



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO SIMULADO DE
LÍQUIDOS ESTÉRILES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA”

TRABAJO PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A:
E D I T H G A R C I A A R I Z A

ASESORA: M. F. C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA



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.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: EVALUACION DEL INFORME
 DEL DESEMPEÑO PROFESIONAL



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 26 del Reglamento General de Exámenes y el art. 66 del Reglamento de Exámenes Profesionales de FESC, nos permitimos comunicar a usted que revisamos EL TRABAJO PROFESIONAL:

" Validación del Proceso de Llenado Simulado de Líquidos
 Estériles en la INDUSTRIA Farmacéutica ".

que presenta pasante: Edith García Ariza
 con número de cuenta: 9156068_3 para obtener el título de :
 Química Farmacéutica Bióloga.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios, otorgamos nuestra ACEPTACION

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Octubre de 2008

PRESIDENTE MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

VOCAL QFB. Guadalupe Rebollar Barrera

SECRETARIO Dr. David Quintanar Guerrero

PRIMER SUPLENTE Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

SEGUNDO SUPLENTE MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy

Agradecimientos

A mis Padres :

Por su amor y orientación para enfrentar cualquier adversidad y enseñarme que para lograr algo es necesario esforzarse. Por el tiempo dedicado a mí.

A mi flaquito :

Carlos, gracias por ser mi compañero y luchar a mi lado; por compartir mis logros y caminar juntos compartiendo experiencias inolvidables.

A mis hijas: Mahetsi, Hatsi y Edahi :

Por enseñarme que todos los días Se aprende algo nuevo. Y sobre todo Por ser mi inspiración para mis logros.

A mis amigos :

Thorr, Miguel, Gamma, León, Contreras, Saenz, Gaby y todos mis amigos. Por su amistad incondicional.

A mi hermano :

Por su apoyo y cariño a pesar de la Distancia.

A mis profesores :

Que con su conocimiento y experiencia, me dieron la oportunidad de superarme profesionalmente, sobre todo a Maru Galarza por su ayuda y paciencia.

A mi familia :

Que tuvieron alguna influencia en vida y que con su experiencia me enseñaron el valor de ella

INDICE

1. Introducción	5
2. Objetivos	9
3. Generalidades	10
3.1. Productos Estériles	16
3.2. Tipos de Esterilización	17
3.3. Procesos a Validar	23
3.4. Tipos de Validación	30
3.5. Clasificación del Sistema de Aire32	32
4. Metodología	55
4.1. Metodología del Proceso de Llenado Simulado	55
4.2. Diseño	58
5. Resultados	62
6. Análisis de Resultados	64
7. Conclusiones	68
8. Anexos	70
8.1. Diagrama de Llenado Simulado en Ampolleta	70
8.2. Diagrama de Actividades	71
8.3. Tabla de Actividades	72
9. Bibliografía	73

1. INTRODUCCIÓN

Las buenas prácticas están definidas como el área de garantía de la calidad que asegura que los productos se fabriquen en forma controlada, de acuerdo con las normas de calidad exigida para su venta.

Las buenas prácticas de Manufactura deben abarcar todos los aspectos de fabricación, almacenamiento, transporte, personal calificado y capacitado para la producción y control de la calidad. Laboratorios apropiados; procedimientos e instrucciones escritas aprobados; nos dan la posibilidad de seguir un producto en todas sus etapas mediante registros de procesado de lotes y registros de distribución; y sistemas para el retiro de un productos y la investigación de quejas.

Es importante considerar que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, y no es algo que tenga que someterse a prueba en el producto., con el fin de asegurar que el producto no solo cumple con las especificaciones finales, sino que se ha hecho por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora.

Una de las formas de lograrlo es a través de la validación de modo que los sistemas, equipos, procesos y procedimientos para los ensayos del producto se encuentren bajo control y, por consiguiente, se produzca uniformemente un producto de calidad.

Una herramienta útil para la validación, son los protocolos; los cuales son un conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento de operación; éstos detallan por escrito todas las instrucciones a efectuar en los procedimientos y deben finalmente utilizarse en las actividades relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Es así como los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben pruebas

documentadas a fin de demostrar que un equipo, un sistema, un proceso o un método se desempeñan en conformidad con las especificaciones marcadas por las normas que rigen las buenas prácticas de fabricación.

Cada estudio validado está diseñado por parámetros definidos y miden resultados específicos. Cualquier modificación realizada a equipos, sistemas, procesos o procedimientos, después de ser validados; pueden cambiar los parámetros o afectar los resultados previstos. Por lo tanto se debe considerar tener un control de los cambios efectuados y realizarlo ya como un proceso normal. Dependiendo de la gravedad del cambio, puede ser necesaria la revalidación del sistema o proceso. Los sistemas susceptibles a validarse son los equipos, instalaciones y operaciones de proceso.

Para realizar un proceso se involucran diferentes funciones y actividades mutuamente relacionadas en las que intervienen diversas acciones y equipos determinados, que están diseñados para producir un resultado definido. Algunos de los procesos que deben validarse en la fabricación de productos farmacéuticos son:

- a. Limpieza
- b. Desinfección
- c. Fumigación
- d. Despirogenización
- e. Esterilización
- f. Llenado Estéril
- g. Fermentación
- h. Productos a Granel
- i. Purificación
- j. Llenado, tapado y sellado
- k. Liofilización

Sabiendo que la esterilización es la eliminación del 99.99% de los microorganismos que contiene un objeto o sustancia que se encuentran acondicionados de tal forma que no pueden contaminarse nuevamente.

Uno de los métodos utilizados para esterilizar, es la esterilización por filtración; el cual se utiliza frecuentemente para todos los componentes que son sensibles al calor y que serían por tanto desnaturalizados durante el proceso de esterilización por vapor el cual es utilizado normalmente en fermentación industrial. Las vitaminas, los antibióticos o los componentes de la sangre son ejemplos de compuestos lábiles al calor que deben ser esterilizados por filtración.

La esterilización final y esterilización por filtración, deben someterse a un estudio de validación con el fin de comprobar que el proceso será aceptable en condiciones extremas. Hay ocasiones en que las peores condiciones posibles para un determinado sistema solo pueden someterse a prueba realmente con el transcurso del tiempo, por lo que tendrán que evaluarse aplicando un programa riguroso de monitoreo.

Cada proceso a validar debe ser específico descrito claramente en un procedimiento. Es preciso describir para cada equipo la identidad, los números de identificación, la construcción, la capacidad de operación y los límites efectivos de operación. Los parámetros de proceso de todas las etapas se describirán con detalles suficientes para permitir la reproducibilidad completa del proceso cada vez que éste se efectúa.

Los estudios de validación de un proceso deben realizarse en condiciones normales de operación, a fin de comprobar que esta bajo control. Una vez que el proceso se ha validado, cabe esperar que siga bajo control, siempre y cuando no se produzcan modificaciones. Si se hacen modificaciones del proceso, si surgen problemas, o si se cambian los equipos o los sistemas que intervienen en el proceso, se tiene que revalidar el proceso. En la validación se debe comprobar la

uniformidad del proceso y, por consiguiente, hay que evaluar la eficiencia y la eficacia de cada etapa para producir el resultado previsto.

Al ser la validación una recopilación de resultados plasmados en un reporte final, nos permite evaluar los diferentes procedimientos que se usan para el llenado aséptico de líquidos estériles, de esta forma conocer si las condiciones actuales de los diferentes sistemas que actúan sobre el área aséptica funcionan correctamente. La prueba se fundamenta en dosificar medio de cultivo (Caldo de Soya Trypticaseína – TSB) en lugar de producto, se realiza la incubación de las ampollitas y la prueba de promoción sobre el medio de cultivo utilizado en la prueba.

Este trabajo pretende plasmar las actividades realizadas en el departamento de Producción en el área de Líquidos Estériles, como parte de las actividades profesionales que un Químico Farmacéutico Biólogo puede realizar dentro de una planta de fabricación farmacéutica.

Es importante mencionar que los conocimientos que se adquieran en el Laboratorio de análisis microbiológico o químico harán la comprensión del proceso de producción una tarea sencilla, pues en ellos los QFB's aplican lo aprendido en la escuela. La experiencia que tienen los Químicos Farmacéuticos Biólogos es una aptitud que ayuda a enfrentar situaciones de riesgo para la calidad de un producto farmacéutico.

En lo particular puedo comentar que el haber estado por tres años en el área de calidad me dio la oportunidad de sensibilizarme con el proceso de Llenado Simulado; desempeñar y aplicar la experiencia adquirida en todos los procesos de producción, los cuales requieren de especial atención, ya que de ello depende la calidad final del producto.

2. OBJETIVOS

Objetivo General

“Conocer la validación del proceso de Llenado Simulado, describiendo las actividades que se llevan a cabo en el área de Líquidos Estériles, Conociendo las Buenas Prácticas de Manufactura, con el fin de garantizar que el Llenado Aséptico rutinario se lleve a cabo de acuerdo a las especificaciones de calidad obteniendo un producto terminado que cumpla con los requerimientos para el que fue elaborado.”

Objetivos Particulares

Conocer la validación del proceso de Llenado Aséptico para producto terminado y su reconfirmación de manera regular a través del Llenado Simulado.

Revisar los requisitos básicos de las BPM'S (Buenas Prácticas de Manufactura) en la fabricación de productos Estériles con el fin de garantizar que el producto final cumple con los estándares de calidad.

Mencionar las actividades realizadas por el supervisor del área de Líquidos estériles en el proceso de Llenado Simulado.

1. GENERALIDADES

En el campo laboral farmacéutico, las buenas prácticas de manufactura (BPM) están definidas como el área de garantía de la calidad que asegura que los productos se fabrican en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Estas practicas abarcan todos los procesos de fabricación, almacenamiento y transporte adecuados; personal calificado y capacitado para la producción y el control de calidad; laboratorios apropiados; procedimientos e instrucciones escritas; registros de todo lo procesado y su distribución, retiro de un producto y la investigación de quejas.

El principio que rige a estas buenas prácticas de manufactura es que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, con el fin de asegurar que dicho producto, además de cumplir con las especificaciones finales, tiene la seguridad de que siempre se ha realizado con los mismos procedimientos y en las mismas condiciones, cada vez que se elabora. Esto es posible lograrlo con la validación que es la parte con la cual se logra que los sistemas, los equipos, los procesos y los procedimientos estén bajo control y, por consiguiente, se produzca uniformemente un producto de calidad.

La validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos anunciados en las especificaciones escritas por diferentes organismos como:

La Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos (FDA): en su sección 501(a)(2)(B), y menciona que todos los fármacos deberán fabricarse según la regulación actual de las Buenas Prácticas de Fabricación o de lo contrario se consideran adulterados.

También se menciona que es necesaria la presencia de un departamento de Control de Calidad, que tenga la responsabilidad y la autoridad para demostrar que todos los productos siguen los lineamientos para su fabricación.

La Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.

La Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimiento de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

La Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura para la Industria Farmacéutica A.C. (CIPAM) menciona en toda su edición que la calidad de los productos debe ser construida a lo largo de un proceso de manufactura cuyo diseño, evaluación y control, permitan asegurar la reproducción fiel del producto diseñado originalmente.

Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos tipos de pautas, tales como los textos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación aplicables a la manufactura de sustancias químicas farmacéuticas a granel, a diferencia de la fabricación de formulaciones de formas farmacéuticas (pautas de la Convención de Inspección Farmacéutica, 1987). Otra novedad importante en la Industria en general es la publicación de las pautas de la International Organization for Standardization (ISO), específicamente las normas ISO 9000 a 9004 para la calidad de los sistemas. Debido a estos acontecimientos, y a los planes de ampliar y revisar el Sistema de Certificación, se hace necesaria una revisión de los textos de las Práctica Adecuadas de Fabricación que dicta la OMS. Ya que los productos farmacéuticos autorizados deben ser producidos solamente por fabricantes registrados, es decir, que posean autorización de fabricación; cuyas actividades sean inspeccionadas regularmente por las autoridades nacionales y a su vez

cumplan con las condiciones exigidas por la OMS de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos que tiene como objetivo el comercio Internacional, y como base para la evaluación de las solicitudes de autorización de fabricación y para la inspección de las instalaciones de producción.

