permita valorar con facilidad y rapidez el nivel de aceptación del elemento objeto de análisis.

4.4.9 Establecer un sistema de monitoreo para cada PCC (Principio 4)

Las directrices para la Aplicación del Sistema HACCP del Codex definen monitoreo como "el acto de realizar una secuencia planificada de observaciones o medidas de parámetros de control para evaluar si un PCC está bajo control". La secuencia planificada debe, de preferencia, resultar en procedimientos específicos para el monitoreo en cuestión.⁵

Este punto consiste en establecer un sistema de monitoreo sobre los puntos críticos de control mediante ensayos u observaciones programados. Es una secuencia sistemática para establecer si aquellos se encuentran bajo control.

Con el monitoreo se persiguen tres propósitos:

- Evaluar la operación del sistema, lo que permite reconocer si existe tendencia a la pérdida del control y así llevar a cabo acciones que permitan retomarlo.
- Indicar cuándo ha ocurrido una pérdida o desvío del PCC y llevarse a cabo una acción correctiva.
- Proveer la documentación escrita que es esencial en la etapa de evaluación del proceso y para verificación del HACCP.

Los procedimientos de monitoreo deben ser rápidos, ya que se refieren a procesos en línea que, generalmente, no permiten una prueba analítica demorada. Por eso, se da preferencia a las medidas físicas y químicas (temperatura, tiempo, pH, nivel de humedad y actividad de agua) o a las observaciones visuales, que pueden hacerse rápidamente, en comparación de los análisis microbiológicos u otros, como determinación de micotoxinas y niveles de residuos de pesticidas y de aditivos tóxicos. Es fundamental que todo equipamiento de monitoreo sea calibrado correctamente para que haya precisión en la lectura, cuando sea necesario.

Los procedimientos de monitoreo ejecutados durante la operación dan origen a un documento escrito, que sirve como registro preciso de las condiciones operacionales. Los registros de monitoreo proveen informaciones sobre las condiciones durante la operación y permiten que se tomen medidas en el caso de la pérdida de control o de la realización de un ajuste o compensación del proceso, cuando haya tendencia a la pérdida de control.

Deben escribirse las especificaciones de monitoreo para cada PCC de modo adecuado, dando informaciones sobre:

- ¿Qué será monitoreado?: Monitoreo puede significar la medición de una característica del producto o del proceso para determinar el cumplimiento de un límite crítico, como: medición de tiempo y de temperatura en un proceso térmico, medición de temperatura de almacenaje a frío, medición de pH y/o de acidez, etc.
- ¿Cómo serán monitoreados los límites críticos?: Se prefieren medidas físicas y/o químicas (por ejemplo, pH, acidez, tiempo, temperatura entre otras), ya que las mismas pueden hacerse rápidamente durante el proceso
- ¿Cuál será la frecuencia de monitoreo?: El monitoreo puede ser continuo o discontinuo. Siempre que sea posible, se prefiere el monitoreo continuo, que es viable para los métodos físicos o químicos.
- ¿Quién hará el monitoreo?: Cuando se desarrolla el plan HACCP, debe determinarse un responsable por el monitoreo. Los encargados para monitorear los PCC pueden ser personal de línea, de mantenimiento y de control de calidad u operadores de equipamiento y supervisores.¹

4.4.10 Establecer acciones correctivas (Principio 5)

Consiste en establecer las medidas correctivas que habrán de adoptarse cuando la vigilancia indique que un determinado punto crítico no está bajo control⁷.

Las medidas correctivas deben ser claramente definidas en el plan y deben estar individualizados el/los responsables de llevar a cabo esta medida. Por ello, las acciones correctivas aplicadas, cuando ocurre una desviación en un punto crítico de control, darán lugar a⁴:

- Determinar el destino del producto.
- Corregir la causa del desvío para asegurar que el punto crítico de control vuelva a estar bajo control.
- Mantener registros de las acciones correctivas que se tomaran cuando ocurrió una desviación del PCC.

Cuando no se llevan a cabo los límites críticos en un PCC se deben realizar las acciones correctivas predeterminadas y documentadas. Estas acciones correctivas deben señalar los procedimientos para restablecer el control del proceso y determinar la disposición segura del producto afectado⁴.

El o los responsables de tomar las acciones correctivas deben tener conocimiento completo del producto, del proceso y del plan HACCP, al mismo tiempo que tener la autoridad para tomar las decisiones adecuadas.

4.4.11 Establecer los procedimientos de verificación (Principio 6)

La verificación se define como la aplicación de métodos, procedimientos, pruebas y otras evaluaciones, además de monitoreo, para determinar el cumplimiento del plan HACCP¹. La NAS señala que la mayor infusión de la ciencia en un sistema HACCP se centra en la identificación adecuada de los peligros, los puntos críticos de control, los límites críticos y la institución de procedimientos de verificación apropiados⁹. Estos procesos deben llevarse a cabo durante el desarrollo y la implementación de los planes HACCP y el mantenimiento del sistema HACCP.

Ejemplos de actividades de verificación incluyen:

- Revisión del sistema HACCP y sus registros;
- Revisión de desviaciones y disposiciones de productos;

- La confirmación de que los PCC se mantienen bajo control.

La verificación en el plan HACCP se compone de lo siguiente:

1.- Constatación del cumplimiento del plan HACCP: Los métodos, procedimientos pruebas de verificación y auditoría, incluidos muestreo aleatorio y análisis, puede utilizarse para determinar si el sistema HACCP está funcionando correctamente.

2.- Constatación de que los elementos del plan HACCP son científicamente válidos para lograr el objetivo de la inocuidad en el producto. A este componente se le conoce como validación la cual se divide en dos:

- Validación inicial: En esta se determinan que el plan es científico y técnicamente sólido, que todos los peligros han sido identificados y que si el plan HACCP se implementa adecuadamente estos peligros serán controlados efectivamente. La información necesaria para validar el plan HACCP a menudo incluye (1) asesoramiento de expertos y estudios científicos y (2) observaciones, mediciones y evaluaciones en la planta.
- Validación periódica: Todo establecimiento debe validar periódicamente su plan HACCP al menos una vez por año.

3.- Revalidación: Cada vez que aparezca un nuevo hecho que resulte en un riesgo para la salud y que esté involucrado el producto en cuestión, o a la aparición de un nuevo peligro emergente, cambios en el personal, formulación del producto entre otros debe realizar una revalidación del HACCP.

4.4.12 Establecer registro y documentación apropiados (Principio 7)

Los registros son pruebas, por escrito, que documentan un acto o hecho. Son esenciales para revisar la adecuación del plan HACCP y la adhesión del sistema HACCP al plan. Los archivos contendrán documentos permanentes y registros activos¹⁰.

Los registros bien archivados son pruebas irrefutables de que los procedimientos y procesos se están cumpliendo, según las exigencias del plan HACCP. La mejor garantía de inocuidad del producto es el cumplimiento de los límites críticos específicos establecidos para cada PCC¹⁰. La documentación resulta en registros permanentes sobre la inocuidad del producto. Durante una auditoría oficial de conformidad, los

registros de la empresa pueden ser la fuente más importante para averiguar la eficacia de los procesos y procedimientos usados en el establecimiento en cuestión.

De la documentación permanente que debe archivar y estar disponible es la siguiente:

- Los documentos de apoyo en el plan HACCP incluyen informaciones y datos usados para establecer el plan, como:
- Programas de prerrequisitos.
- Programas de capacitación.

Y se llevarán los siguientes registros activos:

- 1.- Registro de monitores de PCC donde se demuestre el control de los mismos.
- 2.- Registro de acción correctiva.
3. Registro de actividades de verificación.

5.0 Diferencia entre esterilización terminal y procesamiento aséptico

Existen diferencias básicas entre la producción de productos farmacéuticos estériles que utilizan procesamiento aséptico y producción mediante esterilización terminal.

5.1 Esterilización terminal

La esterilización terminal suele implicar llenar y sellar contenedores primarios de producto bajo condiciones ambientales de alta calidad. Los productos se llenan y sellan en este tipo de ambiente para minimizar el contenido microbiano. En la mayoría de los casos, el producto, el envase y el cierre tienen baja carga biológica, pero no son estériles. El producto en su recipiente final se somete entonces a un proceso de esterilización tal como calor o irradiación¹¹. Por otro lado, un producto farmacéutico esterilizado terminalmente, se somete a una esterilización final en un recipiente sellado, limitando así la posibilidad de error.

5.2 Procesamiento aséptico

El procesamiento aséptico involucra más variables que la esterilización terminal. Antes del montaje aséptico en un producto final, las partes individuales del producto final se someten generalmente a diversos procedimientos de esterilización. Por ejemplo, los envases de vidrio se someten a calor seco; Los cierres de goma se someten a calor

húmedo; y las formas de dosificación líquidas se someten a filtración. Cada uno de estos procesos de fabricación requiere validación y control. Cualquier manipulación manual o mecánica del fármaco esterilizado, componentes, recipientes o cierres antes o durante el montaje aséptico plantea el riesgo de contaminación y por lo tanto requiere un control cuidadoso¹².

6.0 Principales procesos de esterilización empleados en la fabricación de medicamentos estériles

La esterilización se puede lograr mediante el empleo de calor húmedo o seco, por irradiación de radiación ionizante (notando que la irradiación ultravioleta no es normalmente un método aceptable de esterilización), empleando óxido etileno (o algún otro agente esterilizador gaseoso que sea adecuado), o por filtración y el subsecuente llenado aséptico del envase final. Cada método tiene sus ventajas y desventajas. Donde sea posible y practicable, la esterilización por calor es el método a elegir. En todo caso, el proceso de esterilización debe ser acorde con los registros sanitarios de manufactura y comercialización.

6.1 Esterilización por Filtración

Este método está indicado para soluciones lábiles al calor. Los microorganismos presentes son removidos mediante el pasaje de la solución a través de un medio filtrante de tamaño de poro adecuado. Los elementos que entren en contacto con la solución deben ser estériles.

Los materiales de filtración disponibles actualmente incluyen acetato de celulosa, nitrato de celulosa, acrílicos, policarbonato, poliéster, PVC, nylon, vinilo, PTFE, y membranas metálicas entre otros. En todos los casos las membranas deben tener la capacidad de retener el 100% de un cultivo de 10^7 UFC de *Pseudomonas diminuta* por cm^2 de superficie de la membrana a una presión de no menos de 30 psi (2,0 bares). La clasificación nominal de estas membranas es de 0,2 o 0,22 μm dependiendo del fabricante¹¹.

6.2 Esterilización por Radiación

La esterilización mediante proceso de radiación se basa en la aplicación de radiación ionizante procedente de una fuente de radioisótopos de Co 60 o Cs 137 emisora de radiación gamma, o de un haz de electrones de alta energía, obtenida con un acelerador de electrones o de un generador de rayos X. En ambos casos el parámetro crítico del proceso es la dosis absorbida por el producto. La determinación de la dosis se debe establecer dentro de un rango de dosis máxima-dosis mínima que asegure que las propiedades del artículo no se vean alteradas.

Es aplicable sobre una amplia variedad de productos, aunque se debe considerar la posibilidad de cambios cualitativos luego de la aplicación de este método, puesto que produce ruptura de uniones químicas en las macromoléculas, y formación de especies reactivas (radicales libres) que pueden provocar alteraciones variadas en los materiales¹¹.

6.3 Esterilización por óxido de etileno

El óxido de etileno es un agente alquilante que reacciona con grupos químicos presentes en los ácidos nucleicos y proteínas de los microorganismos. Su utilización como alternativa a métodos físicos se justifica exclusivamente cuando por su naturaleza el producto pueda sufrir alteraciones por calor. Los parámetros críticos del proceso son temperatura, concentración del gas, humedad relativa porcentual y tiempo de esterilizado.

El método tiene aplicación sobre una amplia variedad de productos permitiendo operar aún a temperaturas inferiores a 40 °C. El óxido de etileno es tóxico, inflamable y explosivo, por lo que se requiere para la operación de los esterilizadores establecimientos equipados con las instalaciones y medidas de seguridad necesarias para el almacenamiento y manipuleo correcto de este producto¹¹.

6.4 Esterilización por calor seco

La esterilización con calor seco es un proceso utilizado para artículos hechos de materiales termoestables (vidrio, acero inoxidable, líquidos no acuosos, polvos, etc.) que pueden resistir temperaturas elevadas sin sufrir daños. Debido a que la esterilización por calor seco depende del aire para la transferencia de calor hacia los artículos de carga, el proceso toma más tiempo que un proceso con vapor para un

artículo o carga de tamaño comparable. Los periodos de calentamiento y enfriamiento prolongados requieren el uso del método de sobremuerte para el desarrollo y validación del ciclo. La esterilización con calor seco por lo regular se lleva a cabo en el intervalo de 160 a 250°C de 1 a 2 horas.

El método de calor seco se utiliza también para la esterilización y despirogenado simultáneos de envases de vidrio, ya sea operando en lotes, como parte integral de un proceso de llenado aséptico de producto. En los procesos de despirogenización, las temperaturas empleadas son más elevadas que las requeridas con fines de esterilización únicamente, utilizándose habitualmente 250 °C y un tiempo en base a la determinación de factor F_h en los estudios de validación¹³.

6.5 Esterilización por calor húmedo

Es el método de elección para la fabricación de productos estériles. Su efecto esterilizante se fundamenta en la acción del calor transmitido por el vapor saturado a presión superior a la normal sobre los componentes celulares, produciendo coagulación proteica, ruptura de DNA y RNA y pérdida de material de bajo peso molecular, logrando así inactivación de los microorganismos. Los parámetros críticos del proceso son temperatura, tiempo y vapor saturado, siendo la temperatura de referencia para el proceso 121 °C¹³.

7.0 Generalidades del proceso de esterilización por calor húmedo

Existen dos tipos de procesos de vapor, de los cuales cada uno consta de dos tipos diferentes de ciclos de esterilización:

- Procesos de Vapor Saturado
 - ✓ Proceso con Pre-Evacuaciones.
 - ✓ Proceso con desplazamiento por gravedad.
- Proceso de Aire a Sobrepresión.
 - ✓ Procesos con Mezclas con Vapor- Aire.
 - ✓ Procesos con Agua Sobrecalentada.

Cualquiera de estos procesos (se describen más adelante) aseguran un nivel de aseguramiento de esterilidad en los materiales o productos a esterilizar, pero el empleo o uso de cualquiera de ellos depende de:

- Si el material o producto es termolábil.
- El tipo de patrón de carga a esterilizar (Duros/Porosos o Líquidos).
- La disponibilidad del equipo.
- Y el tipo de enfoque para el desarrollo del ciclo de esterilización¹⁵.

Un ciclo típico de esterilización con vapor saturado consta de una etapa inicial de eliminación previa del aire de la cámara y de los productos, lo que se consigue habitualmente mediante el desplazamiento del aire dentro de la cámara de esterilización por gravedad, o por medio de vacío fraccionado alternado con inyecciones de vapor saturado (ver figura 2), seguido de la etapa de esterilizado o tiempo de contacto con el vapor saturado a la temperatura preestablecida; finalmente se procede al secado del material, etapa fundamental para mantener las propiedades barrera del envase.

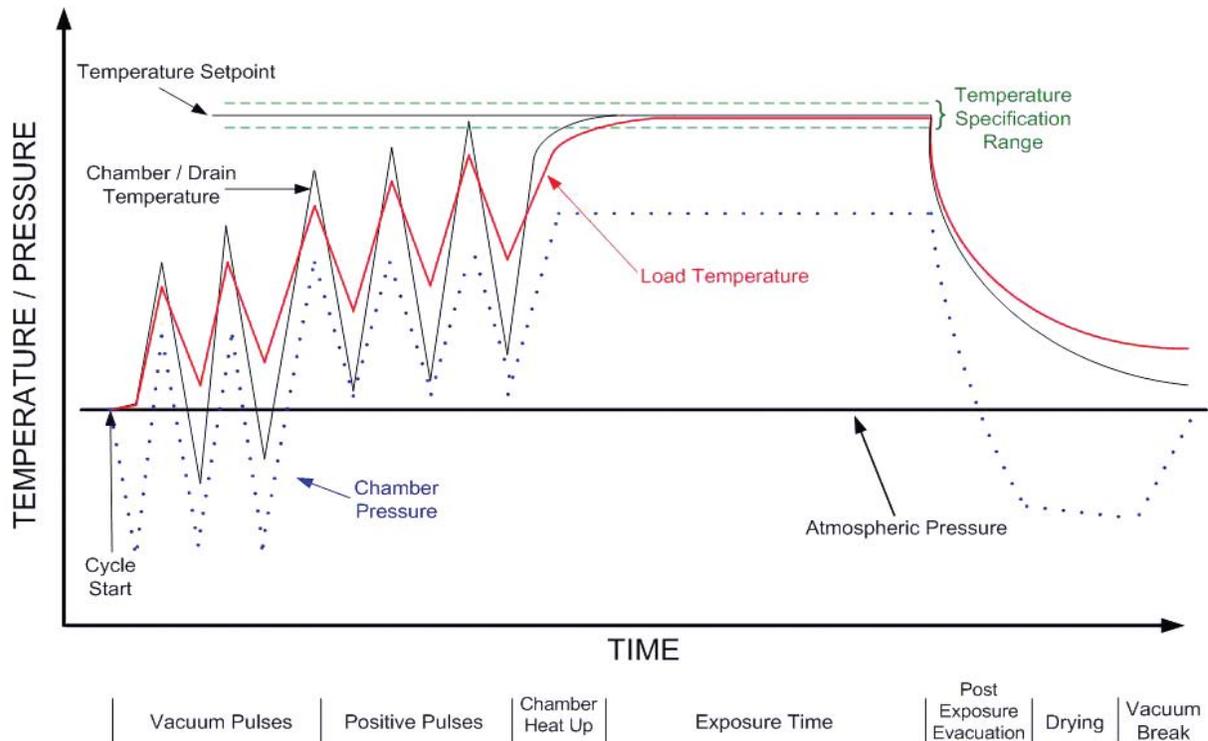


Figura 2. Ejemplo de un proceso de esterilización con pre evacuaciones de vacío. Al inicio del ciclo se observan 5 pulsos de vacío alternados con sus respectivas inyecciones de vapor, seguido de la fase de exposición y finalmente la etapa de secado. Fuente: Technical Report No. 1 Revised 2007, Validation of Moist Heat Sterilization Process: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control.

7.1 Enfoques para el desarrollo de un ciclo de esterilización

Existen tres enfoques principales de diseño para realizar ciclos de esterilización, los cuales se basan en gran medida en la estabilidad térmica del producto y de los materiales a esterilizar los cuales son:

- El enfoque de diseño por el método de sobremuerte (Overkill).
- El método de diseño específico del producto.
- Método de esterilización por enfoque de indicador biológico /biocarga

7.1.1 Método de Esterilización por sobremuerte (OVERKILL)

El método de sobremuerte es el método más simple de establecer, pero el de mayor impacto sobre los materiales. Este método requiere menos información sobre la carga biológica de los materiales a esterilizar por consiguiente tiene un mayor potencial de degradar los artículos esterilizados, ver figura 3. La esterilización por sobremuerte se emplea solamente cuando los artículos que se están esterilizando pueden soportar la exposición prolongada del o en el proceso de esterilización y se usa con mayor regularidad para metales, vidrio y demás artículos que no se ven afectados por la exposición al proceso. Este método se puede definir como un proceso en el que la destrucción de una alta concentración de un microorganismo resistente sustenta la destrucción de biocarga presente en el procesamiento de rutina razonablemente prevista. Dicho objetivo se puede demostrar consiguiendo una letalidad (F_0) mínima definida en 12 logaritmos o minutos; una serie de condiciones del método definidas; o una confirmación de reducción logarítmica mínima de un indicador biológico resistente¹².

7.1.2 Método de esterilización por enfoque de diseño específico del producto

Este método se usa cuando la estabilidad del material es limitada o cuando no se encuentran microorganismos indicadores biológicos adecuados disponibles para su uso con el proceso de esterilización. El método basado en la biocarga se puede definir como el método en que se evalúan muestras de biocarga del material de manera rutinaria para determinar su resistencia al proceso de esterilización y que se puede utilizar para demostrar la efectividad del proceso, ver figura 3¹¹.

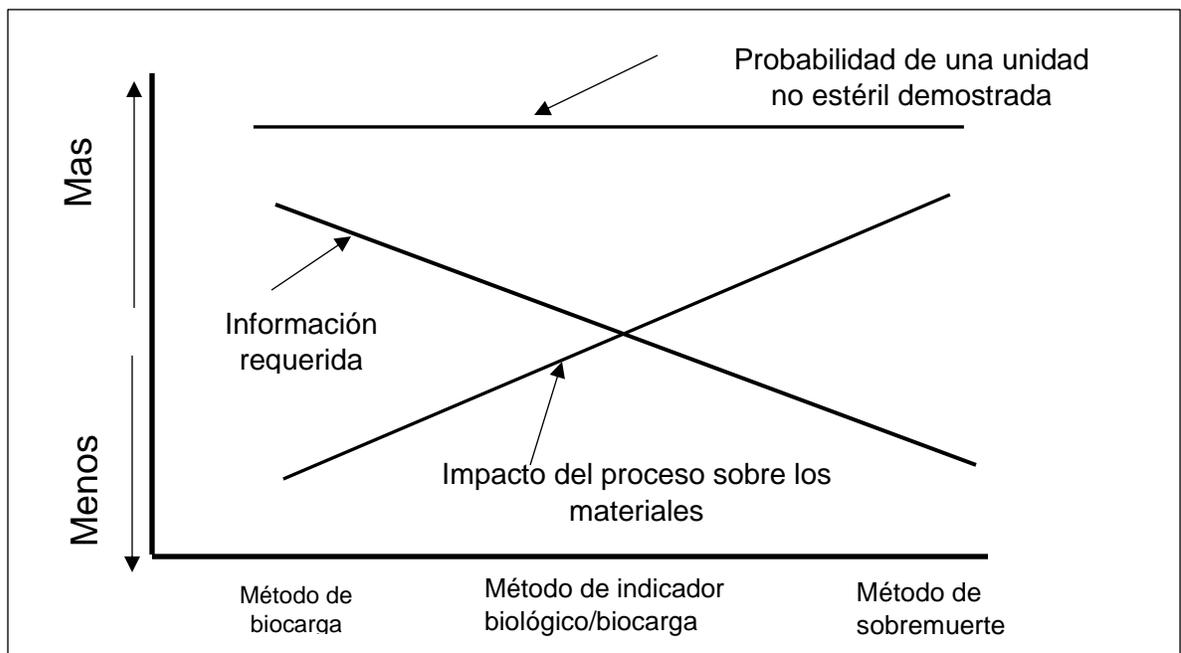


Figura 3. Comparación de los tres métodos de esterilización ya sea por sobremuerte, biocarga e indicador biológico/biocarga teniendo conocimiento en: la biocarga a esterilizar, en las características termolábiles de la carga y cantidad de calor entregada a la biocarga. Fuente: U.S. Pharmacopeia National Formulary 39 2016.

7.1.3 Método de esterilización por enfoque de indicador biológico /biocarga

Cuando exista la posibilidad de que los artículos se dañen debido a la exposición prolongada al proceso de esterilización, no sería factible el uso de un método de sobremuerte. En estos casos, la demostración de la efectividad del ciclo de esterilización, requiere no solo de información sobre las condiciones propias del método, sino también conocimientos sobre la resistencia y el control de la población de la biocarga del material.

Este método se usa ampliamente para para la esterilización terminal de soluciones termolábiles y medios de laboratorio. Esta estrategia de esterilización recibe el nombre de método indicador biológico/biocarga o método combinado en el que se puede usar la destrucción incompleta (o destrucción de una población modesta) de un bioindicador biológico resistente para demostrar la capacidad del método de destruir la biocarga presente de manera confiable. Esto se logra usando conocimientos detallados de la biocarga y de las poblaciones del indicador biológico y su resistencia relativa¹¹.

7.2 Tipos de proceso de Esterilización con vapor Saturado

El tipo de ciclo de esterilización con vapor a utilizar es dependiendo de las necesidades del producto y de la disponibilidad del equipo. Existen diferentes tipos de

ciclos de esterilización utilizadas durante el procesamiento aséptico y empleando la metodología de sobremuerte overkill, algunas de ellas se mencionan a continuación.

7.2.1 Desplazamiento del aire por gravedad

Es el ciclo de esterilización por vapor más común y más simple. Durante un ciclo de gravedad, el vapor se bombea a la cámara de la autoclave la cual contiene aire del ambiente. Debido a que el vapor tiene una densidad más baja que el aire, sube a la parte superior de la cámara y eventualmente desplaza todo el aire. Cuando el vapor llena la cámara, el aire es expulsado a través de un respiradero de drenaje. Al empujar el aire hacia fuera, el vapor es capaz de contactar directamente con la carga y comenzar a esterilizar¹².