En la Industria Farmacéutica, la administración de la calidad es definida como el aspecto que determina y pone en práctica la política de la calidad, es decir, que son las medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las Prácticas Adecuadas de Fabricación, como la infraestructura (estructura, procedimientos, procesos y recursos) y las acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto satisface determinadas condiciones de calidad; incluye también el diseño y la elaboración del producto. Entonces tendremos que la garantía de calidad sirve como una herramienta administrativa que sirve para generar confianza en el proveedor.

El sistema de garantía de la calidad debe asegurar para la fabricación de productos farmacéuticos:

- a) Que los productos farmacéuticos estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las Buenas Practicas de Manufactura (BPM's), Buenas Practicas de Laboratorio (BPL's).
- b) Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito y que se adopten los requisitos de las BPM's.
- c) Que las responsabilidades estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
- d) Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación.
- e) Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y

comprobaciones durante el proceso, de acuerdo con los procedimientos definidos.

- f) Que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la aplicación del sistema de garantía de la calidad.

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las prácticas adecuadas de manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. Las reglamentaciones que rigen a las BPM's tienen como objetivo principal disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos.

Para ello debe asegurarse que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente, y se compruebe que son el medio de fabricar productos farmacéuticos que tengan la calidad adecuada para cumplir con las especificaciones. También tiene que comprobarse las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos; además de disponer con todos los medios necesarios como personal calificado y capacitado, infraestructura y espacio apropiados, equipos y servicios adecuados, materiales, envases y etiquetas correctos.

El control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones, ensayo así como a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de la calidad no se

limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Se considera de importancia fundamental que el control de la calidad sea independiente de la producción. El departamento de control de la calidad debe ser también independiente de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada, que tenga a su disposición uno o más laboratorios de control. Debe contar con recursos suficientes para asegurar que los procedimientos de control de la calidad puedan efectuarse con eficacia y confiabilidad. Para ello debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y producto terminado; en caso que sea apropiado, efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las Buenas Prácticas de Manufactura. Deben mantenerse registros manualmente o mediante instrumentos registradores que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos requeridos para la fabricación. La evaluación del producto terminado debe abarcar todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación, la documentación, el cumplimiento de las especificaciones del producto terminado en todas sus presentaciones. Los métodos de ensayo deben ser validados.

Cada aspecto en la fabricación de productos farmacéuticos debe ir acompañado de un alto nivel de limpieza e higiene, sobre todo en fármacos estériles, ya que ellos no contienen ningún microorganismo que no sea estéril y apirógeno, por que de lo contrario podría ocasionar una reacción febril en los seres humanos. Los pirógenos provienen de productos de deshecho del crecimiento de microorganismos. Por lo tanto se deberá evitar toda condición que permita el crecimiento bacteriano en el proceso de fabricación. Los pirógenos pueden desarrollarse en el agua que se encuentra en los alambiques, tanques de

almacenamiento y tuberías o por la contaminación superficial de recipientes, dispositivos de cierre u otros equipos.

Una de las partes esenciales de las BPM's es la validación, la cual se define como el establecimiento de pruebas documentadas que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas, servicios (como aire, agua, vapor, etc.) y procesos. Se realiza con el fin de demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un medicamento se efectúa según lo previsto. Estos estudios verifican el sistema en estudio y en condiciones de pruebas extremas semejantes a las que se esperarían durante el proceso a fin de probar que dicho proceso esta bajo control. Una vez que el sistema o proceso se ha validado, se prevé que permanezca bajo control, siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo. Si se llegaran a producir modificaciones o surgen problemas, o si un equipo se sustituye o se cambia de ubicación, habrá que considerar una revalidación. Los equipos y procesos de importancia crítica se revalidan en forma continua a intervalos adecuados a fin de demostrar que el proceso sigue bajo control.

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las Buenas Prácticas de Manufactura y deben efectuarse conforme a protocolos, los cuales son un conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento de operación y estos a su vez son las instrucciones detalladas por escrito para efectuar las actividades relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Los protocolos describen los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema o equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrece una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que han de medirse,

describen como se analizaran los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben pruebas documentadas a fin de demostrar que un equipo, un sistema, un proceso o un método se desempeñan uniformemente de conformidad con lo especificado.

Es muy importante que, durante todos los estudios de validación de un proceso, este se realice en el ambiente real por ejemplo que se utilicen los procedimientos de entrada y salida que se aplican, monitoreo ambiental y de personal realizado en las fechas prescritas, sistemas de aire funcionando, etc.

1.1.Productos Estériles

Hay tres tipos principales de productos estériles; de acuerdo a la naturaleza del mismo, lo cual determinara los requisitos de fabricación:

1. Productos esterilizados terminalmente: estos productos que toleran la esterilización en su recipiente final. Esto significa que ellos toleran el proceso; por ejemplo, ellos son estables cuando se los expone al calor o a la radiación gamma; de tal forma que pueden ser fabricados y llenados en áreas limpias en vez de en condiciones asépticas. La clave aquí es reducir la carga microbiana a un mínimo, de manera que el reto para el producto de esterilización sea tan bajo como sea posible. Este es el método de elección para la producción estéril hasta donde sea posible.
2. Productos esterilizados por filtración. No toleran la esterilización terminal; un ejemplo de estos, son los productos termosensibles. Ellos se fabrican en condiciones limpias, y luego se filtran a sus recipientes en el cuarto de llenado bajo condiciones asépticas. Todos los componentes tales como los recipientes, deben ser esterilizados antes de introducirlos al área de llenado.

La esterilización por filtración debe ser considerada únicamente si todos los métodos de esterilización terminal son imposibles.

3. Productos que se fabrican a partir de materias primas estériles: En este caso, tanto la fabricación como el llenado deben ser realizados bajo condiciones asépticas con componentes esterilizados antes de usarlos.

1.2. Tipos de Esterilización

Esterilización por Calor

La esterilización por calor húmedo es apropiada sólo para materiales permeables al agua, y tiene lugar en un autoclave. Los parámetros críticos son la temperatura, el tiempo y la presión. Todos éstos deben ser registrados y demostrar que se alcanzaron las condiciones mínimas. Este método es usado generalmente para esterilizar componentes tales como partes de la máquina de llenado y ropa, o para productos terminados acuosos en envases cerrados tales como ampollas.

Los aspectos que deben verificarse durante la inspección, es si el registrador y el controlador son independientes uno del otro. El indicador de temperatura debe ser independiente. Si el esterilizador está conectado con un drenaje en el fondo de la cámara, entonces se recomienda que se controle la temperatura en esa posición también - a todo lo largo del período de esterilización. Si una fase de vacío es parte del ciclo, entonces deben realizar regularmente ensayos de fugas. La remoción del aire es bastante importante ya que el aire residual puede afectar el proceso de esterilización. El aire caliente (aún a 121°C no esterilizará productos, envases o materiales, pero puede actuar como un “aislante térmico”). En el caso de los componentes, éstos deben ser envueltos en material que permita la remoción del aire y la entrada de vapor, pero que no permita la recontaminación posterior. Es crítico que todas las partes de la carga estén en contacto con agua o vapor de agua durante todo el ciclo. La calidad del vapor también es importante; se recomienda

usar un generador de vapor limpio. Los datos de la validación deben probar que todas las partes de la carga están en contacto directo con agua o vapor saturado, por el lapso de tiempo requerido, a la temperatura requerida. Revisar los gráficos del esterilizador para los lotes específicos de producto.

El calor seco puede usarse para remover pirógenos y también como método de esterilización. Tiene lugar en un horno o en un túnel de esterilización y la efectividad depende de una combinación de temperatura y tiempo. La temperatura usada es mucho más alta que en la esterilización por calor húmedo. Este método puede usarse para componentes secos tales como ampollas y viales vacíos. La circulación de aire dentro de la cámara y el mantenimiento de presión positiva deben prevenir el ingreso de aire no estéril. El aire debe ser suministrado a través de filtros que retengan microorganismos (por ejemplo, filtros HEPA (High-efficiency particulate air)).

Los registros deben indicar que la temperatura y el tiempo fueron controlados y vigilados en el ciclo de esterilización. Cuando se usa la esterilización por calor seco para remover pirógenos, entonces se requiere que el fabricante tenga datos de validación que prueben la eficacia del proceso de Despirogenización (por ejemplo pruebas de enfrentamiento con endotoxinas).

Esterilización por Radiación

Hay un número de diferentes tipos de esterilización por radiaciones ionizantes. Este método de esterilización se hace normalmente en una instalación aislada dedicada a ese fin. Si se tiene que inspeccionar un establecimiento de ese tipo, sería muy útil contar con la asistencia de un técnico experto.

La esterilización por radiaciones se usa principalmente para materiales termosensibles, tales como ungüentos y para componentes plásticos antes de ser llenados. Sin embargo, debe tenerse cuidado para asegurar que los materiales

sean compatibles y no sean sensibles a la radiación. Esto debe formar parte del trabajo original de validación. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización, aunque puede ser útil en mantener un bajo nivel de microorganismos una vez obtenido, por ejemplo en los sistemas de agua purificada. Su uso requiere cuidadosa validación.

Sigue siendo responsabilidad del fabricante -aún si el fabricante usa un contratista para proveer el servicio de esterilización - el asegurar que el proceso de esterilización está validado.

Como en la esterilización por calor, es importante vigilar la efectividad del ciclo de esterilización. Deben usarse dosímetros (que sean independientes de la velocidad de la dosis) los cuales permiten medir cuantitativamente la dosis recibida. Estos deben insertarse en la carga en un número suficiente para asegurar que siempre hay uno en la cámara. Algunas empresas usan también indicadores biológicos.

Los discos de colores sensibles a la radiación que se colocan en el exterior de los paquetes pueden usarse para probar que la carga ha pasado a través de la cámara. Al igual que la cinta de autoclave, ellos no prueban la esterilidad.

Pruebas documentadas de que se han mantenido los parámetros durante el ciclo de esterilización, deben formar parte del registro del lote. Cuando evalúen los protocolos e informes de validación, se debe asegurar que la empresa ha considerado la densidad de los paquetes cuando los ciclos fueron validados. La dosis total de radiación debe ser administrada dentro de un espacio de tiempo predeterminado (validado).

Como con otros métodos de esterilización, deben existir procedimientos y controles en el sitio para prevenir cualquier posible confusión entre materiales, componentes o productos irradiados o no irradiados.

Esterilización por Gas

Fumigantes y gases tales como el de etileno (OET) pueden usarse para esterilización. El OET solo debe ser usado como agente esterilizante y método de esterilización, si no hay otro método disponible. Los datos de validación deben estar disponibles como prueba de que el gas no tiene efecto dañino sobre el producto. Los datos deben especificar también los límites específicos de gas residual después de la desgasificación.

Este método se usa para artículos plásticos tales como dispositivos médicos que sean tanto termosensibles como sensibles a la radiación. El contacto directo con las células microbianas es esencial para lograr la esterilización. La naturaleza y cantidad de materiales de empaque deben ser considerados durante la validación del proceso. De ahí que el empaque debe ser permeable al gas y a la humedad.

Antes de la exposición al gas, los materiales deben ser equilibrados con la humedad y la temperatura del proceso. Se debe verificar que esto está en la documentación.

El ciclo es una combinación de tiempo, temperatura, humedad y concentración de gas. Los tres primeros parámetros son generalmente registrados directamente, mientras que el último es registrado indirectamente. El volumen de gas usado también es calculado pesando los cilindros antes y después del ciclo y se compara con la cantidad que se esperaba usar.

A menudo indicadores biológicos son usados para medir la efectividad del ciclo. Su uso debe ser controlado y se deben emplear controles positivos para garantizar que ellos son todavía viables.

Si se va a inspeccionar una instalación que usa gas OET, entonces hay que considerar el apoyo de un especialista.

Como se mencionó antes, uno de los problemas con el OET son los residuos que deja al final del ciclo. El ciclo de procesamiento debe incluir un período de desgasificación validado, donde la carga debe ser almacenada en cuarentena en un área adecuadamente ventilada.

El gas es explosivo en aire a concentraciones relativamente bajas y deja residuos significativos en el producto, estas necesitan ser removidas antes de que el lote sea aprobado.

La carga debe ser almacenada en un área ventilada después de la esterilización. El producto no debe ser liberado hasta que el gas residual no haya bajado hasta el nivel definido. Deben existir datos de validación para este proceso.

El gas de óxido de etileno (OET) se usa como esterilizante sólo si no hay otro método disponible.

Esterilización Terminal

Ya se menciona el hecho de que la esterilización terminal del producto es preferible ya que reduce el riesgo de recontaminación. Sin embargo, para algunos tipos de productos, tales como vacunas e insulina, esto no es posible. En este caso, se puede usar la esterilización por filtración a un envase previamente esterilizado. El filtro tiene un tamaño nominal de poro no mayor de $0.22\mu\text{m}$. Sin embargo, debe recordarse que aunque estos filtros pueden remover bacteria y mohos, los virus y micoplasmas no pueden removerse por este método.

Para reducir los riesgos asociados con el método de filtración, puede ser aconsejable una doble filtración. Usualmente hay un pre-filtro antes del filtro principal, pero además, donde sea posible, se debe usar un filtro final, inmediatamente antes del llenado. No pueden usarse filtros que liberan fibras, ni filtros de asbesto.

Debe existir evidencia documentada de que se han realizado las pruebas de integridad de los filtros después de usarlos y en algunos casos también antes de usarlos. Esto requiere el uso de equipos tales como un medidor de punto de burbuja. Además, la validación del método tendrá que producir tiempos y diferenciales de presión estándares para un volumen dado de líquido. Cualquier variación de esto debe ser anotada e investigada.

Los filtros no deben usarse por más de un día de trabajo, a menos de se haya validado un uso más largo. Los filtros no deben interactuar con los productos, incluyendo la remoción de ingredientes o la liberación de sustancias al producto.

Para la liberación de todos los lotes de productos estériles se requiere realizar la prueba de esterilidad. Es importante que se tomen muestras representativas del lote.

Para los que se producen por llenado aséptico, esto significa que se tomen muestras al comienzo y al final del lote y después de cualquier interrupción en el trabajo.

Para productos esterilizados terminalmente, las muestras deben tomarse de la parte más fría de la carga. Verifiquen el cumplimiento de este requisito, y busquen cómo el fabricante asegura que esto se hizo. Si el lote es esterilizado en más de una carga, entonces deben ensayarse muestras de cada carga.

Los ensayos de esterilidad serán solo una parte de la garantía de calidad del lote, y los resultados deben considerarse en el contexto de todos los otros ensayos y controles realizados durante la producción.

Si un ensayo de esterilidad falla, podría ser por diferentes causas incluyendo errores de producción o errores de laboratorio. El ensayo se puede repetir sólo si se hizo una investigación adecuada, y si lo permite la autoridad reguladora nacional.

La investigación debe incluir la identificación del tipo de microorganismo y una evaluación de los registros del lote y del control del ambiente.

El re-ensayo debe realizarse en estricto cumplimiento con el método de la farmacopea vigente.

Los lotes que no pasan el ensayo inicial de esterilidad, pero que pasan la segunda, sólo deben ser liberados para la venta si una evaluación completa demuestra que el ensayo original fue inválido.

El fabricante debe hacer un control de endotoxinas de los productos inyectables. Esto incluye el agua, productos intermedios y productos terminados. Verificar el cumplimiento de este requisito y establecer si el fabricante usa un método de farmacopea validado para cada tipo de producto. Tales controles deben ser hechos siempre al agua y a los productos intermedios.

LAL: Lisado de Amebositos de Limulus

1.3. Procesos a Validar

Entre los procesos que pueden validarse, están los siguientes:

Es imprescindible que, durante todos los estudios de validación de un proceso, éste se efectúe en el ambiente “real” en que tendrá lugar la producción. Es decir, que todas las actividades periféricas normales asociadas con el proceso en cuestión deberán llevarse a cabo mientras se efectúa la validación (Limpieza, esterilización, llenado estéril, etc.):

Procesos de Limpieza, Fumigación y desinfección

La validación de estos procesos incluye pruebas químicas y microbiológicas de muestras obtenidas en momentos y sitios determinados con anterioridad dentro de un establecimiento, un sistema o un equipo.

Para la validación de ciertos procesos de limpieza, los equipos o las superficies pueden exponerse a un contaminante adecuado (por ej., solución de proteína, una cepa microbiana), luego se efectúa el proceso de acuerdo con los procedimientos y las especificaciones aprobados y finalmente se somete a prueba para demostrar la eficacia. La validación incluye la toma de muestras líquidas e hisopadas para demostrar la presencia de productos residuales.

Entre las pruebas que suelen figurar son: pruebas químicas (incluyendo cloro y ácido fosfórico) niveles residuales de agentes limpiadores, pruebas de conductividad y pruebas de pH pertinentes con el proceso relimpieza analizado. Todas las pruebas analíticas habrán de validarse a su vez antes de utilizarse en la validación del proceso.

Son muchas las pruebas que se pueden efectuar para detectar una gama de posibles contaminantes; entre ellas cabe mencionar las siguientes: presencia de microorganismos, presencia de excipientes, contaminación por endotoxinas, contaminación por partículas, agentes desinfectantes, lubricantes, polvo ambiental, contaminación relacionada con el equipo y agua de enjuague. Se deben tener en cuenta las peores condiciones posibles. Por ejemplo, si el agente limpiador residual no se distribuye uniformemente en la superficie de prueba, habrá que escoger con cuidado los puntos de prueba.

Esterilización

Filtración Estéril de soluciones: La validación de este proceso deberá incluir un desafío microbiano que someta a prueba el filtro y al mismo tiempo simule el microorganismo más pequeño que pueda presentarse durante la producción. Una vez que se ha validado el proceso de filtración, es importante comprobar que todos los filtros de repuesto operen al mismo nivel. Esto puede lograrse si se efectúan al mismo tiempo las pruebas de integridad y eficiencia de los filtros.

La validación de los materiales que se esterilizan en el autoclave o el horno está incluida en la certificación funcional. La esterilización in situ forma parte de la descripción del proceso de limpieza.

Proceso de despirogenación

La validación o revalidación de un proceso de despirogenación (calor seco, cromatografía en columnas, otros) incluiría la validación de los límites de detección y la cuantificación de la valoración de endotoxinas, la adición de endotoxinas conocidas a las muestras, la ejecución del proceso de despirogenación según los procedimientos aprobados y el sometimiento a prueba de muestras en busca de endotoxinas residuales. El proceso en su totalidad habrá de someterse a prueba por lo menos tres veces para estar seguro de que destruye adecuadamente las endotoxinas y cumple las especificaciones requeridas (por lo común, la reducción del contenido de endotoxinas equivalente a tres unidades logarítmicas).

Llenado estéril

El proceso de llenado estéril se somete para ver si mantiene las condiciones asépticas; para tal efecto, el proceso de llenado se efectúa usando un medio nutritivo microbiológico que favorezca fácilmente el crecimiento de bacterias y hongos. El proceso de llenado se ejecuta a escala completa según la fórmula

maestra al menos para un tamaño de llenado (las peores condiciones posibles en cuanto a un volumen de gran tamaño y al número de viales). Durante el proceso se monitorea la instalación y el sistema, se registran los datos. Los viales llenos se incuban, se observan y se someten a prueba para descartar la contaminación mediante la prueba de esterilidad validada. Para que el proceso se considere validado deberá permanecer estéril durante tres ciclos consecutivos.

Generalmente, el envase que contiene el medio de cultivo se incuba durante 14 días o más a una temperatura de aproximadamente 25 a 35 °C. El llenado con medio de cultivo generalmente se efectúa dos veces al año por cada turno y para cada línea de llenado, pero esto dependerá de la frecuencia requerida por el organismo regulador. El tamaño de la tanda será lo bastante grande para detectar niveles bajos de contaminación.

Fermentación simulada

La realización a escala industrial de un proceso de fermentación representativo se efectúa con la finalidad de permitir la validación de las partes del proceso en las que intervienen conexiones, muestreos, adición de nutrientes, etc. El fermentador se prepara y se pone en marcha en un proceso simulado con medios nutritivos sin inocular. Se deben seguir los procedimientos prescritos por la fórmula maestra en todo el proceso de fermentación. Es preciso lograr tres ciclos consecutivos satisfactorios en cada etapa, a fin de lograr la validación y demostrar que las manipulaciones efectuadas durante el proceso efectivo de fermentación están bajo control.

Procesos de producción (fermentación, producción a granel, purificación, llenado, Liofilización)

El proceso completo para cada proceso de lote definido deberá ejecutarse según la fórmula maestra aprobada, con inclusión de todas las materias primas,

personal, preparativos de los equipos y el establecimiento, pruebas durante la fabricación y procesado hasta las pruebas finales del lote. Además, habrá que monitorear todos los sistemas del establecimiento (agua, vapor, autoclaves, monitoreo ambiental, etc.) según el esquema establecido. Es necesario producir tres lotes consecutivos y el establecimiento, los equipos, los sistemas de apoyo, las especificaciones del producto y el proceso que se valida deben ser aprobados en todos los pasos.

El llenado simulado es una actividad aplicada a las operaciones asépticas para producto terminado (ampulas, polvos estériles, liofilizados, etc...). Cabe aclarar que este ensayo no es requerido en la terminación de productos con esterilización final. Se realiza con el fin de evaluar los diferentes procedimientos que se usan para el llenado aséptico de líquidos estériles, de esta forma conocer si las condiciones actuales de los diferentes sistemas que actúan sobre el área aséptica funcionan correctamente. La prueba se fundamenta en dosificar medio de cultivo (Caldo Soya Trypticaseína – TSB) en lugar de producto, se realiza la incubación de las ampolletas y la prueba de promoción de crecimiento sobre el medio de cultivo utilizado en la prueba. Es importante resaltar que no debe haber más de 0.1 % de ampolletas contaminadas.

En este proceso intervienen diferentes departamentos de un Laboratorio Farmacéutico como:

- Grupo de Validación: el cual en un inicio debe generar el Protocolo de Validación; es decir, que tiene que asegurar que los sistemas ambientales y los equipos de apoyo como autoclaves, lavadora de ampolletas, viales tapones, hornos, túneles de Despirogenización hayan sido validados apropiadamente.

Además tiene que acumular, recopilar y evaluar todos los resultados de las pruebas y por último preparar el reporte de validación y circularlo para su aprobación (Anexo 2)

- Departamento de operación: proporciona el equipo y el personal necesarios para apoyar los ensayos de validación.

Programar el equipo disponible para la validación y ayudar en llevar a cabo los ensayos de validación.

Notificar al grupo de validación de cualquier reparación mayor, renovación o revisión hecha al equipo.

Antes de iniciar los ensayos de llenado simulado, entrenará al personal en la instalación del equipo, esterilización de componentes, proporcionar e inspeccionar el llenado simulado de los viales. (Anexo 1).

- Ingeniería y Mantenimiento: lleva a cabo la calibración y calificación inicial del equipo de proceso.

Controla los equipos de HVAC (Heat Ventilation Air Condition) en cuanto al arranque y paros programados; velocidad de motores; monitores las 24 horas.

Además es encargado de controlar los parámetros en el área como humedad, temperatura, presión positiva diferencial (0.05" de H₂O), cambios de aire por hora (45), alarmas de baja o alta presión. (Anexo 2)

- Control de Calidad: inspeccionar viales de llenado simulado; asegurarse que se cumpla con todas las pruebas requeridas; dar ayuda cuando se solicite en las investigaciones resultantes de las operaciones de llenado simulado. (Anexo 2).

- Aseguramiento de Calidad: atestiguar el llenado simulado y emitir un reporte a las prácticas utilizadas durante el llenado; investigar cualquier resultado positivo y recomendar el correctivo apropiado o acciones de seguimiento.