Al final del ciclo, el vapor se descarga a través de la ventilación de drenaje. Sin embargo, la carga puede estar caliente y posiblemente húmeda. Para solucionar este problema, las autoclaves de gravedad pueden equiparse con una función de vacío post-ciclo para ayudar a secar la carga. Si está equipado con esta función, el esterilizador ejecuta un ciclo de gravedad normal y después de que la carga se esteriliza, un vacío extrae vapor y condensación a través de la ventilación de drenaje. Los ciclos de gravedad se utilizan comúnmente en cargas como cristalería, residuos bio-peligrosos (residuos de bolsas rojas), contenedores ventilados y ciertos tipos de instrumentos sin envolver.

7.2.2 Desplazamiento del aire por pre-evacuaciones

El desplazamiento de aire por gravedad (como se ha descrito anteriormente) no es tan eficaz en cargas porosas o recipientes parcialmente ventilados ya que el aire no es desplazado fácilmente de los materiales.

Este proceso consiste en una serie de inyecciones de vapor y aplicaciones de vacío alternas (también llamados pulsos de vacío) para eliminar dinámicamente el aire de la cámara y de los materiales a esterilizar antes de la fase de exposición o esterilización. La ausencia de aire dentro de la cámara permite que el vapor penetre en la carga dando como resultado una esterilización más fiable y con la opción de tiempos de ciclos de esterilización más cortos. Este proceso es especialmente adecuado para cargas porosas/duras¹².

La cantidad de pulsos de vacío varían pero si cada pulso de vacío es a 0,1 atmósfera, entonces cada pulso reducirá el aire en el esterilizador en un 90%.

Tres pulsos de vacío con las correspondientes cargas de vapor eliminan efectivamente el 99,9% del aire (ver figura 2)¹³.

7.3. Tipos de proceso de Esterilización con Sobrepresión de aire

Se emplea principalmente en la esterilización terminal de recipientes sellados con soluciones acuosas como jeringas precargadas, viales y contenedores semirrígidos. El principio de basa en que a medida de que se calienta el líquido del contenedor, el gas que se encuentra entre el espacio del líquido y el contenedor se expande, y la presión interna aumenta por lo que la presión de la cámara debe aumentar para minimizar el diferencial (entre la presión interna del recipiente y la cámara), manteniendo el contenedor su forma e integridad del cierre, y en el caso de las jeringas, la posición del tapón el recipiente. Existen dos procesos de esterilización que emplean sobrepresión de aire los cuales se mencionan a continuación¹³.

7.3.1 Esterilización con Mezclas Vapor-Aire

Consiste en añadir en la cámara de la autoclave una cierta cantidad de aire un poco antes de alcanzar la temperatura de exposición con solo vapor, para crear una presión total por encima de la presión de saturación del vapor (a una temperatura especificada), se denomina proceso de mezcla vapor-aire¹³. En la mezcla vapor aire se reduce la transferencia de calor en comparación con el vapor saturado solo. La mayoría de los esterilizadores de vapor/aire utilizan un ventilador incorporado en la parte superior para recircular y mezclar el aire y el vapor¹³.

7.3.2. Esterilización con Agua Sobrecalentada

El proceso típico de recirculación de agua sobrecalentada comienza por la adición de agua al esterilizador a un nivel predefinido (por debajo de la zona de producto). Entonces una bomba de recirculación de agua inicia en forma continua recirculando el agua desde el fondo del esterilizador hasta las boquillas de aspersion. Durante el calentamiento, el agua se calienta al contacto con el vapor. Se logra mantener en estado líquido aplicando aire comprimido estéril durante la exposición, el cual es

añadido a la cámara para alcanzar la sobrepresión deseada ¹⁴. El enfriamiento se logra a través de un intercambiador de calor, manteniendo la presión con el aire comprimido hasta que el producto o material se ha enfriado lo suficiente para poder despresurizar la cámara.

Este tipo de proceso no requiere el uso de una camisa sino que requieren controles específicos del nivel de agua¹³.

7.4 Tipos de cargas para esterilizar

7.4.1 Cargas Duras/Porosas

Las cargas porosas / duras contienen artículos en los que la esterilización se consigue por contacto directo con vapor saturado. Las cargas porosas / duras, tal como se usan en la industria farmacéutica, engloban artículos porosos (Tales como filtros de cartucho y tela empaquetada) y artículos duros (tales como recipientes de acero inoxidable y partes de máquinas), ver figura 4. No es una práctica común desarrollar ciclos específicos de esterilización para cada tipo de artículo.

Ejemplos de artículos porosos / duros incluyen pero no se limitan a:

- Filtros (membranas de disco, membranas de cartucho y filtros de profundidad).
- Tapones y otros materiales de cierre poliméricos.
- Tubos y mangueras.
- Prendas de vestir.
- Equipo de limpieza.
- Piezas de cambio de máquina.

* Los filtros deben ser esterilizados de acuerdo con las recomendaciones de los fabricantes.



Figura 4. Ejemplo de un patrón de carga Porosas/Duras envueltos con papel grado médico, se pueden observar ollas de diferente volumen, mangueras, filtros, etc, empleados para la fabricación de estériles.

7.4.2 Cargas Líquidas

Esta carga consiste en recipientes sellados llenos de líquido que en un entorno de producción son a menudo homogéneos, ver figura 5.

Este tipo de cargas se esteriliza aplicando calor al envase, calentando la pared del envase y, en última instancia, calentando el volumen del líquido interno. Esto se puede lograr usando vapor de agua, agua sobrecalentada y aire en diversas combinaciones¹².

Debe tenerse en cuenta y controlar el volumen de la cámara de aire dentro del envase, a fin de poder contrarrestar la presión interna de manera suficiente, con la finalidad de conservar la integridad del sistema envase/cierre ¹².

Ejemplos de recipientes llenos de líquido incluyen, pero no se limitan a:

- Formulaciones (soluciones, suspensiones y / o emulsiones) en su envase de producto final.

(Por ejemplo, vial, bolsa, botella, jeringa o ampollas)

- Fluidos residuales post-ensayo o post-proceso que contienen microorganismos potencialmente patógenos.



Figura 5. Ejemplos de viales y botellas

8.0 Aplicación de las directrices del sistema HACCP en el proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones empleando el método de sobremuerte (Overkill)

8.1 Formación del equipo HACCP

El equipo HACCP está conformado por aquellos representantes de todas las áreas de la empresa que conozcan el proceso a fondo, cada uno desde su propio punto de vista. Su responsabilidad es identificar los peligros potenciales, asignar niveles de severidad, ocurrencia y detectabilidad, recomendar criterios para la prevención, monitoreo y verificación de los peligros identificados; tener previstas acciones correctivas apropiadas cuando ocurra una desviación, así como proponer mejoras al sistema. Los miembros del equipo son expertos en el proceso a analizar, están capacitados y cuentan con conocimientos técnicos y científicos específicos del proceso además en el área en la cual se desempeñan un ejemplo de cómo formar esta organización es el que se muestra en la figura 6, donde en la cabeza se encuentra el director de calidad como el responsable o líder de implementar el sistema HACCP en la organización, el Gerente de calidad como segundo al mando en la implementación del sistema y de ahí las diferentes jefaturas junto a su personal de operación técnica para dar seguimiento a las diferentes funciones en el control del sistema HACCP.

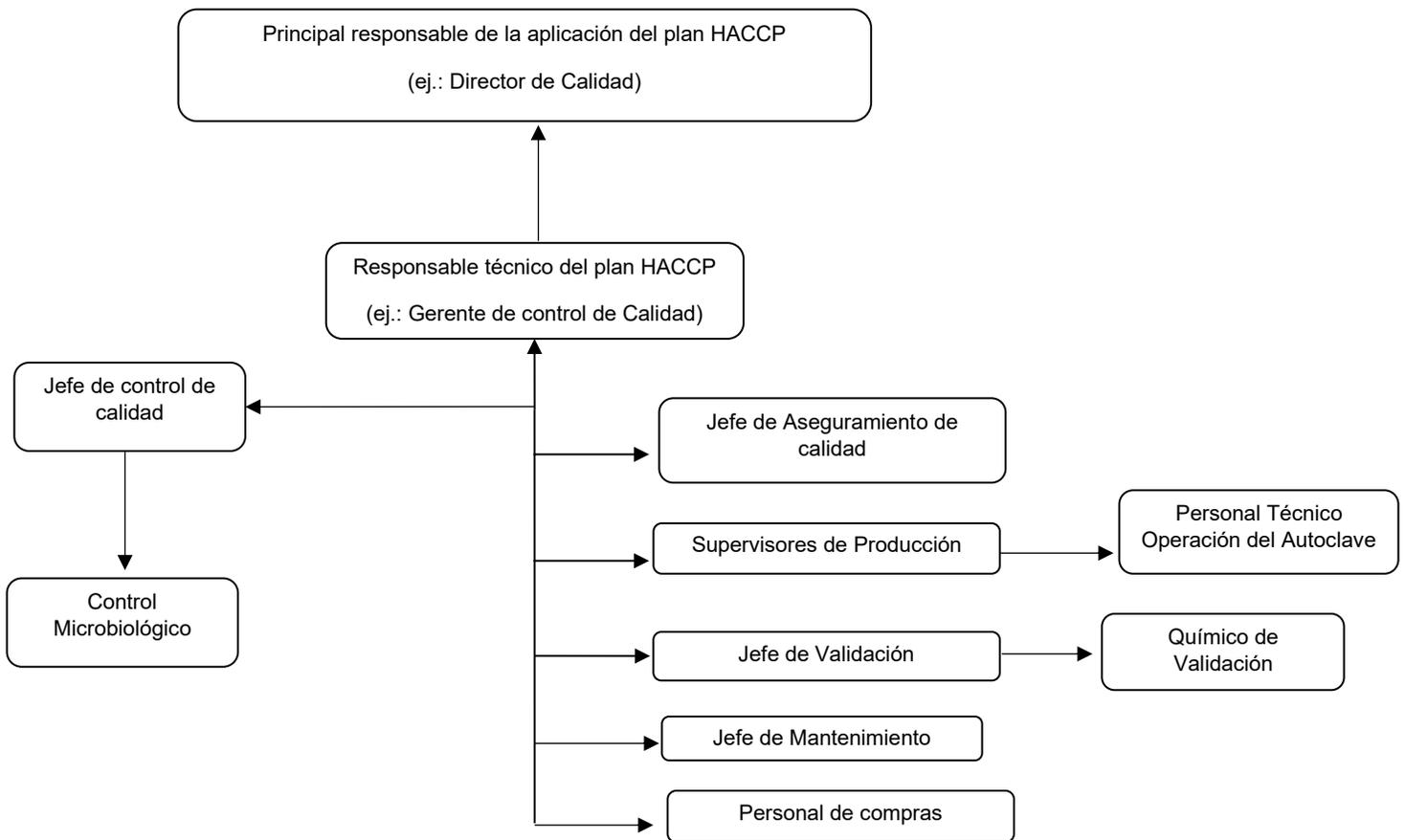


Figura 6. Ejemplificación de un diagrama de flujo donde se muestran los posibles integrantes para la formación de un equipo HACCP para el proceso en estudio.

8.2 Descripción del proceso de esterilización

Los materiales esterilizados son empleados para los procesos de producción de parenterales por la vía del procesamiento aséptico, los cuales deben estar libres de cualquier entidad microbiológica y de esporas proporcionando una probabilidad mínima de una unidad no estéril de $\leq 10^6$, es decir una probabilidad menor o igual a 1 en 1 millón de que se encuentre una unidad de producto contaminada con microorganismos viables. En la siguiente tabla se muestra un ejemplo de la descripción generalizada del proceso de esterilización con vapor saturado por pre-evacuaciones, la composición del patrón de carga a esterilizar, el tipo de envoltura a emplear para su esterilización el tiempo de vigencia en que se puede utilizar el material una vez estéril, las condiciones de almacenamiento una vez finalizada la esterilización y por último los puntos de distribución dentro del área de fabricación en donde será empleado este material para la fabricación de parenterales, ver tabla 1. En la tabla 2 se describen las actividades a realizar para cada una de las 7 etapas que conforman el proceso de esterilización con vapor saturado con pre-evacuaciones.