Revisar y aprobar el protocolo de validación y reporte (cuando aplique) o revisar la notificación de ensayo simulado (para ensayos rutinarios); poner en retención cualquier lote fabricado después de llevar a cabo un ensayo simulado pero anterior a la recepción de resultados finales de dicho ensayo de llenado simulado; verificar que todos los sistemas ambientales y equipo

de apoyo estén dentro del cumplimiento a través de controles de cambio, programas de calibración y mantenimiento preventivo. (Anexo 2)

Es importante mencionar que los requisitos de las GMP's para los productos estériles son adicionales a los requisitos usuales para la fabricación de productos farmacéuticos, en vez de ser un sustituto de ellas. El texto de las GMP's de la OMS cita este tema en la parte 3, y en guías suplementarias y de apoyo. El énfasis de todos los requisitos adicionales para la producción estéril es para reducir al mínimo los riesgos de contaminación por partículas, microorganismos o pirógenos; ya que los productos estériles se administran a partes del cuerpo particularmente sensibles como un ungüento oftálmico o como un vendaje para heridas.

Las áreas limpias se clasifican de acuerdo a las características que se exigen al aire y de acuerdo a lo definido por las GMP's. La clasificación del aire es: Grados A, B, C y D.

- ✓ Donde la clasificación "A" corresponde al área más limpia es decir la clase 100 (100 partículas permisibles por metro cúbico).
- ✓ La clasificación "B" corresponde a tener 1000 partículas permisibles por metro cúbico.
- ✓ El grado "C" permite hasta 10,000 partículas viables permisibles por metro cúbico, y finalmente el grado "D" permite 100,000 partículas por metro cúbico.

En los diferentes grados se permiten solo ciertas unidades formadoras de colonias (UFC) por metro cúbico, dando a las áreas la seguridad de no tener una contaminación causada por microorganismos. Estas mediciones se realizan con monitoreos en aire, superficie y monitoreo a el personal. Por medio de placas que contienen un agar nutritivo que favorezca el crecimiento de los microorganismos al incubarlas a temperaturas de 20-25 °C por 24 h y de 30-35 °C por 72 h.

1.4. Tipos de Validación

Existen varios tipos de Validación que pueden realizarse:

Validación Concurrente: Esta basada en los datos recopilados durante la ejecución efectiva de un proceso que ya se ha implementado en una planta de producción. Los datos de validación se reúnen durante varios ciclos del proceso continuo y se evalúan para determinar si este es válido. Se debe redactar un protocolo para definir la información que ha de recogerse y evaluarse. Este método puede ser adecuado para los fabricantes que llevan mucho tiempo establecidos y que tienen un proceso de fabricación bien controlado.

Validación Retrospectiva: Se realiza con datos establecidos con anterioridad. Es posible examinar y analizar evaluaciones del producto y de los procesos de fabricación y de prueba para demostrar la uniformidad e integridad de los procedimientos y procesos.

Generalmente esta forma de validación no es muy aceptada pues la falta de protocolos de validación suele indicar falta de documentación, y con frecuencia los datos corresponden únicamente a la indicación de aprobado o rechazado, lo que no permite efectuar análisis estadísticos basados en datos numéricos

Sin embargo, es posible analizar retrospectivamente los valores de referencia y testigos de muchas pruebas cuando están bien documentados los números de lote y cualquier cambio que afecte a los parámetros de prueba, los operadores o el equipo. Si se cuenta con datos suficientes, se puede practicar la validación retrospectiva de una valoración analítica.

Validación a escala de laboratorio y a escala piloto: Estos estudios de validación se realizan en laboratorios a una escala más reducida que procura reproducir el proceso de producción. La escala piloto es una escala intermedia que

a veces se usa para determinar la validez de procesos nuevos o modificados, antes de emprender las operaciones a escala industrial. Para que estos estudios puedan aceptarse como prueba de validez del proceso a escala industrial, es preciso demostrar que se han hecho cálculos a escala menor de todos los parámetros críticos del proceso: tiempos, temperaturas, cantidades, dimensiones de las columnas, velocidades de flujo, presiones, etc.

La validación o revalidación de los procesos incluyen pruebas químicas y microbiológicas de muestras obtenidas en los sistemas o equipos utilizados. Para ello se debe tener evidencia de validación de los procesos de limpieza, los equipos o las superficies pueden exponerse a un contaminante adecuado (por ejemplo una cepa microbiana o alguna solución con proteínas), para más tarde efectuar el proceso de limpieza, de acuerdo a los procedimientos y especificaciones aprobados para tal efecto.

Al validar un proceso de limpieza, fumigación o desinfección, las dos consideraciones principales son qué cantidad del producto activo queda y que cantidad residual del detergente o agente limpiador queda. Sin embargo, las pruebas más comunes son: la presencia de microbios, presencia de excipientes, contaminación por endotoxinas, contaminación por partículas, agentes desinfectantes, lubricantes, polvo ambiental, contaminación relacionada con el equipo y agua de enjuague residual. En la fabricación de un fármaco estéril, su fabricación debe cuidarse y reducir al mínimo los riesgos de la contaminación microbiológica, por partículas y por pirógenos.

Para ello la producción debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de esclusas herméticas, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.

1.5. Clasificación del Sistema de Aire

CLASIFICACION DEL SISTEMA DE AIRE

Grado	Clase	AIRE UFC/m	SUPERFICIE UFC/m	PERSONAL UFC/placa
A	100	0	0	3
B	1000	1	3	3
C	10,000	5	5	5
D	100,000	30	100	30

Tabla 1. El área adecuada para trabajar un llenado estéril será de Grado A, clase 100. Con resultado de monitoreo ambiental de 0 UFC/m. El resultado del monitoreo al personal debe ser menor o igual a 3 UFC/placa.

Para obtener las características exigidas del aire se usa el flujo laminar horizontal o vertical, el número de cambios de aire. Los sistemas de flujo de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.3 m/s para el flujo vertical y de aproximadamente 0.45 m/s para el flujo horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.

Los diferentes grados están definidos en términos del número máximo permitido de partículas por m³ de aire. El texto de la OMS también contiene valores para la contaminación microbiana de los diferentes grados. Esto se logra mediante un sistema de ventilación en el cual el aire pasa a través de una serie de filtros. El diseño generalmente aceptado es de dos prefiltros y un filtro HEPA (High efficiency Particulate Air) en la salida de aire hacia el área. La entrada de aire se coloca usualmente a un nivel del área, mientras que el extractor se coloca a un nivel bajo.

El suministro de aire filtrado debe mantenerse a una presión positiva con respecto a las demás áreas circundantes. Los patrones de flujo del aire deben

diseñarse de modo que no distribuyan partículas hacia el área donde el producto está expuesto. Debe instalarse un sistema de alarmas, en caso de fallar en el suministro de aire.

Se deben evaluar los registros y los resultados en función del cual el fabricante estableció y probó que se logra el grado indicado.

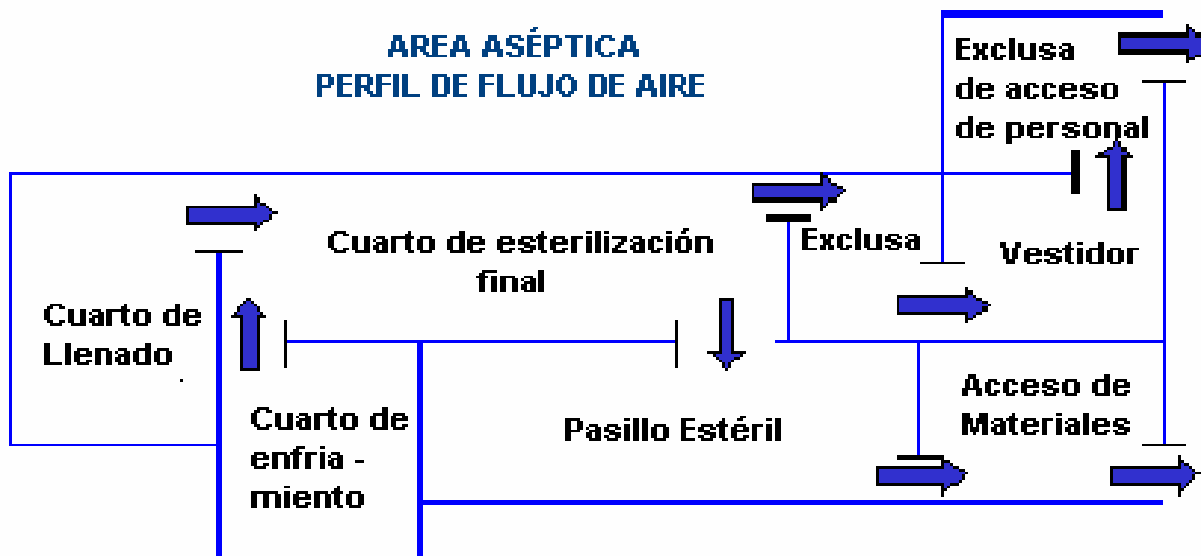
Hay un número de requisitos para instalaciones físicas para la fabricación de productos estériles. El diseño de las instalaciones físicas debe evitar las entradas innecesarias a todas las áreas.

El procesamiento tiene lugar en diferentes clasificaciones, dependiendo de las actividades que se realicen en cada una. Las clasificaciones se relacionan principalmente con el suministro de aire a las áreas.

La entrada a todas las áreas de procesamiento debe ser a través de esclusas de aire. Para el personal, estas esclusas de aire generalmente toman la forma de cuartos para el cambio de ropa con una serie de cuartos interconectados, dependiendo del área.

Idealmente, debe haber esclusas de aire separadas para la entrada de materiales al área. Las esclusas de aire deben ser bañadas con aire filtrado. En algunas instalaciones, hay esclusas de aire diferente para la entrada y salida de las áreas de fabricación. Esto puede promover el flujo unidireccional del personal y del material. Las instalaciones para el lavado de las manos sólo deben proveerse en las áreas para cambio de ropa y no en las áreas de producción.

Las puertas de ambas entradas a la esclusa de aire deben estar interconectadas de modo que puedan abrirse al mismo tiempo. Se recomiendan alarmas visuales, con el fin de tener un control del abastecimiento de aire a las esclusas. (Esquema 1 2)



Esquema 1. Área aséptica Las flechas indican el flujo de entrada de aire. Observando que en el cuarto de llenado, el aire debe salir y limpiarse con inyección de aire limpio. Todo el flujo de aire viaja hasta los cuartos más lejanos al área de llenado.

Evaluar si las áreas están diseñadas para reducir la acumulación de polvo; no debe haber exceso de equipos, o herramientas en el área. Las puertas deben ser diseñadas adecuadamente y se deben evitar las puertas corredizas en las áreas de fabricación de un producto estéril, ya que estas tienen partes difíciles de limpiar.

El mantenimiento de las áreas limpias y estériles requiere de mucho esfuerzo. Si hay que hacerse algún trabajo debe prepararse el procesamiento. El área debe ser descontaminada o desinfectada como sea apropiado antes de comenzar de nuevo. Debe haber un plan detallado para la limpieza y el saneamiento.

Otro aspecto importante a cuidar son, las ropas de la calle no deben ser llevadas a las áreas limpias.

La OMS especifica en uno de sus textos de GMP's, menciona el tipo de ropa que es apropiado para los diferentes grados de las áreas.

Deben tomarse las previsiones para el lavado y la esterilización de la ropa a utilizar en el área limpia. Esto debe realizarse en un ambiente controlado. Si las fibras se dañan como consecuencia de un lavado o esterilización inadecuados, puede aumentar el riesgo de contaminación por que la ropa podría desprender partículas (esquema 2).

El uso de lavanderías por contrato para este fin, requiere una auditoria de la empresa para asegurarse que se realizan los procedimientos adecuados.



Esquema 2. Vestimenta en el área de Llenado. El Uniforme para uso en área estéril consiste en el uso de Overol, Escafandra, Mangas, Zapatones y Goggles; todo previamente esterilizado.

Es importante considerar que muchas veces se tienen visitantes a las áreas de producción estéril. Deben disponerse de procedimientos de vestimenta para los supervisores, visitantes, hasta incluso para las áreas clase 10,000.

A los trabajadores en áreas clase 100 se les debe proveer de ropa limpia y estéril. Esto debe ser hecho en cada sesión de trabajo o al menos una vez al día; si los resultados del control lo justifican, los guantes deben ser regularmente desinfectados durante las operaciones. También se puede usar ropa desechable.

Los visitantes pueden necesitar una capacitación especial antes de que se les permita entrar a él área de mayor grado. Esta capacitación especial es necesaria para garantizar que pueden cumplir con los procedimientos para entrar a las diferentes áreas.

Durante la fabricación estéril, el número de personas que trabajan en el área debe ser mantenido al mínimo, particularmente en una operación aséptica. Donde sea posible, las inspecciones y controles en proceso deben ser realizadas desde el exterior del área limpia. Alternativamente, los operarios pueden ser capacitados para realizar ellos mismos sus ensayos, para reducir el número de personal indirecto que entre al área.

Debe haber una capacitación regular para todo el personal que entre rutinariamente a las áreas estériles tanto a los operarios directos y personal de servicio tales como los aseadores y el personal de mantenimiento. Esta capacitación debe cubrir no solo el trabajo en sí, sino también la higiene y los aspectos microbiológicos básicos.

Para evitar la contaminación cruzada, personal que haya trabajado con material de tejido animal o microorganismos vivos no deben entrar al área estéril. Si esto no puede evitarse, se deben entonces seguir en todos los casos procedimientos estrictos de descontaminación.

Altos estándares de higiene personal son importantes para todos los aspectos de fabricación farmacéutica. Ellos son aún más importantes en el caso de la fabricación de productos estériles. Los exámenes periódicos de salud y el control mediante la técnica de hisopado son importantes para identificar condiciones que puedan causar contaminación. Además, los operarios deben ser capacitados para que ellos mismos informen sobre tales condiciones.

La ropa no debe ser causa de ninguna contaminación posible del producto o de los recipientes. Debe haber procedimientos escritos sobre el cambio y lavado de la ropa. En particular, el orden en el cual las diferentes piezas de ropa son quitadas o puestas y el momento en que se lavan las manos varían entre las empresas. No hay una sola respuesta correcta a esta pregunta y el punto importante es la lógica y la consistencia con la que se aplique. No deben usarse relojes, ni joyas, ni cosméticos que desprendan partículas.

El suministro de aire de la calidad adecuada a las áreas de fabricación estéril, es muy importante. A las áreas de fabricación de productos estériles debe suministrárseles aire filtrado bajo presión positiva. Hay que verificar si el fabricante tiene datos de validación de los aspectos relacionados con los patrones de flujo de aire, y los sistemas de alarma que indican fallas en el suministro de aire (por ejemplo, manómetros que miden los diferenciales de presión, o una alarma audible) (Esquema 3 y 4). Comprobar la configuración y mantenimiento de los sistemas de ventilación y aire acondicionado y de los filtros.



Esquema 3. Tablero de Presiones. Indican y registran la presión en cada cuarto del área de llenado. Cuando salen de especificación se alarma automáticamente.

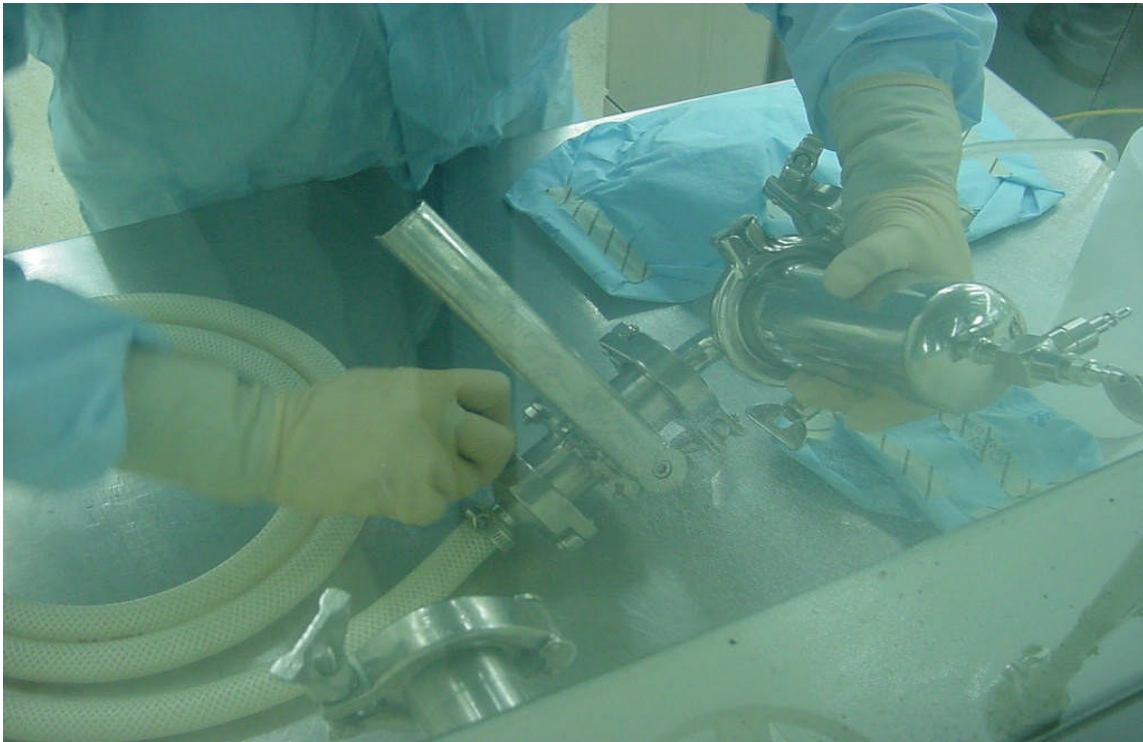


Esquema 4. Semáforo: Este indicador funciona como un semáforo vial, al prenderse la luz roja, indicara que existe alguna presión fuera del límite. Y permanecerá en verde cuando todo este en especificación.

Los diferenciales de presión entre las áreas deben ser controlados y registrados de acuerdo con los procedimientos escritos.

Se debe comprobar si el fabricante usa correas transportadoras que pasan de un área sucia a un área limpia, para transportar componentes o productos. Esto sólo se puede permitir si la correa transportadora es esterilizada antes de moverse hacia el área limpia.

El equipo para ser usado en el área estéril debe diseñarse de manera que pueda operar con la mínima interferencia del personal, reduciendo así la posibilidad de contaminar el producto. Debe ser también fácilmente esterilizado por calor seco o calor húmedo.



Esquema 5. Esterilización de equipo. El equipo es de acero inoxidable y debe ser preparado en condiciones asépticas, es decir, bajo flujo laminar y guantes estériles. Envuelto en material libre de partículas, esto con el fin de disminuir la carga bacteriana.

Los esterilizadores deben ser diseñados con una puerta a cada extremo (conocidos como autoclaves de doble puerta o de doble salida) para eliminar la posibilidad de confusiones de materiales estériles y no estériles (esquema 6). Esto es particularmente importante para esterilizar los componentes que van al área de llenado. Estos son cargados en el área de preparación y descargadas en el área estéril, aunque es preferible que se haga en un área de transición en lugar de hacerlo directamente en el área de llenado.



Esquema 6. Autoclave. El autoclave es de doble entrada como se observa es la vista externa, es decir, donde se introducen los materiales a esterilizar.



Esquema 7. Monitor. Este equipo esta integrado a el autoclave y se registran las etapas de esterilización.

Es importante que la zona en la cual el producto va a ser expuesto esté lo más protegida posible. Esto requiere la instalación de gabinetes de flujo laminar sobre la pieza de equipo, para garantizar que aire filtrado y con presión positiva fluya hacia las áreas circundantes. También es necesario garantizar que las ubicaciones del equipo y del operario no le causen riesgo al producto por interrumpir el flujo de aire filtrado.

Donde sea posible, el mantenimiento y las reparaciones del equipo deben realizarse fuera del área. Sin embargo, si esto es imposible, debe hacerse cuando no se esté trabajando y debe ser seguido por una completa limpieza y desinfección. Las herramientas que se usen para ese trabajo deben ser esterilizadas antes de llevarlas al área. Es aún mejor si un juego completo de herramientas esterilizadas puede ser almacenado en el área, específicamente para ese fin. Después que el mantenimiento se ha completado, debe haber un procedimiento documentado para obtener la aprobación para reanudar las operaciones en el área (Se incluye como actividad en el llenado Simulado)

Está permitido tener sistemas de transporte que lleven el producto del área de llenado al área de esterilización/área de acabado, pero debe haber una barrera física a través de la verdadera interfase entre las dos áreas.

Agua de calidad apropiada debe ser suministrada por una planta de tratamiento de agua que esté adecuadamente diseñada, construida y mantenida. Se debe evaluar la planta de tratamiento de agua en términos de mantenimiento y calificación, así como también la vigilancia de la calidad del agua. La producción, almacenamiento y distribución del agua debe hacerse de tal manera que se prevenga el crecimiento microbiano. Evaluar el procedimiento para el muestreo del agua y revisar los resultados de los ensayos del agua. También deben verificar el diseño de la planta de tratamiento, la distribución y el almacenamiento del agua. Si el agua se almacena en un tanque, entonces la temperatura debe ser mantenida alrededor de 70 °C.

El aspecto principal del control microbiológico del ambiente se relaciona con el suministro de aire a los cuartos. Hay varios métodos para tomar las muestras, pero la más simple y la más ampliamente usada es abrir placas de medios de cultivo sobre el piso por alrededor de 2 - 4 horas. (El tiempo exacto de exposición debe ser desarrollado para cumplir con las condiciones locales). El tiempo de exposición no debe ser demasiado corto que se obtengan resultados no representativos. Si el tiempo de exposición es demasiado largo, las placas se pueden secar. El número de placas requeridas depende de la clasificación y uso del cuarto, y puede ser determinado por estándares internacionales. La ubicación de las placas será determinada durante la validación y estará basada en el riesgo del producto y el nivel de actividad en el área. No es necesario obtener un resultado de cero crecimiento de estas placas, pero se establecerá un patrón validado de contaminación probable y las desviaciones necesitan investigarse. Si se observa cero crecimiento, es necesario inocular las placas con un bajo nivel de bacterias para demostrar que éstas permiten crecimiento.

El control de las superficies se realiza usualmente usando hisopos. Se debe enfatizar en las áreas que se ponen en contacto con el producto. En estas áreas se esperan resultados de cero crecimiento. Este método de control, llevado a cabo antes y después de la limpieza y desinfección puede usarse para validar los métodos a usarse.

Finalmente, es necesario controlar los microorganismos que se pueden desprender del personal en las áreas limpias. El personal puede ser la mayor fuente de contaminación. Generalmente se toman las muestras de la ropa con hisopos y la impresión de los dedos sobre placas. El muestreo debe ser representativo de la situación durante las operaciones. Así, si el operador usa guantes normalmente y los desinfecta antes de usarlos, las muestras deben tomarse después de eso.

Los sistemas de ventilación usados para el suministro de aire a las áreas limpias ya han sido discutidos. Ahora se mencionara el control físico que se le realiza a estos sistemas. El recuento de material particulado se realiza con un contador de partículas que mide el número de partículas en una cantidad dada de aire. Estos deben realizarse durante la validación y a intervalos regulares después. Las presiones diferenciales entre los cuartos son medidas por medio de manómetros. Los manómetros deben ser calibrados y deben proporcionar una vigilancia continua. Los valores deben ser registrados regularmente.

El número de cambios de aire se calcula a partir de los volúmenes de aire suministrados al cuarto. El cálculo debe ser hecho durante la validación y regularmente después.

La integridad del filtro HEPA se prueba de varias maneras. Se puede usar un generador de aerosol para enviar un aerosol a través del filtro y se usa un fotómetro para detectarlo. Esto demostrará si hay algún daño en el filtro. Adicionalmente, se puede usar un manómetro para medir la presión diferencial a través del filtro. Estos

ensayos deben realizarse cuando se instalan los filtros y deben ser repetidos a intervalos regulares (al menos anualmente). Se debe verificar el cumplimiento con esto revisando el procedimiento y los registros para evaluar el cumplimiento con el procedimiento.