Nombre del proceso	Esterilización con vapor saturado por pre-evacuaciones
Descripción del proceso	El aire es removido mecánicamente de la cámara y de la carga a través de una serie de pulsos de vacío y de presión. Esto permite que el vapor penetre en áreas porosas de la carga. Posteriormente a esta etapa le sigue una fase de exposición la cual está regida por un tiempo de permanencia mínimo a una temperatura de 121 °C para asegurar el cumplimiento de la letalidad del método (F ₀). Finalmente le sigue la etapa de secado en donde se extrae la humedad de los materiales para poder ser almacenado ¹² .
Composición de/los Patrón/es de carga Duras/Porosas*	<ul style="list-style-type: none"> • Filtros (membranas de disco, membranas de cartucho) • Tapones • Tubos y mangueras • Prendas de vestir y de limpieza • Equipo de limpieza • Materiales de acero inoxidable • Piezas de cambio de máquina • Bidones • Carcasa • Platos de Filtración
Tipo de envoltura para los patrones de carga	Se utiliza papel grado médico para envolver los diferentes materiales que constituyen los patrones de carga ¹¹
Vigencia de esterilización	El material esterilizado tiene una vigencia de 3 días**
Condiciones de almacenamiento	El material debe estar debidamente identificado sin roturas en su envoltura, con cambio de color en la cinta testigo y en áreas asépticas con clasificación de aire ISO-Clase B o 7, con una temperatura de 18-25°C y una humedad relativa de 30-65%**.
Puntos de distribución	Área de fabricación de estériles

*Ejemplo de un patrón de carga con instrumentos para la fabricación de estériles antes del llenado aséptico.

**Establecidos con base a los procedimientos normalizados de operación del lugar de trabajo.

Tabla 1. Generalidades del proceso de esterilización con vapor saturado por pre-evacuaciones.

Descripción de las etapas del proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones empleando el método de sobremuerte (Overkill).

<p>Lavado de material y uniformes</p>	<p>-Proceder primero al enjuague del material de vidrio (bidones), silicón (mangueras, empaques tapones para bidón) material de polipropileno (agitadores, palas, jarras), y material de acero inoxidable (ollas, serpentines, platos de filtración, sistema de llenado, válvulas de tanques etc.), con agua purificada, posteriormente frotar con un paño de microfibras con solución limpiadora (detergente neutro), cada uno de los materiales hasta que queden totalmente limpios. Proceder al enjuague tres veces con agua destilada, y secar con aire comprimido filtrado.</p> <p>-Para el lavado de uniformes y pre uniformes lavar en una lavadora mediante las condiciones establecidas en el procedimiento y proceder al secado con ayuda de una secadora. Finalmente proceder al doblado de uniformes y pre uniformes.</p>
<p>Preparación de material</p>	<p>En volver materiales de fabricación con papel grado médico conforme a los procedimientos establecidos, e identificar con cinta testigo.</p> <p>Envolver pre uniformes y uniformes en papel grado médico, conforme a los procedimientos establecidos e identificar con cinta testigo.</p>
<p>Acomodo de material en el autoclave</p>	<p>Dependiendo del patrón de carga ya sea carga máxima o mínima distribuir el material a lo largo y ancho del carro transportador de la autoclave asegurándose de no saturar la cámara y de no quedar en contacto con las paredes laterales, superior e inferior del equipo. Asegurarse que los materiales de mayor tamaño queden en los estantes inferiores y los de menor tamaño en los estantes superiores del carro transportador de la autoclave. Y colocar un bioindicador con esporas de Geobacillus stearothermophilus o equivalente.</p>
<p>Calentamiento</p>	<p>Realizar inyecciones alternas de vapor con sus consecutivos drenajes de condensado (tres pulsos de vapor) para extraer el aire que se encuentra dentro de los materiales a esterilizar y de la cámara del autoclave.</p>
<p>Exposición</p>	<p>Esterilizar a una temperatura de 121 °C, con una presión de 20 PSI y dependiendo el patrón de carga a esterilizar determinar el tiempo de exposición establecida conforme a la letalidad mínima acumulada (F₀) obtenida en los estudios de validación, la cual puede ser de 15 minutos en adelante.</p>

Enfriamiento	Después de terminada la fase de exposición proceder al secado del material, mediante la entrada de vacío de 1.0- 2.0 psi y una presión dentro de la cámara de 1.0 psi. Esto permitirá que el agua del condensado se evapore de la carga esterilizada, quedando suficientemente seco el material y su envoltura.
Almacenamiento del material	Una vez terminado el ciclo de esterilización dar aviso al personal que se encuentra en la otra compuerta de salida del autoclave (la cual se encuentra en el área aséptica) para retirar todo el material esterilizado del carro transportador y trasladar a las áreas correspondientes ya sea en los compartimientos asignados para el caso de los uniformes y pre uniformes.

Tabla 2. Etapas para la ejecución del proceso de esterilización con vapor saturado. Este esquema de esterilización fue desarrollado en condiciones reales en una planta farmacéutica para la fabricación de estériles.

8.3 Identificar el uso previsto

Una vez realizada la esterilización de los diferentes materiales que conforman los patrones de carga, estos son empleados para la fabricación de fenitoína sódica la cual se usa para controlar determinados tipos de convulsiones y para tratar y prevenir las convulsiones que pueden aparecer durante una cirugía del cerebro o del sistema nervioso, o después de esta. La fenitoína pertenece a una clase de medicamentos llamados anticonvulsivos. Actúa disminuyendo la actividad eléctrica anormal del cerebro. Este medicamento es fabricado mediante el procesamiento aséptico y sus presentaciones son ampollitas de 1, 2 y 5 mL. Como parte de la técnica del procesamiento aséptico el producto es fabricado por partes. Primero en un área ISO-clase 7 el activo es mezclado con los demás componentes y filtrado para eliminar la carga biológica con ayuda de un plato de filtración empleando filtros de 0.2µm. Los materiales utilizados para su fabricación necesitan ser esterilizados por partes en este caso por vapor saturado, y estos incluyen pre-uniformes y uniformes que emplean los operadores, así como: piezas para el ensamble de tanques, carcasas, platos de filtración, mangueras, jarras, bidones, agitadores entre otros. Previamente dichas ampollitas son despirogenizadas por calor seco en un horno a una temperatura de 250°C. Las ampollitas son llenadas y selladas bajo una campana de flujo unidireccional ISO-clase 5.

La población consumidora de este medicamento son: Hombres, mujeres, niños y ancianos.

8.4 Ejemplo de un Diagrama de flujo o mapa de proceso

El propósito del diagrama de flujo o mapa del proceso es proporcionar una descripción simple y clara de todas las operaciones involucradas en el proceso del producto en cuestión. Abarca todas las etapas del proceso así como los factores clave que puedan afectar la estabilidad y sanidad del producto. En la figura 7 se muestra un ejemplo de cómo diseñar un diagrama de flujo en el que se abarquen de manera simplificada las características a seguir de cada una de las etapas del proceso de esterilización, desde el lavado del material, la manipulación del equipo, el acomodo del material, los parámetros de operación, el almacenamiento del material, el registro de las condiciones del ciclo de esterilización y la clasificación de área de fabricación establecido en el apéndice normativo A de la NOM-059-SSA1-2015.

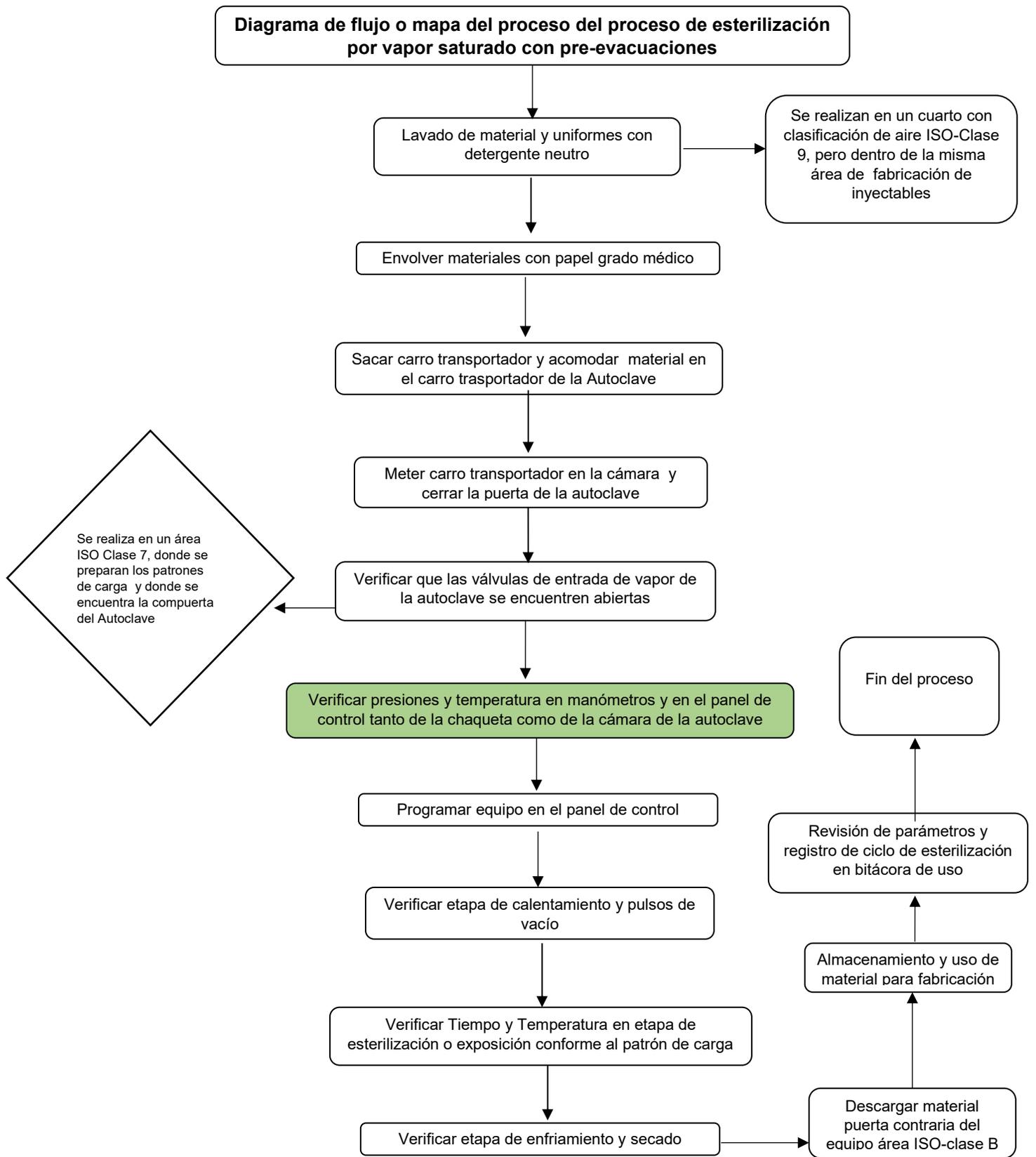


Figura 7. Ejemplo de un diseño de diagrama de flujo con los pasos para la ejecución de un proceso de esterilización con vapor saturado para la fabricación de estériles.

8.5 Confirmación in situ del diagrama de flujo o mapa del proceso

Como parte del plan de confirmación del diagrama de flujo o mapa de proceso establecido en el punto anterior, es necesario que el equipo HACCP realice la confirmación a pie, de todas actividades que se describieron en el mapa de proceso, para confirmar que efectivamente se estén ejecutando como se están describiendo. En la figura 8 se muestra un ejemplo de un plano arquitectónico de un área de fabricación de inyectables en donde se marca con línea roja el recorrido del personal a través de diferentes cuartos para realizar la fabricación de estériles que incluye el proceso de esterilización con vapor saturado. Este recorrido incluye desde el cuarto donde es lavado los materiales, el cuarto limpio donde se realiza la sanitización, la envoltura del material con papel grado médico, y el acomodo de los mismos dentro de la autoclave, hasta la descarga de los materiales en el área aséptica y su almacenado o uso para el proceso de fabricación.

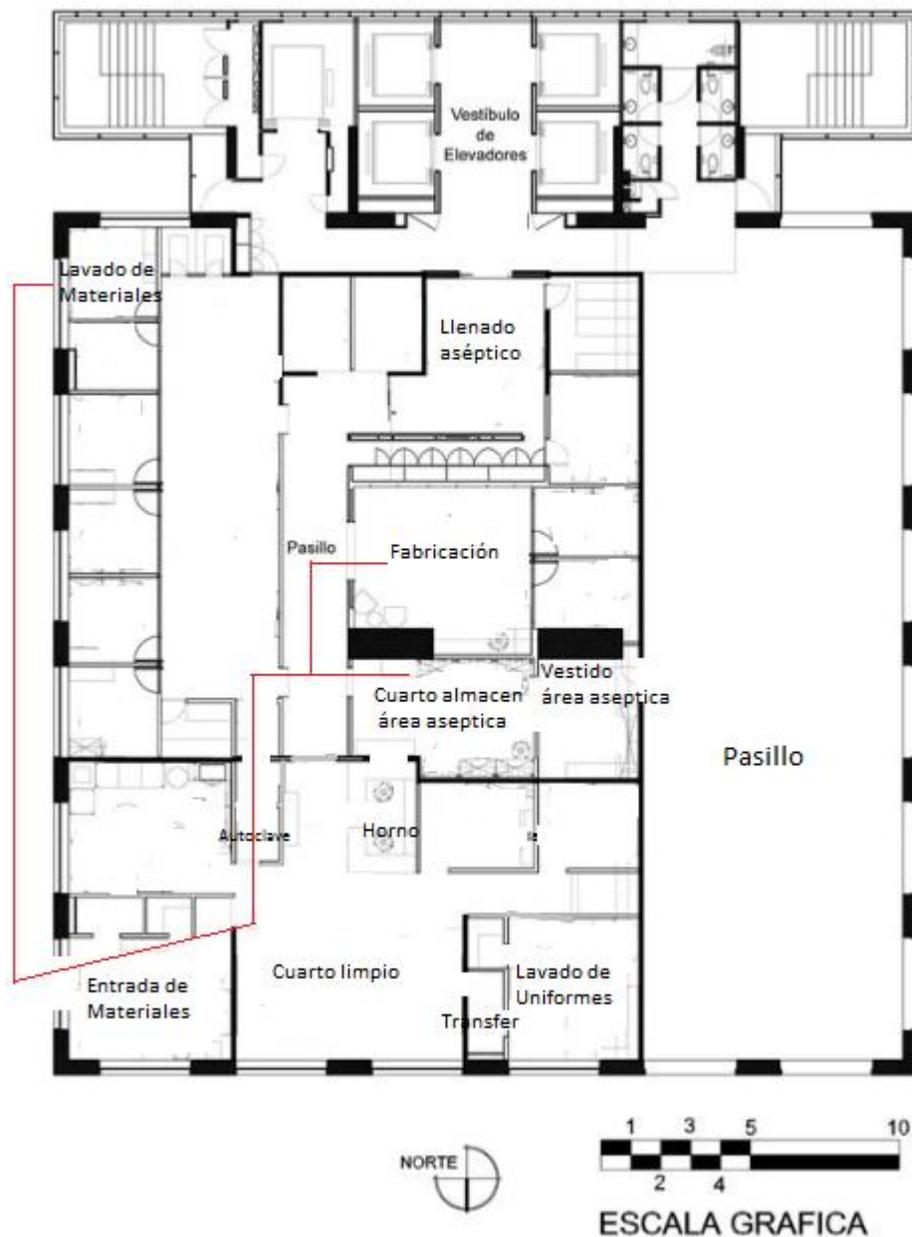


Figura 8. Ejemplo de un plano arquitectónico de un área de inyectables en donde se realizan todas las actividades relacionadas del proceso de esterilización con vapor saturado.

8.6 Aplicación principio 1. Enlistar todos los peligros potenciales asociados a cada etapa del proceso, mediante un análisis de esos peligros y considerar cualquier medida para controlar los peligros.

Con base a cada etapa descrita anteriormente para el proceso de esterilización, se identifican los peligros químicos físicos y biológicos con sus respectivas medidas preventivas para poder controlarlos o erradicarlos, ver tabla 4. Posteriormente se

realiza un análisis de peligros basado en el AMEFC el cual forma parte del sistema de gestión de riesgos de la calidad del ICH Q9 en donde se evalúan la severidad, la ocurrencia y la detección para cada peligro potencial detectado en cada etapa del proceso y con ello se puede diseñar la siguiente la matriz de peligros con su correspondiente ponderación:

Matriz de análisis de peligros

Severidad		Ocurrencia		Detección	
1	Baja. No afecta al paciente	1	Baja. La falla es poco probable casi nunca	1	Baja. Controles actuales sin duda detectan una falla de este tipo
2	Moderada. Mayor afectación al producto, ninguna lesión en el paciente, viola un requisito regulatorio	2	Moderado. Fallas ocasionales cada medio año	2	Moderado. Controles actuales probablemente detectan una falla de este tipo
3	Alta. Mayor afectación en el producto, posible lesión en el paciente	3	Alto. Repetidas fallas, se presenta una falla cada semana o mes	3	Alto. Remota posibilidad de detección por los controles actuales
4	Muy alta. Serios daños al paciente	4	Muy alto. La falla es casi inevitable, se presenta 1 por lote o casi siempre	4	Muy alto. La falla no es detectable.

Tabla 3. Ejemplo de un diseño de matriz de peligros con 3 variables: severidad, ocurrencia y detección, con sus respectivos riesgos y ponderaciones.

Como se observa en la matriz de peligros se establecieron 4 grados de riesgo (muy alta, alta, moderada y baja) por cada una de las variables de severidad, ocurrencia, y detectabilidad. Con el producto de cada ponderación se obtuvieron 64 combinaciones o NPR, de las cuales se fue analizando una por una, donde en primera instancia se encontró que todos los NPR'S menores o iguales a 8 no representa un PCC definiendo a este valor como límite inferior.

Este valor se asignó porque dentro del análisis de la variable de severidad ante la posibilidad de que ocurra una falla durante el proceso, que con lleve a generar lesiones graves en el paciente, puede ser detectado fácilmente por los controles actuales. Además de que se tiene pronosticado que esta falla pudiera llegar a presentarse cada 6 meses o más al año. Así de esta manera se define como un No PCC.

Aquellos NPR'S entre 9 y menores a 18 donde se presentó la "duda" de tratarse de un PCC o No PCC, se hizo uso de las cuatro preguntas formuladas en el árbol de decisiones como se describen anteriormente en la figura1.

Por otra parte el límite superior fue definido a partir de aquellos valores que se encuentren entre el rango de 18 y 64, al considerarlos como riesgos altos a muy altos

al paciente, ocurrencia con repetidas fallas a inevitables y una detectabilidad remota o indetectable. De esta manera se consideran a estos valores como PCC. Ver diagrama A y B.

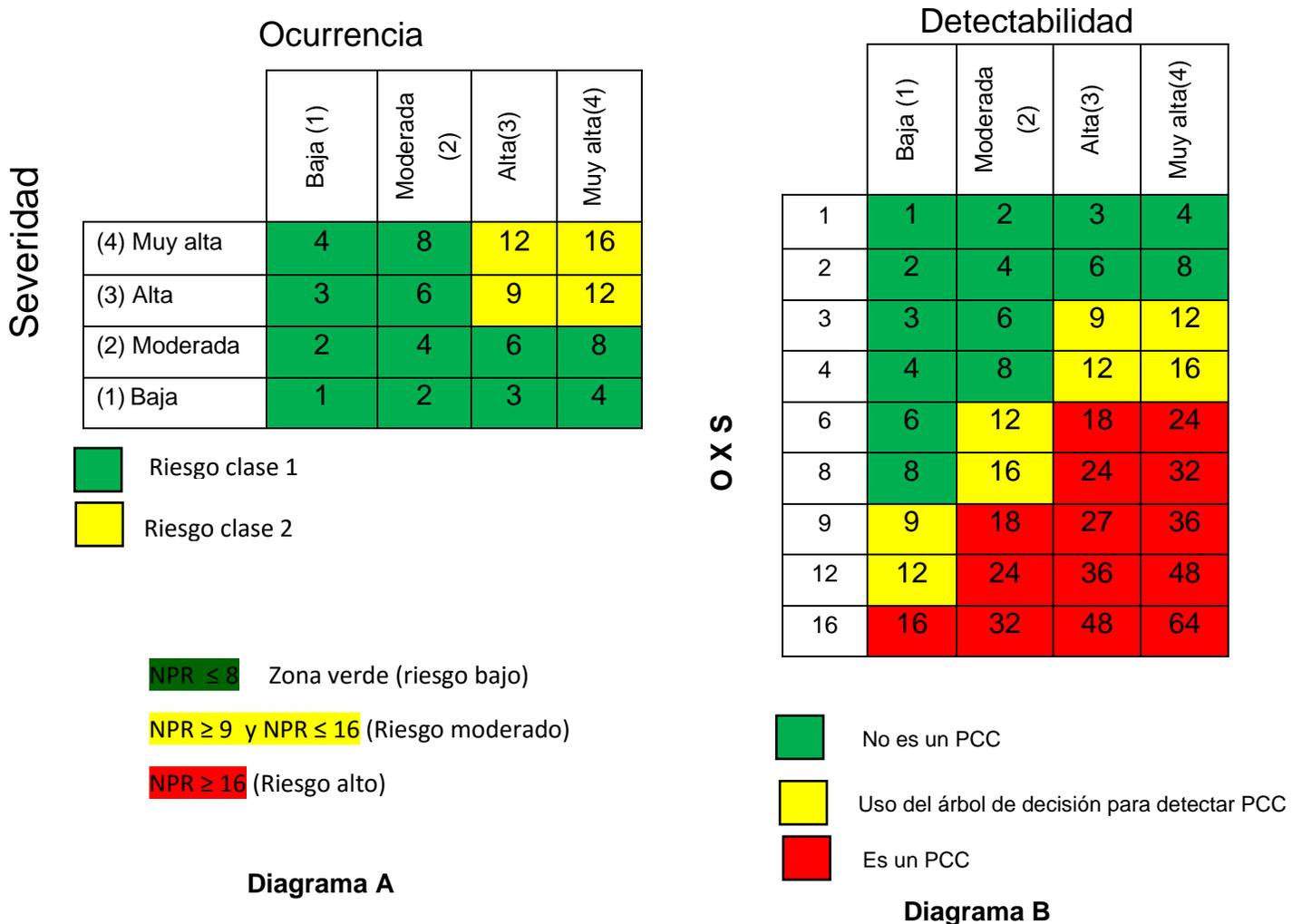


Diagrama A. Ejemplo de un análisis de riesgos en forma de semáforo para detectar los niveles de riesgo. El producto de cada riesgo entre la severidad y la ocurrencia va proporcionando los valores que se muestra en el diagrama A en donde se establecen los primeros 16 valores y la clase de riesgo, es decir en verde el riesgo clase 1 y en amarillo el riesgo clase 2.

Diagrama B. En este diagrama se muestra que el producto de la severidad entre la ocurrencia y junto con la detectabilidad, proporciona los restantes valores siendo en total las 64 combinaciones. Por último los valores que se encuentren en verde serán clasificados como un no PCC y son de bajo riesgo, los que se encuentren en amarillo se hará uso del árbol de decisiones y los que se encuentren en rojo serán clasificados como PCC los cuales son de alto riesgo.

8.7 Aplicación principio 2. Determinación de los puntos críticos de control

Una vez definidos los límites inferior y superior, y de haber establecido en que rango de valores se hará uso del árbol de decisiones, se procede a evaluar la severidad, ocurrencia y detectabilidad para cada etapa del proceso de esterilización, para ASÍ obtener un NPR y determinar si es o no un PCC tal y como se muestra a continuación en la tabla 4.

ETAPA DEL PROCESO	PELIGROS IDENTIFICADOS		CAUSA	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECCIÓN	NPR	¿SE CONSIDERA UN PELIGRO SIGNIFICATIVO?
Lavado de material y uniformes	Biológicos	Contaminación microbiológica en los materiales de fabricación y uniformes.	Lavado de materiales deficiente, por personal mal capacitado.	3	1	3	9	NO PCC
	Químicos	Trazas del detergente de lavado, en los materiales de fabricación y uniformes.	Proceso de enjuague deficiente por parte del personal.	2	1	4	8	NO PCC
			Tipo de detergente no específico para el lavado de material.	2	1	4	8	NO PCC
		Restos de trazas del producto anterior en los materiales de fabricación.	Lavado de materiales defectuoso, personal mal capacitado.	1	1	4	4	NO PCC

Tabla 4. Asignación de peligros Biológicos, Físicos y Químicos y de los PCC.