La temperatura y la humedad pueden medirse por una variedad de instrumentos desde los muy simples a los muy complejos.

Varios de los parámetros señalados arriba pueden ser controlados automáticamente, y las nuevas plantas tienen sistemas sofisticados de manejo de instalaciones que no sólo controlan, sino que hacen los ajustes si se requieren. Si se está inspeccionando una planta con un sistema como ese, vale la pena gastar algún tiempo verificando la comprensión del sistema por el personal. Puede ser muy fácil asumir que todo está bajo control y no notar que algo está mal. Establecer si se ha hecho cualquier validación para asegurar que todos los controles y vigilancia están trabajando correctamente.

En todo momento durante el procesamiento, se deben tomar medidas que aseguren que la contaminación del producto, los materiales y los componentes está reducida al mínimo. En estas áreas no se pueden usar materiales inadecuados. Todos los muebles y conexiones deben ser de metal o plástico en lugar de madera. Puede ser necesario utilizar papel dentro del área, por ejemplo para la documentación del lote, pero éste debe ser mantenido al mínimo. Debe usarse papel bond o que no libere partículas. En las áreas clase 100 no debe usarse papel. Alternativas incluyen hojas plásticas y marcadores permanentes. Deben excluirse del área, extras tales como calendarios y notas.



Esquema 8. La llenadora es un equipo BOSH & STROBEL, llena un promedio de 9000 ampolletas por hora.

El procesamiento de preparaciones que contengan microorganismos vivos no se permite en las mismas instalaciones en las que se procesan otros productos farmacéuticos. Productos con microorganismos muertos si pueden ser procesados en las mismas instalaciones siempre que se hayan validado los procedimientos de inactivación y limpieza utilizados.

Es importante que durante el procesamiento en áreas estériles la cantidad de actividad se mantenga al mínimo. Esta es un área donde ustedes tendrán que gastar tiempo para observar las actividades del personal. La mayor fuente de contaminación en un área estéril es el personal. Procesos automatizados validados con un número menor de personas en el área, podrían reducir al mínimo los riesgos de contaminación. Las áreas de procesamiento deben ser construidas con gran cantidad de ventanas de inspección que limitan el número de personas que necesitan entrar al área durante el procesamiento.

La temperatura y la humedad en las áreas deben controlarse para asegurar que se mantiene la integridad de los materiales, y también para que los operarios estén confortables (considerando la naturaleza de la ropa que ellos deben usar en las áreas).

El agua tratada y los equipos que se usen para producirla deben ser controlados regularmente para detectar contaminación química y biológica y la presencia de endotoxinas (sustancias químicas o desechos microbianos). Evaluar el procedimiento y los resultados registrados en el control del agua. Determinar si hay una provisión de las medidas correctivas si los resultados indican problemas con la calidad del agua.

La carga de contaminación microbiana o biocarga de la materia prima antes de la esterilización de los materiales debe ser mantenida al mínimo.

Deben tomarse medidas extremas de cuidado cuando se tomen materiales que han sido esterilizados en el área para usarlos en producción aséptica, tales como recipientes primarios y partes de la máquina llenadora. Después de sacar los materiales del esterilizador, ellos deben almacenarse de manera tal que mantengan su esterilidad, ejemplo el triple envoltorio, etc. Todos los paquetes deben estar marcados con la fecha de esterilización y debe haber un procedimiento establecido que señale cuanto debe permanecer en el área sin necesidad de ser esterilizado nuevamente.

Debe existir también un período entre la preparación de una solución a granel y su esterilización o filtración a través de un filtro que retenga microorganismos.

La carga de contaminación microbiana o biocarga de la materia prima previa a la esterilización debe ser determinada y mantenida al mínimo. Deben existir límites establecidos en las especificaciones y evidencias de los ensayos. La

contaminación microbiológica de los productos debe mantenerse al mínimo. Los parenterales de gran volumen se tienen que pasar a través de un filtro que retenga microorganismos inmediatamente antes de la esterilización. Cuando las soluciones se envasan en recipientes sellados, se tiene que asegurar que las salidas de liberación de presión están protegidas con filtros de aire hidrofóbicos.

Se tiene que considerar un mínimo o ningún recipiente o materiales en el área que puedan desprender fibras debido al riesgo de contaminación.

Extremo cuidado debe tomarse con materiales que han sido esterilizados en el área para usar en producción aséptica, tales como los envases primarios y partes de la máquina de llenado. Posteriormente de la esterilización, deben ser almacenados de manera que mantengan su esterilidad (ejemplos: en el flujo laminar, triple envoltorio). Todos los paquetes se marcan con la fecha de esterilización y así como establecer un procedimiento de cuánto tiempo el artículo puede permanecer en el área antes de necesitar ser esterilizado nuevamente. La etapa del proceso tiene que ser identificada (por ejemplo con una etiqueta apropiada)

Los componentes, equipos y recipientes de productos a granel para ser usados en las áreas limpias, se esterilizan antes de ser llevados al área limpia. Cualquier gas usado para purgar una solución o cubrir un producto, debe ser pasado a través de un filtro esterilizante. Ustedes podrían verificar esto revisando los registros del reemplazo de tales filtros.

La validación es una parte esencial de las BPM y es una parte muy importante de la fabricación de productos estériles. La validación es requerida para los nuevos procesos, equipos, instalaciones y personal. También se requiere revalidación, periódicamente y después de un cambio de proceso, equipo o mantenimiento.

En algunos aspectos de las GMP y los requisitos de validación específicamente para el proceso aséptico. El llenado de medio estéril o llenado simulado (“llenado de caldo”) con un medio nutritivo que permita crecimiento microbiano es una parte valiosa del proceso de validación. Esto simula la operación real. Durante la inspección del laboratorio de microbiología, es importante establecer si se están usando los medios apropiados. Cuando revisen los registros y resultados del llenado de caldo, establezcan si un número suficiente de unidades fue llenado, por ejemplo al menos 3000, si se han fijado los límites de aceptación (no más de 0,1 % de unidades contaminadas) y si se realizaron las investigaciones cuando hubo contaminación. Deben realizarse revalidaciones periódicas a ciertos intervalos, y después de cualquier cambio significativo en el equipo, procesos y materiales.

Cuando revisen los documentos de fabricación del lote y otra documentación pertinente, es conveniente preguntar si el fabricante ha validado los intervalos de tiempo entre el lavado, secado y esterilización de los componentes, recipientes y equipos. El intervalo de tiempo entre la esterilización y el uso, así como las condiciones de almacenamiento se validan previamente.

En lo que a producción se refiere, los intervalos de tiempo entre la preparación y la esterilización se acortan como sea posible y el fabricante debe establecer un tiempo máximo para cada producto individual. Esto se tiene que verificar, en forma individual para cada producto, solicitando el informe de validación para el producto. El documento de fabricación del lote debe reflejar este límite de tiempo, basado en los datos de validación.

El cierre y sellado de los envases de productos estériles, deben hacerse en concordancia con métodos validados. Se revisan los protocolos e informes de validación para el sellado de los envases tales como ampollas y viales. También se evalúa cómo el fabricante toma las muestras para comprobar la integridad de los sellos. Evaluar el cumplimiento del procedimiento para este proceso.

Cuando los envases son sellados al vacío es necesario tomar muestras y realizar las pruebas a intervalos regulares, como se especifica en el procedimiento o en el documento del lote.

Los productos parenterales deben ser inspeccionados individualmente para detectar partículas extrañas, pedazos de vidrio, grietas y otros contaminantes. Se tiene que inspeccionar el área donde se realiza la inspección para evaluar si la inspección se hace visualmente o usando equipo automatizado. Cuando se hace la inspección visual, evalúen si ésta se hace bajo iluminación y con fondo, si los operarios tienen exámenes regulares de la visión, si le dan interrupciones regulares para descansar los ojos, y si su desempeño ha sido validado.

Si se usa equipo automático, entonces el equipo debió haberse sido sometido a validación/calificación.

Hay un número de áreas dónde podrían esperar encontrar problemas:

- Diseño del equipo: por ejemplo, esterilizadores sin la instrumentación adecuada.
- Servicios inadecuadamente controlados: por ejemplo, vapor sobrecalentado o aire comprimido sin filtrar.
- Sistemas de ventilación inadecuados: por ejemplo, diferenciales de presión insuficientes entre los cuartos.
- Programas de vigilancia mal planificados: por ejemplo, placas de sedimentación expuestas por tiempos muy largos o llenados de medio mal diseñados.
- Malas prácticas: por ejemplo, las cerraduras interconectadas de la esclusa de aire no funcionan.
- Instalaciones mal mantenidas: por ejemplo, no se vigila el desempeño de los filtros.

Se deben fijar patrones de diferenciales de presión entre las diferentes clases. Hay también diferenciales de presión entre áreas de la misma clase. Los diferenciales de presión se fijan ajustando los niveles de flujo de aire que entra y que se extrae para dar una presión absoluta al área. Donde dos áreas tienen diferentes presiones absolutas, el diferencial de presión que se fije es el que dictaminará la dirección del flujo de aire entre los dos.

Entre dos áreas de diferentes clases, el área de clase más limpia tendrá siempre una presión mayor que la de clase más baja, de manera que el flujo de aire sea hacia fuera y no haya oportunidad de que aire "sucio" pase a las áreas limpias. Es preferible una presión positiva diferencial de 0.05" de agua.

Dentro de las áreas para cambio de ropa, los diferenciales se fijan de manera que el flujo de aire barra hacia fuera desde el lado limpio hacia el lado sucio. Entre áreas de la misma clase, el diferencial de presión dependerá de las actividades que se estén realizando.

Es importante tener también una especificación para el número de cambios de aire que tienen lugar dentro de un área, es decir, el número de veces que el volumen de aire en el área es reemplazado por hora. Este debe ser mayor de 20 veces de acuerdo con el texto de las GMP de la OMS.

La temperatura y la humedad son generalmente controladas en las áreas limpias y estériles, tanto para la protección del producto como de los operarios. Los niveles fijados pueden variar dependiendo de la naturaleza del producto, pero debe recordarse que la ropa usada por el personal en estas áreas puede ser incómoda, y se puede requerir una temperatura más baja de lo normal para facilitar el trabajo (18 a 22 °C).



Esquema 9. Termohigrómetro. Se encuentra en el área aséptica. Debe estar calibrado y aséptico.

Ahora vamos a hablar en más detalle de la esterilización, con referencia particular a los diferentes métodos de esterilización. Hay un número de métodos disponibles, cada uno de los cuales tiene ventajas y desventajas. La esterilización por calor debe ser siempre el método preferido si éste puede ser usado.

La validación de todos los procesos y el método de esterilización es esencial, particularmente porque el ensayo de esterilidad es siempre un ensayo destructivo y solo puede realizarse a una muestra del lote. Por ello se debe ver con mucho cuidado los resultados de validación de cualquier método que no esté en concordancia con los estándares nacionales o con la farmacopea, o para materiales y productos que no sean soluciones. Si hay cambios en el método de esterilización, ellos deben ser validados.

El fabricante debe tener datos que soporten su decisión para el proceso de esterilización. La conveniencia y eficacia de lograr las condiciones esterilizantes en cada parte de la carga y en cada tipo de carga debe haber sido validada. Esta

validación es hecha inicialmente y repetida al menos anualmente y después de algún cambio.

Los indicadores biológicos pueden ser considerados como parte del control del proceso de esterilización. Su uso debe ser siempre controlado para prevenir la contaminación de la instalación y del producto con microorganismos vivos.

Es muy importante que una empresa tenga métodos efectivos para la separación de los materiales esterilizados de los no esterilizados. Idealmente, los esterilizadores deben ser de doble salida, de modo que no haya flujo cruzado de productos o materiales. Los materiales deben ser etiquetados claramente y pueden usarse indicadores como la cinta para autoclave o los discos de irradiación. Sin embargo, es importante recordar que estos indicadores sólo muestran que la carga ha pasado a través del esterilizador. Ellos en sí mismos no son garantía de esterilidad. Sin duda, se tienen ejemplos donde se almacenaron productos esterilizados y no esterilizados unos cerca de otros, donde hubo posibilidad de confusión, o donde la documentación del lote se completó antes de que los productos hubiesen sido esterilizados (pero en realidad, todavía no habían sido sometidos al proceso de esterilización). Siempre se tiene que verificar la etapa del proceso de producción contra la documentación del lote.