ETAPA DEL PROCESO	PELIGROS IDENTIFICADOS		CAUSA	SEVERIDAD	OCURENCIA	DETECCIÓN	NPR	¿SE CONSIDERA UN PELIGRO SIGNIFICATIVO ?
Preparación de material	Biológicos	El papel para envolver el material se encuentra contaminado por hongos.	Malas condiciones de almacenamiento del papel de envoltura.	3	1	2	6	NO PCC
	Químicos	El papel de envoltura contiene sustancias químicas que reaccionan con el agente esterilizante y el material a esterilizar.	El tipo de papel empleado no es el ideal para el proceso de esterilización.	3	1	2	6	NO PCC
	Físicos	El papel de envoltura no resiste las temperaturas y presiones de esterilización, se rompe fácilmente quedando expuesto el material después de la esterilización.	Papel de mala calidad no cumple con las especificaciones de calidad.	4	1	1	4	NO PCC
		El vapor saturado no penetra en el material a esterilizar	El papel no cuenta con la porosidad adecuada para la penetración de vapor durante la esterilización.	4	1	4	16	PCC
Acomodo de material en el autoclave	Físicos	La cámara de la autoclave se encuentra saturada por los materiales a esterilizar.		4	2	3	24	PCC
		El vapor saturado no llega a todos los compartimientos de la cámara de la autoclave.	Los materiales no se acomodan en un carro transportador que cuenten con compartimientos	3	3	4	36	PCC

Tabla 4. Asignación de peligros Biológicos, Físicos y Químicos y de los PCC. Continuación

ETAPA DEL PROCESO	PELIGROS IDENTIFICADOS		CAUSA	SEVERIDAD	OCURRENCIA	DETECCIÓN	NPR	¿SE CONSIDERA UN PELIGRO SIGNIFICATIVO?
Calentamiento (Acondicionamiento del equipo)	Biológicos	Supervivencia de bacterias y esporas por formación de bolsas de aire en el material a esterilizar.	El equipo no realiza correctamente los pulsos de vacío para eliminar el aire atrapado en los materiales.	4	2	4	32	PCC
	Físicos	La cámara de la autoclave no llega a la presión y temperatura de esterilización.	Fallas y fugas en válvulas reguladoras.	3	2	2	12	NO PCC
			La presión de vapor saturado es insuficiente	2	2	1	4	NO PCC
			Los empaques de la puerta se encuentran dañados	2	1	1	2	NO PCC
			Los manómetros se encuentran dañados.	2	2	3	12	NO PCC
			Los sensores de temperatura se encuentran dañados.	3	2	4	24	PCC
Exposición	Biológicos	El bioindicador vira positivo aun alcanzando el tiempo y la temperatura de esterilización.	El tiempo de esterilización no es suficiente para alcanzar la letalidad mínima acumulada F_0 .	4	4	4	64	PCC
		Obstrucción en el drenaje para la salida del vapor	No se realiza mantenimiento preventivo al equipo.	4	1	1	4	NO PCC
		El vapor saturado no es homogéneo dentro de la cámara de la autoclave.		4	2	4	32	PCC

Tabla 4. Asignación de peligros Biológicos, Físicos y Químicos y de los PCC. Continuación.

ETAPA DEL PROCESO	PELIGROS IDENTIFICADOS	CAUSA	SEVERIDAD	OCURENCIA	DETECCIÓN	NPR	¿SE CONSIDERA UN PELIGRO SIGNIFICATIVO?	
Enfriamiento y termino del ciclo de esterilización	Biológicos	Material contaminado, inyección de aire de secado contaminado.	Ausencia de filtro en la línea de inyección de aire.	4	2	4	32	PCC
	Físicos	Formación de condensados en la superficie de materiales.	La bomba de vacío no funciona adecuadamente para eliminar los condensados.	4	1	1	4	NO PCC
			La temperatura de la chaqueta tiene una temperatura menor a la de la cámara.	3	1	1	3	NO PCC
Almacenamiento del material	Biológico	Material contaminado por supervivencia de bacterias y esporas debido a la formación de condensados en superficies de materiales	Proceso de enfriamiento y de secado ineficiente.	4	2	1	8	NO PCC
		Supervivencia microbiológica de los materiales a esterilizar, al no tener un monitoreo de la eficiencia del proceso de esterilización	No se cuenta con un monitoreo del proceso de esterilización	4	2	4	32	PCC
		Contaminación del material al momento de su apertura	No se cuenta con área aséptica	4	2	2	16	PCC
			Vigencia vencida de esterilización	4	1	1	4	NO PCC
		Contaminación del área aséptica y del material por desprendimiento de microfibras del papel grado médico	El arreglo que presentan las fibras de celulosa del papel grado médico es inadecuado	3	1	2	6	NO PCC

Tabla 4. Asignación de Peligros Biológicos, Físicos, Químicos y PCC. Continuación.

8.8 Aplicación principio 3. Establecimiento de los Límites críticos para cada PCC

Luego de la determinación de los PCC, se especifican los límites críticos correspondientes a cada uno de ellos, los cuales están basados en parámetros físicos químicos y biológicos con base a especificaciones normativas nacionales e internacionales y farmacopeicos, y conforme a la calificación de desempeño del proceso, ver tabla 5.

ETAPA DEL PROCESO	PELIGRO		CAUSA	MEDIDAS PREVENTIVAS	LÍMITE CRÍTICO
Preparación del material	Físico	El vapor saturado no penetra en el material a esterilizar.	El papel no cuenta con la porosidad adecuada para la penetración de vapor durante la esterilización.	La porosidad del papel grado médico es de 0.1 micras, suficiente para ser permeable al vapor durante la esterilización.	Porosidad del papel no debe ser mayor a 0.1 μm . ¹³
Acomodo de material en el autoclave	Físico	El vapor saturado no llega a todos los compartimientos de la cámara de la autoclave.	La cámara de la autoclave se encuentra saturada por los materiales a esterilizar.	Definir patrones de carga máxima y mínima conforme a los estudios de calificación de Desempeño del proceso de esterilización	5 patrones de carga: Patrón 1: Material para fabricación; carga max, 32 piezas, carga mín. 1 pieza. Patrón 2: Material de filtración y envasado; carga máx. 32 piezas, carga mín. 11 piezas. Patrón 3: Limpieza y filtración 27 piezas, carga min 3 pieza Patrón 4: Uniformes; Carga máx. 44 piezas, carga mín. 2 piezas Patrón 5: Porrones; carga máx. 4 piezas, carga min. 1 pieza*. *Ejemplo de patrones de carga reales empleados durante un proceso de esterilización en un laboratorio farmacéutico.
			Los materiales no se acomodan en un carro transportador que cuenten con compartimientos	Contar con un carro transportador que tenga compartimientos para distribuir en la parte baja, material de mayor tamaño y en la parte alta, material de menor tamaño	Tres compartimientos o más con rejillas para el carro transportador* *Ejemplo de un carro transportador típico de un autoclave
Calentamiento del equipo (Acondicionamiento)	Biológicos	Supervivencia de bacterias y esporas por formación de bolsas de aire en el material a esterilizar.	El equipo no realiza correctamente los pulsos de vacío para eliminar el aire atrapado en los materiales.	Entrada de vacío (pulsos de vacío) y de vapor en la cámara para eliminar bolsas de aire. Realizar mantenimiento preventivo de la bomba de vacío.	Pueden ser de 1 a 4 pulsos de vacío de 76mm Hg de presión de vacío Posteriormente entrada de vapor : 20 PSI o 1.4 Kg/cm ² *Para una temperatura de esterilización de 121.0 °C ¹²

Tabla 5. Determinación de los límites críticos de control en cada etapa del proceso.

ETAPA DEL PROCESO		PELIGRO	CAUSA	MEDIDAS PREVENTIVAS	LÍMITE CRÍTICO
Calentamiento del equipo (Acondicionamiento)	Físico	La cámara de la autoclave no llega a la presión y temperatura de esterilización.	Los sensores de temperatura se encuentran dañados	Verificar que los sensores de temperatura estén funcionando correctamente mediante su calibración.	Calibrar sensores de temperatura de la cámara, chaqueta y controlador de temperatura de la autoclave, los cuales no deberán tener una variación mayor a 1.0 °C con respecto al patrón de referencia ¹³ .
Exposición	Biológico	El bioindicador vira positivo aun alcanzando el tiempo y la temperatura de esterilización.	El tiempo de esterilización no es suficiente para alcanzar la letalidad mínima acumulada F ₀ .	Determina el tiempo de esterilización necesario mediante los estudios de validación	La letalidad mínima acumulada F ₀ deber ser mayor a 12 minutos de esterilidad entregada al producto a una temperatura de 121.0 °C ¹³ .
Exposición	Físico	El vapor saturado no es homogéneo dentro de la cámara de la autoclave.	No se le realiza mantenimiento preventivo.	-Revisar empaques de puerta. -Revisar que no hay fugas en tuberías. -Verificar que la presión de vapor sea la adecuada. -Verificar que tuberías y electroválvulas no presente precipitados.	-Inspección visual de fugas -Presión de vapor suministrada al equipo 21 PSI. -Presión de vapor salida del generador 7 Kg/cm ² -Estudio de Distribución de temperatura: 3 corridas de 20 minutos a 121.0 °C ± 1.0°C en cámara vacía ^{12 y 13}
Enfriamiento y termino del ciclo de esterilización	Biológico	Material contaminado, inyección de aire de secado contaminado.	Ausencia de filtro en la línea de inyección de aire.	Colocar filtro en la línea de inyección de aire seco.	Filtro de 0.2µm* *Ejemplo del tamaño de por de un filtro instalado en un autoclave de vapor saturado con pre-evacuaciones en un laboratorio farmacéutico.
Almacenamiento del material	Biológico	Supervivencia microbiológica de los materiales a esterilizar, al no tener un monitoreo de la eficiencia del proceso de esterilización	No se cuenta con un monitoreo del proceso de esterilización	Colocar en la etapa de acomodo del material, bio indicadores de G. stearothermophilus dentro de los paquetes a esterilizar, así como integradores químicos para realizar inspección visual al término del proceso.	Los artículos deben alcanzar una PNSU ≤ 1X10 ⁶ . No hay vire en el bioindicador. Migración de color en Integradores químicos si se cumplen las condiciones temperatura: 121.0°C por 12 minutos ^{12 y 13} .
		Contaminación del material al momento de su apertura	No se cuenta con área aséptica	Contar con área aséptica clasificación ISO Clase B o C para el resguardo de material o su uso en proceso de fabricación.	Apéndice A normativo de la NOM-059-SSA1-2015, áreas de fabricación para clase B y C ¹⁶

Tabla 5. Determinación de los límites críticos de control en cada etapa del proceso. Continuación.

8.9 Aplicación principio 4. Establecimiento de un plan de vigilancia

Este punto consiste en establecer un sistema de monitoreo sobre los puntos críticos de control detectados, mediante ensayos u observaciones programados. Es una secuencia sistemática para establecer si aquellos se encuentran bajo control y como se describió anteriormente está basado en 3 preguntas principales, ¿Que se va a monitorear?, ¿Cómo se va a monitorear?, ¿Dónde se va a monitorear?, y ¿Quién lo va a monitorear? o la frecuencia de monitoreo. Ver tabla 6.

PCC1: Etapa de preparación de material			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
El vapor saturado no penetra en el material a esterilizar debido a que el tipo de papel empleado no es grado médico o para proceso de esterilización.	La porosidad del papel grado médico es de 0.1 μm , suficiente para ser permeable al vapor durante la esterilización.	Porosidad del papel no mayor a 0.1 μm .	El tamaño del poro de papel grado médico sea de 0.1 μm .	Verificar certificado de calidad emitido por el fabricante	Durante la eficiencia del proceso de esterilización	Durante cada ciclo de esterilización y cada vez que se termine y se adquiera más papel grado médico	Supervisor del área de estériles Área de compras

Tabla 6. Ejemplo de un plan de vigilancia y monitoreo para cada PCC detectado en el análisis.

PCC2: Etapa de acomodo de material en el autoclave			VIGILANCIA				
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
			Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
El vapor saturado no llega a todos los compartimientos de la cámara de la autoclave, debido a que se encuentra saturada por los materiales a esterilizar	Definir patrones de carga máxima y mínima conforme a los estudios de calificación de Desempeño del proceso de esterilización	5 patrones de carga: Patrón 1: Material para fabricación; carga max, 32 piezas, carga mín. 1 pieza. Patrón 2: Material de filtración y envasado; carga max 32 piezas, carga mín 11 piezas. Patrón 3: Limpieza y filtración 27 piezas, carga min 3 pieza Patrón 4: Uniformes; Carga max 44 piezas, carga mín 2 piezas Patrón 5: Porrones; carga max 4 piezas, carga min. 1 pieza.	Que se respeten los patrones de carga	Mediante el registro de material en bitácora por cada ciclo de esterilización	En la cámara del autoclave	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave Químico de validación

PCC3: Etapa de acomodo de material en el autoclave			VIGILANCIA				
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
			Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
El vapor saturado no llega a todos los compartimientos de la cámara de la autoclave, debido a que se encuentra saturada por los materiales a esterilizar	Contar con un carro transportador que tenga compartimientos para distribuir en la parte baja material de mayor tamaño y en la parte alta, material de menor tamaño.	Tres o más compartimientos con rejillas para el carro transportador	El acomodo de los materiales dentro en los compartimientos de la cámara del autoclave	Mediante el seguimiento de PNO'S donde se establecen acomodo de cargas máximas y mínimas en el carro transportador	En el carro transportador de la cámara del autoclave	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave

Tabla 6. Ejemplo de un plan de vigilancia y monitoreo para cada PCC detectado en el sistema. Continuación.

PCC4: Etapa de calentamiento (acondicionamiento del equipo)			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
Supervivencia de bacterias y esporas por formación de bolsas de aire en el material a esterilizar, debido a que el equipo no realiza correctamente los pulsos de vacío para eliminar el aire atrapado en los materiales.	Entrada de vacío (pulsos de vacío) y de vapor en la cámara. Para eliminar bolsas de aire. Realizar mantenimiento preventivo de la bomba de vacío.	De 1 a 4 pulsos de vacío de 76mm Hg atm de presión de vacío. Posteriormente entrada de vapor: 20 PSI o 1.4 Kg/cm2 *Para una temperatura de esterilización de 121.0 °C	Cantidad de pulsos y presión de vacío Presión de vapor	Inspección visual de lecturas en manómetros y panel de control de la autoclave	Área técnica del autoclave o en el tablero digital del autoclave	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave

PCC5: Etapa de calentamiento (acondicionamiento del equipo)			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
La cámara de la autoclave no llega a la presión y temperatura de esterilización, ya que los sensores de temperatura se encuentran dañados.	Verificar que los sensores de temperatura estén funcionando correctamente mediante su calibración.	Calibrar sensores de temperatura de la cámara, chaqueta y controlador de temperatura de la autoclave, los cuales no deberán tener una variación mayor a 1.0 °C con respecto al patrón de referencia.	Verificar funcionamiento de los sensores de temperatura del equipo	Realizar 5 mediciones ascendentes y descendentes con un rango de 3 temperaturas, por comparación directa con el patrón de referencia. Determinar el error.	Desmontar sensores, área técnica de la autoclave	De 6 a 12 meses *Establecido con base a la política de calidad de la empresa	Químico de Validación

Tabla 6. Ejemplo de un plan de vigilancia y monitoreo para cada PCC detectado en el sistema. Continuación.

PCC6: Etapa de Exposición			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
El bioindicador vira positivo aun alcanzando el tiempo y la temperatura de esterilización. Esto se debe a que el tiempo de esterilización no es suficiente para alcanzar la letalidad mínima acumulada F ₀ .	Determina el tiempo de esterilización necesario mediante los estudios de validación	La letalidad mínima acumulada F ₀ deber ser mayor a 12 minutos de esterilidad entregada al producto, a una temperatura de 121.0 °C.	Con base en el tiempo establecido de esterilización verificar que el bioindicador colocado en los paquetes de material a esterilizar se mantiene sin virar	Incubar el o los tubos de bioindicador a una temperatura de 60 °C	Área de Microbiología	Después de finalizar cada ciclo de esterilización	Personal del Microbiología

PCC7: Etapa de Exposición			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
El vapor saturado no es homogéneo dentro de la cámara de la autoclave debido a un mal funcionamiento en general del equipo.	Revisar empaques de puerta. -Revisar que no hay fugas en tuberías. -Verificar que la presión de vapor sea la adecuada. -Verificar que tuberías y electroválvulas no presente precipitados	--Inspección visual de fugas -Presión de vapor suministrada al equipo 21 PSI. -Presión salida del generador de vapor 7 Kg/cm ²	Presiones, fugas de vapor	Inspección visual en manómetros, empaques de la puerta del autoclave y tuberías	Cámara del autoclave	Diario	Operador del equipo Mantenimiento

Tabla 6. Ejemplo de un plan de vigilancia y monitoreo para cada PCC detectado en el sistema. Continuación.

PCC8: Enfriamiento y termino del ciclo de esterilización			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
La inyección de aire seco a la cámara de la autoclave se encuentra contaminada, debido a que no cuenta con filtro	Colocar filtro en la línea de inyección de aire seco.	Filtro de 0.2µm	Verificar que la línea de inyección de aire cuente con filtro	Inspeccionar visualmente y verificar el certificado del filtro donde se especifique el tamaño del poro	En la línea de inyección de aire seco de la autoclave	Cada 12 meses.* *Establecido con base a las especificaciones del fabricante	Supervisor del área aséptica Operador de la autoclave

PCC9: Etapa de almacenamiento del material			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
Supervivencia microbiológica en los materiales a esterilizar, al no tener un monitoreo de la eficiencia del proceso de esterilización.	Colocar en la etapa de acomodo del material, bio indicadores de G. stearothermophilus dentro de los paquetes a esterilizar, así como integradores químicos para realizar inspección visual al término del proceso.	Los artículos deben alcanzar una PNSU $\leq 1 \times 10^6$. No debe haber virado el bioindicador. Migración de color en Integradores químicos si se cumplen las condiciones temperatura: 121.0°C por 12 minutos.	No hay vire en el bioindicador y migración de los integradores químicos	Comprobación visual	Aquellos paquetes con material estéril que contengan bioindicador e integrador químico	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave personal de Microbiología

Tabla 6. Establecimiento de un plan de vigilancia y monitoreo para cada PCC. Continuación.

PCC10: Etapa de almacenamiento del material			VIGILANCIA				
			PROCEDIMIENTO			Frecuencia	Responsable
Peligro y causa	Medidas preventivas	Límite Crítico	Que se va a monitorear	Como se va a monitorear	Donde se va a monitorear		
Contaminación del material al momento de su apertura al no contar con un área aséptica	Contar con área aséptica clasificación ISO Clase B o C para el resguardo de material o su uso en proceso de fabricación.	Apéndice A normativo de la NOM-059-SSA1-2015, áreas de fabricación para clase B y C	Parámetros: - Número máximo permitido de partículas totales/m ³ -Partículas viables -Presión diferenciales y flujo de aire -Cambios de aire por hora -Temperatura y humedad	Realizar PQ del sistema HVAC	En el área donde se almacene el material estéril	Cada 6 meses* *Establecido con base al plan maestro de validación de la empresa	Químico de validación

Tabla 6. Establecimiento de un plan de vigilancia y monitoreo para cada PCC. Continuación.

8.10 Aplicación de los principios 5, 6 y 7. Sistema de verificación, registros y acciones correctivas

Para la implementación de los principios 5, 6 y 7, los cuales se encuentran establecidos en la columna de acciones correctivas, en la columna de procedimientos de verificación y en la columna de registros respectivamente de la tabla 7, fue diseñado, con base a la experiencia de rutina en el uso de un autoclave con pre-evacuaciones, ubicado dentro de un área de fabricación de estériles. Así mismo fue necesario corroborar la información mediante la consulta de bibliografía especializada en la validación del proceso de esterilización por calor húmedo. Es importante destacar que durante la validación del proceso de esterilización y en el uso rutinario del equipo, se van detectando distintos acontecimientos que van marcando el historial del funcionamiento del equipo y del conocimiento del proceso, los cuales quedan registrados en procedimientos, en reportes de validación, en el mantenimiento preventivo o correctivo del equipo o simplemente durante el seguimiento ante una desviación levantada por la pérdida del control del proceso y de la implementación de su respectiva acción correctiva. Es gracias a ese conocimiento que permitió elaborar los últimos 3 principios establecidos en la tabla 7 que a continuación se muestra.

PUNTO CRITICO DE CONTROL	PELIGROS/CAUSAS	MEDIDAS PREVENTIVAS	LIMITES CRITICOS	QUE	COMO	FRECUENCIA	QUIEN	ACCION CORRECTIVA	REGISTROS	VERIFICACION
Etapas de preparación de material	El vapor saturado no penetra en el material a esterilizar debido a que el tipo de papel empleado no es grado médico o para proceso de esterilización.	La porosidad del papel grado médico es de 0.1 µm, suficiente para ser permeable al vapor durante la esterilización.	Porosidad del papel no mayor a 0.1 µm.	El tamaño del poro del papel grado médico sea de 0.1 µm.	Verificar certificado de calidad emitido por el fabricante	Durante cada ciclo de esterilización y cada vez que se termine y se adquiera más papel grado médico	Supervisor del área de estériles Área de compras	-Cambiar con proveedores certificados. -Desechar papel que no cumpla con las especificaciones	Dar seguimiento a desviaciones generadas	Verificar que el certificado de calidad cumpla con lo establecido en la FEUM y Normas internacionales
Acomodo de material en el autoclave	El vapor saturado no llega a todos los compartimientos de la cámara de la autoclave, debido a que se encuentra saturada por los materiales a esterilizar	Definir patrones de carga máxima y mínima conforme a los estudios de calificación de Desempeño del proceso de esterilización	5 patrones de carga: Patrón 1: Material para fabricación; carga max, 32 piezas, carga mín. 1 pieza. Patrón 2: Material de filtración y envasado; carga max 32 piezas, carga mín 11 piezas. Patrón 3: Limpieza y filtración 27 piezas, carga min 3 pieza Patrón 4: Uniformes; Carga max 44 piezas, carga mín 2 piezas Patrón 5: Porrhones; carga max 4 piezas, carga min. 1 pieza.	Respetar los patrones de carga	Mediante el registro de material en bitácora por cada ciclo de esterilización	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave	Rechazar materiales recién esterilizados y levantar desviación por incumplimiento en el seguimiento de los patrones de carga	Describir en la bitácora de uso del equipo, el patrón de carga a esterilizar con su respectivo tiempo de esterilización cada vez que se realicen corridas. Registros de capacitación del personal involucrado en las diferentes actividades de esterilización.	El supervisor del área debe asegurarse de que el área aséptica cuenta con procedimientos normalizados de operación, en donde se especifique detalladamente: Tiempos de esterilización para cada patrón de carga máxima y mínimo Descripción de los patrones de carga Diagrama de ubicación de los materiales dentro de la autoclave para cada patrón de carga.
Acomodo de material en el autoclave	El vapor saturado no llega a todos los compartimientos de la cámara de la autoclave, debido a que se encuentra saturada por los materiales a esterilizar	Contar con un carro transportador que tenga compartimientos para distribuir en la parte baja material de mayor tamaño y en la parte alta, material de menor tamaño.	Tres o más compartimientos con rejillas para el carro transportador	El acomodo de los materiales dentro en los compartimientos de la cámara del autoclave	Mediante el seguimiento de PNO'S donde se establecen acomodo de cargas máximas y mínimas en el carro transportador	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave	- No colocar materiales a esterilizar dentro de la cámara sin un carro transportador Diseñar un carro transportador con rejillas acorde al correcto acomodo del material para que el vapor pueda transportarse homogéneamente dentro de la cámara del equipo.	Registrar en bitácora patrón de carga a esterilizar	Auditar bitácora de uso del autoclave

Tabla 7 Sistema de documentación y acciones correctivas para el control de los PCC.