Indicadores biológicos

Diferenciación entre productos esterilizados y productos no esterilizados.

- Etiquetado
- Cinta para autoclave



Esquema 10. Cuando el material ya fue esterilizado la cinta testigo cambia de color para comprobar que el proceso de esterilización concluyo efectivamente.

Se recomienda que el inspector novato esté acompañado de un inspector con experiencia o un experto, cuando realice la inspección de una planta de fabricación de parenterales. Un asesor experto debería considerarse para una evaluación más profunda. Veamos ahora los diferentes métodos de esterilización. Primero revisaremos los principios básicos de la esterilización por calor, y luego revisaremos los diferentes métodos.

Se tiene que verificar que todos los ciclos de esterilización son controlados usando equipos de registro apropiados. La exactitud y precisión de los equipos se deben haber validado. Esto es aplicable al menos a los que controlan la temperatura y el tiempo. Se debe proporcionar un registro de todos los parámetros del ciclo. Los sensores para determinar la temperatura deben estar situados en la parte más fría de la cámara cargada de manera que se registre la situación del peor de los casos. Un sensor independiente debe colocarse también en la misma posición. Los gráficos de esos registradores deben formar parte de los registros de procesamiento del lote.

Para cada ciclo y carga, hay un período cuando el esterilizador está calentándose, antes de que se alcance la temperatura de esterilización. El registro del tiempo del ciclo no debe comenzar hasta que se haya completado el período de calentamiento. Similarmente, hay un período de enfriamiento al final del ciclo. Si se usa un líquido a gas para enfriar la carga, éste debe ser estéril de modo que no cause recontaminación. Donde sea posible, el fabricante también debe demostrar que ningún envase con fuga sería aprobado para liberación o uso.

1. METODOLOGÍA

1.1. Metodología del Proceso de llenado Simulado

(Anexo 8.3)

1. Con el fin de tener todos los materiales listos para el proceso de Llenado Simulado es importante contar con la documentación necesaria como lo es la orden de producción. Con esta documentación se garantiza que los materiales, el tiempo y el personal, estén listos para esta operación.
2. Verificar que los materiales a utilizar estén listos y se encuentren en el área Líquidos Estériles como: ampolleta, caldos nutritivos, equipo de llenado, utensilios, uniformes, personal, etc.
3. Lavar equipo de filtración y llenado, envolver con papel para esterilizar y cinta reveladora. El lavado del equipo se hace con jabón aniónico y debe ser enjuagado con agua destilada.
4. Comenzar con la limpieza del área aséptica. Deben realizarse:
 - Limpieza gruesa general del área aséptica. Aquí se rompe esterilidad y se aprovecha para realizar los mantenimientos mayores, es decir donde se requiera el cambio de filtros, pintura cambio en refacciones que ameritan quitar partes de equipo, etc. Esta limpieza se realiza con el uniforme blanco, utilizado en las áreas de acondicionamiento. La limpieza se realiza en toda el área y al finalizar, el área no se somete a aspersion con sanitizante. No se realiza monitoreo microbiológico.
 - Limpieza general de área aséptica. Se realiza utilizando uniforme ULP (es el uniforme propio de áreas asépticas, estéril). No se realiza monitoreo microbiológico.
 - 1er.limpieza fina de área aséptica. Se realiza con uniforme ULP. El área se somete a aspersion al finalizar la limpieza. Se realiza monitoreo microbiológico después de 1 h de haber terminado con la limpieza.

- 2da. limpieza fina de área aséptica. Se realiza con uniforme ULP. El área se somete a aspersión al finalizar la limpieza. Se realiza monitoreo microbiológico después de 1 h de haber terminado con la limpieza.
 - 3er. limpieza fina de área aséptica. Se realiza con uniforme ULP. El área se somete a aspersión al finalizar la limpieza. Se realiza un monitoreo microbiológico después de 1 h de haber terminado con la limpieza.
5. Armado de la dosificadora BAUSCH & STROBEL. Se coloca todo lo necesario para un llenado rutinario. Todo tiene que ser estéril.
 6. Llenado de agua inyectable para el 1er turno. Con el fin de representar un llenado rutinario
 7. Realizar la limpieza de fin de turno, de manera rutinaria.
 8. Llenado de agua inyectable para el 2do. Turno. Con el fin de representar un llenado rutinario.
 9. Limpieza de fin de turno. De manera rutinaria
 10. Al término no habrá actividades en el área de llenado.
 11. Entrenamiento de personal. Aquí se reforzaran los conceptos básicos que implica un llenado simulado. Participaran los departamentos involucrados (Validación, Microbiología, Inspección de Calidad, Mantenimiento y Líquidos Estériles). Asistirá todo el departamento de líquidos Estériles.
 12. Preparación del equipo de llenado. Debe ser un equipo diferente al utilizado en el llenado de agua.
 13. Preparación y filtración de los medios de cultivo. Se utilizara en lugar de producto rutinario. Es importante que la preparación de este medio de cultivo se haga de la misma forma que un producto normal.
 14. Armado de la dosificadora BAUSCH & STROBEL.
 15. Proceder al proceso de Llenado simulado de ampollita:
 - Ajuste de alimentación de ampollita y sistema de dosificación.
 - Ajuste la dosificación del medio de cultivo de acuerdo a la ampollita descrita en la OP (Orden de Producción).

- Deje pasar 100 ampolletas vacías selladas para muestreo de QC/QA.
- No desechar ninguna ampolleta una vez iniciado el llenado.
- Una vez acumulado 3500 ampolletas, paro de actividades y salida a comer. Recuerde que la duración del llenado mínimo debe de ser de 2 horas.
- Reinicie la operación de llenado, con participación del área de mantenimiento.
- Recuerde que personal de microbiología deberá realizar el monitoreo ambiental durante la operación de llenado.
- Cuando menos acumular 6500 ampolletas para dar por terminada la actividad de dosificación.
- Finalmente haga la toma de muestra del medio de cultivo proveniente de jeringas y de ampolleta vacía de la línea de alimentación y entregar a control de calidad.

16. Limpieza de fin de turno. Debe sacarse del área todo lo utilizado para este proceso y eliminar completamente todo rastro de medio de cultivo que pueda tener el área.

17. Incubación de ampolletas.

- Las ampolletas serán incubadas por un total de 14 días (336 hrs). La mitad del tiempo de incubación deberá ser de $22.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ y la otra mitad de $32.5 \pm 2.5^{\circ}\text{C}$
- Incubar la mitad de ampolletas paradas y la otra mitad de forma invertida.
- Puede realizarse una revisión de las ampolletas antes de los 14 días de incubación
- Documentar todas las ampolletas con desarrollo microbiano encontradas
- Enviar al Laboratorio de Microbiología para identificar el microorganismo
- Realizar promoción de crecimiento, utilizando una suspensión bacteriana de 10 – 100 UFC/ml
- Reportar los resultados

Promoción de crecimiento positiva

- En no más 72 horas para Bacterias
- En no más de 5 días para hongos y levaduras

18. Limpieza general de área aséptica.

19. Inicio de Producción al término de la aceptación del proceso de Llenado Simulado:

- a. Niveles de Acción, con una apropiada incubación no mas del 0.1 % de ampollitas contaminadas (No mas de 6, para un 95 % de confianza)
- b. Nivel de Alerta, cada laboratorio define su nivel de alerta a través de la investigación de posibles causas, se sugiere 0.05 % de ampollitas contaminadas (no mas de 1)

20. Dar a conocer el resultado de la Validación de Llenado Simulado.

1.2. Diseño

El objetivo principal del proceso de Llenado Simulado es el de validar y confirmar de manera regular la actividad de llenado aséptico rutinario para producto terminado.

Esta actividad es específica para los procesos de llenado aséptico, para nuevas operaciones de llenado y para los procesos existentes con nuevos requerimientos por parte de los organismos regulatorios.

Para realizar esta actividad se requiere de personal entrenado y equipo calificado; de sistemas de control ambiental que demuestren que las áreas se encuentran bajo control. Se debe tomar en cuenta que el llenado simulado, aplica a líneas específicas de llenado. Debe llevarse acabo de tal forma que todo el

personal operacional que normalmente participa en los procesos asépticos, intervenga al menos una vez al año.

Cada llenado simulado debe ser observado por personal de Aseguramiento de Calidad entrenado en operaciones asépticas.

Debe conducirse con el número máximo de personas que rutinariamente se requieren para la operación de llenado y tomando como base los procedimientos normalizados de operación con el fin de que el llenado simulado sea representativo de una operación normal rutinaria.

La operación de Llenado de Líquidos Estériles, donde el producto es filtrado asépticamente requiere de:

- Inicialmente deben realizarse 3 corridas de validación independientes.
- Cuando menos deben llenarse 6,300 ampollitas dependiendo de la cantidad máxima llenada de rutina con el fin de tener el 95 % de confianza requerida estadísticamente.
- Cada proceso referente de llenado requiere de una validación independiente.
- Cuando un proceso rutinario de llenado excede de 8 horas, el diseño de la prueba debe contemplar este tiempo.
- También debe contemplarse cuando un proceso rutinario se desarrolla de manera continua de tal manera que prácticamente no existen paros, limpiezas intermedias y/o reemplazo del equipo de llenado en lapsos largos, también debe contemplarse en el diseño.
- Cuando en la misma línea de llenado se utilizan ampollitas de tamaños diferentes, el llenado simulado puede realizarse utilizando una ampollita representativa en donde se observe la máxima exposición del producto.
- Se debe establecer una lista de todos los componentes del equipo de llenado, esterilizados antes de la prueba y que tienen un periodo de vida

definido, de tal manera que durante el llenado simulado se utilicen los que cumplan con el límite máximo de tiempo de esterilización.

Una vez completada la validación inicial, un mínimo de una corrida de confirmación anual debe realizarse con periodos de 4 – 8 meses. Todos los lotes llenados después o durante el llenado simulado deben permanecer en espera de los resultados finales.

Actualmente en el área de Líquidos inyectables se llevan 18 llenados consecutivos exitosos. Esto se ha logrado mediante la capacitación del personal que conforma el equipo de llenado así como el personal clave que ejerce actividades dentro del área, además de ajustar una serie de actividades que hacen reducir el tiempo de corrida de esta actividad.

Trabajar dentro de una área estéril implica entre otras costumbres; el estar calificado en técnica de vestido, el cual consta de tres monitoreos microbiológicos consecutivos dentro de una esclusa aséptica. El conducirse dentro de un área estéril, requiere de movimientos lentos con el fin de reducir el desprendimiento de partículas y el uso frecuente de sanitizante previamente validado para su uso; evitar hablar cuando se está bajo campana de flujo laminar clase 100. Todo el material que entra al área tiene que estar previamente esterilizado.

El permanecer en el departamento de control de calidad, permite darse cuenta de la importancia de los controles microbiológicos en los procesos productivos y saber sobre todo, aplicar los conocimientos en ésta área al momento de ser parte del departamento de Líquidos Estériles, siendo el evento de Llenado Simulado un reto de cómo se conduce día a día la actividad en este departamento.

Es importante mencionar que para los procesos productivos el equipo que dirige los diferentes departamentos este conformado por personas que ya pertenecieron al departamento de Calidad pues es muy importante en la Industria

Farmacéutica, la educación y capacitación de todo el personal, impactando significativamente en la producción de un producto de calidad. Por ello es tan importante realizar la evaluación de esta capacitación antes de un Llenado Simulado; de esta forma quedara documentado para efecto de los requerimientos de organismos regulatorios y sobre todo en la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura.

Por otro lado, la preparación de lo necesario para la realización de este evento, es muy importante, ya que, cada paso crítico del proceso de fabricación debe estar controlado, verificado, y soportarlo antes y después del evento; no solo en la actividad de Llenado Simulado, sino en el proceso diario.