PUNTO CRITICO DE CONTROL	PELIGROS/CAUSAS	MEDIDAS PREVENTIVAS	LIMITES CRITICOS	QUE	COMO	FRECUENCIA	QUIEN	ACCION CORRECTIVA	REGISTROS	VERIFICACION
Calentamiento (Acondicionamiento del equipo)	Supervivencia de bacterias y esporas por formación de bolsas de aire en el material a esterilizar, debido a que el equipo no realiza correctamente los pulsos de vacío para eliminar el aire atrapado en los materiales.	Entrada de vacío (pulsos de vacío) y de vapor en la cámara. Para eliminar bolsas de aire. Realizar mantenimiento preventivo de la bomba de vacío.	De 1 a 4 pulsos de vacío de 76mm Hg de presión de vacío. Posteriormente entrada de vapor: 20 PSI o 1.4 Kg/cm ² *Para una temperatura de esterilización de 121.0 °C	Cantidad de pulsos y presión de vacío Presión de vapor	Inspección visual de lecturas en manómetros y panel de control de la autoclave	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave Personal de Microbiología	Reemplazar manómetros que marque lecturas erróneas Reparar bomba de vacío	Registrar presiones y cantidad de pulsos en bitácora	Auditar bitácora de uso del autoclave
	La cámara de la autoclave no llega a la presión y temperatura de esterilización, ya que los sensores de temperatura se encuentran dañados.	Verificar que los sensores de temperatura estén funcionando correctamente mediante su calibración.	Calibrar sensores de temperatura de la cámara, chaqueta y controlador de temperatura de la autoclave, los cuales no deberán tener una variación mayor a 1.0 °C con respecto al patrón de referencia.	Verificar funcionamiento de los sensores de temperatura del equipo	Realizar 5 mediciones ascendentes y descendentes con un rango de 3 temperaturas, por comparación directa con el patrón de referencia. Determinar el error.	De 6 a 12 meses, o antes si se requiere	Químico de Validación	Cambiar y reemplazar sensores que no funcionen	Realizar registros de resultados en formato de calibración	Realizar calibración, inspección de sensores conforme al PNO de calibración de instrumentos
Exposición	El bioindicador vira positivo aun alcanzando el tiempo y la temperatura de esterilización. Esto se debe a que el tiempo de esterilización no es suficiente para alcanzar la letalidad mínima acumulada F ₀ .	Determina el tiempo de esterilización necesario mediante los estudios de validación	La letalidad mínima acumulada F ₀ deber ser mayor a 12 minutos de esterilidad entregada al producto, a una temperatura de 121.0 °C.	Con base en el tiempo establecido de esterilización verificar que el bioindicador colocado en los paquetes de material a esterilizar se mantiene sin virar	Incubar el o los tubos de bioindicador a una temperatura de 60 °C	Después de finalizar cada ciclo de esterilización	Personal del Microbiología	Proporcionar más tiempo a los ciclos de esterilización	Reporte de calificación de Desempeño Generar control de cambios para establecer nuevos tiempos de esterilización Actualizar PNO de uso de autoclave	Programa de calificación de mantenimiento al estado calificado de la autoclave
	El vapor saturado no es homogéneo dentro de la cámara de la autoclave debido a un mal funcionamiento en general del equipo.	Revisar empaques de puerta. -Revisar que no hay fugas en tuberías. -Verificar que la presión de vapor sea la adecuada. -Verificar que tuberías y electroválvulas no presente precipitados	-Inspección visual de fugas -Presión de vapor suministrada al equipo 21 PSI. -Presión de salida del generador de vapor 7 Kg/cm ²	Presiones, fugas de vapor	Inspección visual en manómetros, empaques de la puerta del autoclave y tuberías	Diario	Operador del equipo Mantenimiento	Realizar mantenimiento preventivo del equipo	Reporte de mantenimiento preventivo Registro de presiones en bitácora de la autoclave	PNO y evidencia documental de la capacitación del personal para mantenimiento del equipo

Tabla 7 Sistema de documentación y acciones correctivas para el control de los PCC. Continuación

PUNTO CRITICO DE CONTROL	PELIGROS/CAUSAS	MEDIDAS PREVENTIVAS	LIMITES CRITICOS	QUE	COMO	FRECUENCIA	QUIEN	ACCION CORRECTIVA	REGISTROS	VERIFICACION
Enfriamiento y termino del ciclo de esterilización	La inyección de aire seco a la cámara de la autoclave se encuentra contaminada, debido a que no cuenta con filtro	Colocar filtro en la línea de inyección de aire seco.	Filtro de 0.2µm	Verificar que la línea de inyección de aire cuente con filtro	Inspeccionar visualmente y verificar el certificado del filtro donde se especifique el tamaño del poro	Cada 12 meses	Supervisor del área aséptica Operador de la autoclave	Cambiar por filtro nuevo	Dar seguimiento a desviaciones generadas	Verificar que el certificado de calidad especifique el tamaño del poro
Almacenamiento de material	Contaminación del material al momento de su apertura al no contar con un área aséptica	Contar con área aséptica clasificación ISO Clase B o C para el resguardo de material o su uso en proceso de fabricación.	Apéndice A normativo de la NOM-059-SSA1-2015, áreas de fabricación para clase B y C	Parámetros: -Número máximo permitido de partículas totales/m ³ -Partículas viables -Presión diferenciales y flujo de aire -Cambios de aire por hora -Temperatura y humedad	Realizar PQ del sistema HVAC	Cada 6 meses	Químico de validación	Mantener en control presiones diferenciales y flujo de personal	Bitácora de registros de presiones diferenciales y flujo de personal	Evidencia documental de capacitación del personal. PNO registro de presiones diferenciales Flujo de personal
	Supervivencia microbiológica en los materiales a esterilizar, al no tener un monitoreo de la eficiencia del proceso de esterilización.	Colocar en la etapa de acomodo del material, bio indicadores de G. stearothermophilus dentro de los paquetes a esterilizar, así como integradores químicos para realizar inspección visual al término del proceso.	Los artículos deben alcanzar una PNSU ≤ 1X10 ⁶ . No deber haber virado el bioindicador. Migración de color en Integradores químicos si, se cumplen las condiciones temperatura: 121.0°C por 12 minutos.	No hay vire en el bioindicador y migración de los integradores químicos	Comprobación visual	Cada ciclo de esterilización	Operador del autoclave Personal de Microbiología	Rechazar ciclo de esterilización con el material esterilizado Revalidar proceso de esterilización	-Formato de resultados del bioindicador y de integradores químicos, emitido por el área de Microbiología	Seguimiento de PNO's interpretación de resultados de bioindicadores e integradores químicos

Tabla 7 Sistema de documentación y acciones correctivas para el control de los PCC. Continuación.

9.0 Análisis de Resultados

En primera instancia se describieron las 12 etapas para la implementación del análisis de riesgo HACCP, dentro de las cuales se encuentran vinculados los 7 principios del sistema. Estos principios fueron implementados al proceso de esterilización por vapor saturado con pre-evacuaciones empleando el método de sobremuerte (Overkill), el cual es un método utilizado, durante el proceso de fabricación de formas farmacéuticas estériles por medio del procesamiento aséptico.

Durante la primera etapa del sistema HACCP se asignaron a los integrantes del equipo multidisciplinario, los cuales están conformados por personal con un amplio conocimiento en sus actividades y en el proceso así como en la capacidad para la toma de decisiones. Se conformaron de la siguiente manera: Un responsable principal del sistema HACCP, un responsable técnico como segundo al mando y por gente de diferentes áreas como son del área de producción, mantenimiento, validación, control de calidad y área administrativa. Como se mencionó anteriormente este personal cumple con diferentes actividades y responsabilidades pero como principal objetivo dentro de la organización es garantizar el monitoreo y vigilar el control de cada uno de los PCC detectados e implementar las acciones correctivas necesarias ante la pérdida del control y de su restablecimiento.

Se realizó una descripción general de cada etapa que conforman el proceso de esterilización con vapor saturado a partir del cual se determinaron los riesgos Químicos Físicos y Biológicos, tal como se describe en el numeral 8.6. Con ayuda de la matriz de peligros junto con el uso del árbol de decisiones se pudieron definir los límites críticos inferior y superior de control y con ellos definir los PCC establecidos a partir del numeral 8.7.

Por medio de las medidas implementadas en el sistema de vigilancia, monitoreo, acciones correctivas, registros y de verificación establecidos en el numeral 8.9, es posible mantener controlados los PCC de cada etapa del proceso, basándose principalmente en observaciones de lecturas de presión y temperatura así como en la interpretación de resultados durante el reto biológico en los bioindicadores, en el correcto acomodo de los patrones de carga dentro del carro transportador, y en la calidad de aire suministrada en las áreas asépticas. Esto último como parte de la etapa de almacenamiento del material esterilizado.

Es importante destacar que para dar seguimiento al control de los PCC es necesario mantener procedimientos normalizados de operación que aseguren las metodologías necesarias para este fin, así como el registro de bitácoras, formatos, informes de mantenimiento y uso del equipo.

10.0 Conclusiones

En la presente investigación se logró implementar el sistema HACCP para el proceso de esterilización por vapor saturado con pre evacuaciones utilizando la técnica de sobremuerte, con el objetivo principal de mantener las medidas necesarias de control para dicho proceso como una etapa clave dentro de las buenas prácticas de fabricación y del aseguramiento de la inocuidad en el procesamiento aséptico de medicamentos estériles.

Para lograr esto se detectaron los puntos más críticos de control y también los que no lo son para cada etapa del proceso mediante la matriz de peligros y del árbol de decisiones. Así mismo se establecieron los límites para cada punto crítico de control, incluyendo un procedimiento de vigilancia y medidas correctivas basadas en documentos y registros como se muestra en el cuadro general del numeral 8.9.

Ante la posibilidad siempre presente de la pérdida de control para cada PCC y para lograr su restablecimiento, se estableció un sistema de documentación basado en procedimientos de verificación y de registros, así como en una serie de alternativas de acciones preventivas y correctivas para dar seguimiento a las probables desviaciones generadas y también como propósito principal del restablecimiento del control del proceso.

Así mismo es necesario destacar que para cualquier cambio en la metodología de alguna de las etapas del proceso de esterilización, será necesario realizar nuevamente el uso de la gestión del riesgo de la calidad para determinar si hay o no nuevos PCC ante dicho cambio y proceder a la validación del sistema.

Se enfatiza que para lograr el control de cada etapa del proceso, el equipo HACCP deberá contar con un perfil apto para aplicar los conocimientos necesarios para cada una de las actividades a realizar, por lo que debe estar capacitado y comprometido con el plan.

Por último se puede concluir que este proyecto, a pesar de que desde hace tiempo es ampliamente usado en la industria alimentaria—en la cual nació--representa un aporte para la

Industria Farmacéutica, ya que actualmente son muy pocas las compañías fabricantes de medicamentos que emplean esta herramienta para la gestión de los riesgos de la calidad. Sin embargo, si es aplicada de manera correcta, permitirá establecer un robusto sistema de control, aplicable a los procesos de fabricación de medicamentos. También, y en modo especial, servirá para su empleo en la tercera fase de la Validación de Procesos requerida por la NOM-059-SSA1-2015, permitiendo identificar aquellos puntos críticos de control de cada proceso de fabricación, sistema crítico, etc., y llevar a cada uno de ellos a un estado de control, siempre sujeto al mejoramiento continuo.

REFERENCIAS

1. Página oficial de la PAHO/WHO Última revisión 08Ago2016
<http://www.paho.org>.
2. ICH (2005) "Quality risk management ICH Harmonised Tripartite Guideline Guideline Q9.
3. Página oficial de la FDA. Última revisión 19Ene2017.
<http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/HACCP/ucm>
4. González Gómez D., Roberto Carro Paz., *Normas HACCP Sistema de Análisis de Riesgos y puntos críticos de control*, editorial AO
5. CAC/RCP 1-1969 Código Internacional de Prácticas Recomendadas para Principios Generales de Higiene de los Alimentos, rev. 4-2003.
6. Silvia Lemus Castro, Tesis, *Diseño de un sistema haccp para un fármaco específico, dirigido a laboratorios farmacéuticos*. Universidad de San Carlos Guatemala, 2004.
7. WHO (2003) Hazard and risk analysis in pharmaceutical products. Technical Report Series, No. 908. Annex 7.
8. An Evaluation of the Role of Microbiological Criteria for Foods and Food Ingredients. 1985. National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, DC.
9. Análisis de peligros y Puntos críticos de control PAHO/WHO, rev.2003.
10. FDA Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing Guideline, Published September 2004.
11. U.S. Pharmacopeia National Formulary 39 2016.
12. Technical Report No. 1 Revised 2007, Validation of Moist Heat Sterilization Process: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control
13. James Agalloco, Frederick J. Carleton. Validation of Pharmaceutical Process; 3th edition. Informa Healthcare, 2008.
14. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Ed. México (2014).
15. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.