Las personas encargadas del departamento deben contar con la calificación en técnica de vestido. Organizar, determinar y llevara cabo el llenado simulado hasta la liberación del área estéril par la continuación del a producción rutinaria.

En lo referente a los materiales utilizados deben tenerse a la mano: medios de cultivo, garrafones PIREX. Mangueras, tapones de silicón perforados, disponibilidad del a ampolleta para su llenado, ordenes de producción, hasta el seguimiento y organización de todas las actividades para que este evento se lleve acabo: como el proporcionar toda la secuencia desde dar los tiempos para la realización de las limpiezas hasta coordinar las intervenciones del personal involucrado en la operación.

Además de preparar un entrenamiento para el personal que intervendrá en el proceso, aquí se mencionan definiciones y puntos básicos que incluye el evento como: la definición de un pirógeno, un sanitizante, la definición propia de Llenado simulado, controles generales del personal, equipo e instalaciones.

1. RESULTADOS

Hasta el momento son 20 los llenados simulados exitosos, realizados en el área estéril desde el año 2005 al 2007.

En cada uno de ellos participan diferentes personas con el fin de validarlas para la actividad rutinaria.

FECHA	OPERADOR	VOLUMEN DE LA AMPOLLETA	VOLUMEN DEL LLENADO NOMINAL
Agosto de 1997	Pedro Jardon y Olivia Haro	2 ml	1 ml
	Pedro Jardon y Olivia Haro	2 ml	1 ml
	Pedro Jardon, Olivia Haro y Roberta Rosas	5 ml	4 ml
	Pedro Jardon y Olivia Haro	5 ml	4 ml
	Pedro Jardon y Olivia Haro	2 ml	1 ml
Febrero de 1998	Pedro Jardon	2 ml	1 ml
Agosto de 1998	Olivia Haro	5 ml	4 ml
Febrero de 1999	Olivia Haro	3 ml	2 ml
Agosto de 1999	Olivia Haro y Pedro Gómez	2 ml	1 ml
Febrero de 2000	Olivia Haro y Pedro Gómez	1.5 ml (siqualine)	1 ml
Agosto30, 2000	Pedro Jardon	5 ml	4 ml
Marzo 9, 2001	O.haro	3.1 ml	2 ml
Octubre ,2001	P. Jardon	2ml	1ml
Enero,2002	P.Jardon / R.Rosas	2.10 ml	2 ml
Octubre,2002	O. Haro	2.10 ml	1 ml
21 Enero.2003	Roberta Rosas	2 ml	1 ml
24 Junio.2003	Pedro Jardon	1.5	1 ml
10 Marzo.2004	Roberta Rosas	3.1	2 ml
10 Agosto.2004	Olivia Haro	5 ml	4 ml
16 Enero.2005	Pedro Jardon	2.1 ml	2 ml

Tabla 2. Resultados de Llenado Simulado

Cierre de Orden de producción: Contiene número de ampollitas llenadas, graficas de esterilización, tiempo utilizado en el llenado, verificación de volumen, etc.

Al final de todo el proceso se elabora un reporte final de llenado simulado. Este reporte lo elabora el Departamento de Validación y contiene los siguientes puntos:

1. Introducción
2. Objetivo
3. Desarrollo:
 - Actividades a realizar (se describen las actividades de preparación del área, medios de cultivo, equipo, etc con fechas y tiempo determinado).
 - Resultados:
 - ⇒ Diagrama del proceso (dibujo general de la operación de llenado)
 - ⇒ Listado de equipo usado para el llenado simulado y referencia cruzada con documentación que apoye la validación
 - ⇒ Calidad de aire comprimido: tipo de filtros y especificaciones.
 - ⇒ Parámetros del proceso (ej. Velocidad de llenado)
 - ⇒ Pruebas microbiológicas (ambientales y pruebas de pirógenos, promociones de crecimiento, pruebas de esterilidad).
 - ⇒ Gráficas de esterilización (equipo, uniformes, medios de cultivo)
 - ⇒ Descripción del horario real en que se realizó cada actividad hasta el término del llenado simulado
 - ⇒ Eventos presentados durante el llenado simulado.
 - ⇒ Descripción de los materiales utilizados (lotes, vigencia).
 - ⇒ Nombre de los participantes en el llenado simulado con su descripción de puesto.
 - Conclusión.

6. ANALISIS DE RESULTADOS

Es muy importante que el personal que participa en la operación de llenado rutinario de ampollita se encuentre validado, pues solo así se demostrara que se esta cumpliendo con los requerimientos en las Buenas Prácticas de Manufactura, además de asegurar que la operación se realiza con los más altos estándares de calidad.

Esta validación solo se obtiene, mediante el proceso de llenado simulado. El éxito de cada llenado simulado esta determinado en gran medida por la capacitación y el seguimiento en las buenas prácticas de manufactura. Las diferentes medidas en las ampollitas refieren a los diferentes volúmenes llenados en el área. Probando de esta manera que los diferentes tamaños de ampollita y los diferentes volúmenes están validados para utilizarse en el área de llenado.

- Reporte Final

El reporte final emitido por el departamento de validación deberá contener toda la información que soporte la operación rutinaria. Determinando la capacidad de llenado que puede utilizarse en el área estéril (la cantidad de ampollitas por día y los días de llenado para el proceso diario, así como los turnos de llenado).

El reporte nos indica si todos los sistemas y materiales funcionan adecuadamente, evaluando limpieza, tamaños de ampollitas cambios de personal, mantenimiento de áreas, inyección de aire, bombas, etc.

En el resultado de un ensayo de llenado simulado, se indica el nivel de acción y el nivel de alerta. Ya que aunque la meta en la producción diaria es cero ampollitas contaminadas, debido a circunstancias especiales del llenado simulado, se considera que un ensayo debe tener **el nivel de acción**, si se sigue la adecuada incubación no hay más de un 0.1% promedio de contaminación a un 95% del nivel confiable. Un ensayo que exceda el nivel de acción se considera fallido.

Cada laboratorio debe poner un nivel de alerta el cual, a pesar de que no es una señal de falla, indica que una investigación deberá retomarse, con acciones dirigidas a esto. Se sugiere en un 0.05% promedio de contaminación a 95% de nivel confiable.

El promedio % de contaminación es calculado de la siguiente forma:

$$\text{Porcentaje promedio de contaminación} = \frac{\# \text{ de ampollitas con crecimiento microbiano}}{\# \text{ incubado de ampollitas}} \times 100$$

El número de unidades positivas permitidas, contra varios tamaños de corridas, para cumplir con los niveles de alerta y de acción son los siguientes:

No. de Unidades en el Llenado Simulado	Nivel de Alerta Sugerido (No. de unidades positivas)	Nivel de Acción (No. de unidades positivas)
3,000	0 (N/A)	0
4,750	NMT 1	NMT1
6,300	NMT 1	NMT2
7,760	NMT 1	NMT3
9,160	NMT 1	NMT4
10,520	NMT2	NMT5
11,850	NMT2	NMT6
13,150	NMT3	NMT7
14,440	NMT3	NMT8
15,710	NMT4	NMT9

Tabla 3. Tamaños de Corrida

Para operaciones de llenado menores a 3000 unidades no puede haber unidades positivas. Para una operación de llenado de 6300 unidades, se sugiere que el nivel de alerta si no hay más de una unidad positiva se encuentra dentro y si el nivel de acción no hay más de dos unidades positivas.

Es importante que se mencione que todo el personal es entrenado adecuadamente y el equipo y la planta estén adecuadamente instalados para la producción diaria.

Todo tiene que documentarse con el fin de tener un registro adecuado de monitoreo que incluye los registros de observaciones del ensayo de llenado estéril. Se registran los resultados microbiológicos como lo es la prueba de promoción de crecimiento e identificación de contaminantes.

Al finalizar la incubación, inspección, pruebas de alguna investigación microbiana, se tendrá un resumen de reporte o notificación preparada por el grupo, con el fin de confirmar y validar el proceso.

Con el reporte que presenta el departamento de Validación, se demuestra que los materiales, personal e instalaciones se encuentran en óptimas condiciones de operación. Y por tanto que el producto final cumple con las especificaciones requeridas.

Dentro del marco de una competitividad globalizada en la industria farmacéutica, surgen día a día nuevas regulaciones que coadyuvan a la mejora continua en la fabricación de productos farmacéuticos terminados.

La visión actual de los negocios, se enfoca a la operación bajo un panorama de mejora continua, aplicando un mayor control de los procesos y auxiliándose de diversas técnicas en cumplimiento a las regulaciones requeridas.

Dentro de las formas farmacéuticas actuales, sin lugar a dudas, aquellas que tiene una aplicación directa al torrente sanguíneo, constituyen el área en la cual se debe tener un mayor control en los procesos de fabricación; la regulación y controles aplicados a las áreas asépticas son mucho más estrictas por la sencilla razón de las consecuencias fatales que pueda tener la más ligera contaminación.

La operación de llenado simulado es una técnica que garantiza que los procesos de llenado en áreas asépticas se encuentran bajo control. Su importancia es tan grande como el alto riesgo por contaminación que se tiene en el área aséptica. Para garantizar un llenado simulado exitoso antes se deben cubrir varias tendencias primordiales: calidad de aire a través de filtros HEPA, presión positiva del área, mejores instalaciones, mejor entrenamiento para el personal, mejores controles y documentación, cumplimiento estricto de las GMP's, todo esto hecho para mejorar el proceso aséptico y asegurar la esterilidad de los productos fabricados limitando de esta manera los riesgos al paciente.

Los llenados simulados se deben realizar sobre una base periódica de tiempo de acuerdo a las guías y procedimientos internos de cada empresa.

En general, los Laboratorios Farmacéuticos, en un permanente compromiso con su misión, han establecido guías y procedimientos aplicados al llenado en áreas asépticas y la aplicación y seguimiento de los llenados simulados es uno de los controles que lleva a efecto en la consecución de un objetivo consistente: "prolongar y mejorar la vida humana"

7. CONCLUSIONES

El llenado simulado constituye una actividad de suma importancia en los procesos de llenado de polvos y líquidos estériles. El objetivo principal de los llenados simulados es garantizar que los procesos de llenado rutinarios, se encuentren bajo un estricto control de acuerdo a la guías que regulan los procesos de fabricación y se deben validar y reconfirmar de manera periódica para asegurar su cumplimiento.

El adecuado funcionamiento de los equipos y sistemas críticos, el apego y cumplimiento de las BPM, la capacitación y experiencia del personal, así como los controles ambientales que se tengan de las áreas asépticas contribuyen a que la operación de llenado simulado se realice en tiempo y forma.

Adicional a todos los controles que se deben considerar en la operación de llenado simulado, es imprescindible el compromiso y el sentido de pertenencia de todas y cada una de las personas que participan de alguna manera en esta operación. Aún teniendo bajo control todas las variables involucradas, la parte medular en un llenado simulado es, sin lugar a dudas, el personal; el éxito en un llenado simulado es inherente a la responsabilidad total de todas las áreas involucradas.

La validación de este proceso es indispensable para demostrar que el área se encuentra bajo el control deseado; asegurando que la calificación del equipo, entrenamiento de personal que labora en el área aséptica y el monitoreo ambiental son los adecuados para una labor rutinaria.

Es importante que toda acción quede documentada, el número máximo de personal permitido en las operaciones de llenado, intervenciones y cambios posibles en la línea, así como las actividades representativas a la realidad y los

procedimientos adecuados, pues solo así se tendrán las condiciones adecuadas de operación y por tanto el área estará bajo control.

Las Buenas Prácticas de Manufactura son normas que deben seguirse, ya que fueron creadas específicamente para demostrar y garantizar la calidad de los productos y es aplicable a todo los procesos que involucran una fabricación sea cual sea su presentación farmacéutica.

La participación de todas las personas en la validación del proceso de Llenado Aséptico es importante, ya que de ello depende el éxito del Llenado Simulado; la coordinación, la organización y la comunicación son partes esenciales que un supervisor en esta área debe tener ya que sirve de enlace entre las áreas de calidad, producción y jefatura.

Diagrama de Llenado Simulado en Ampolleta

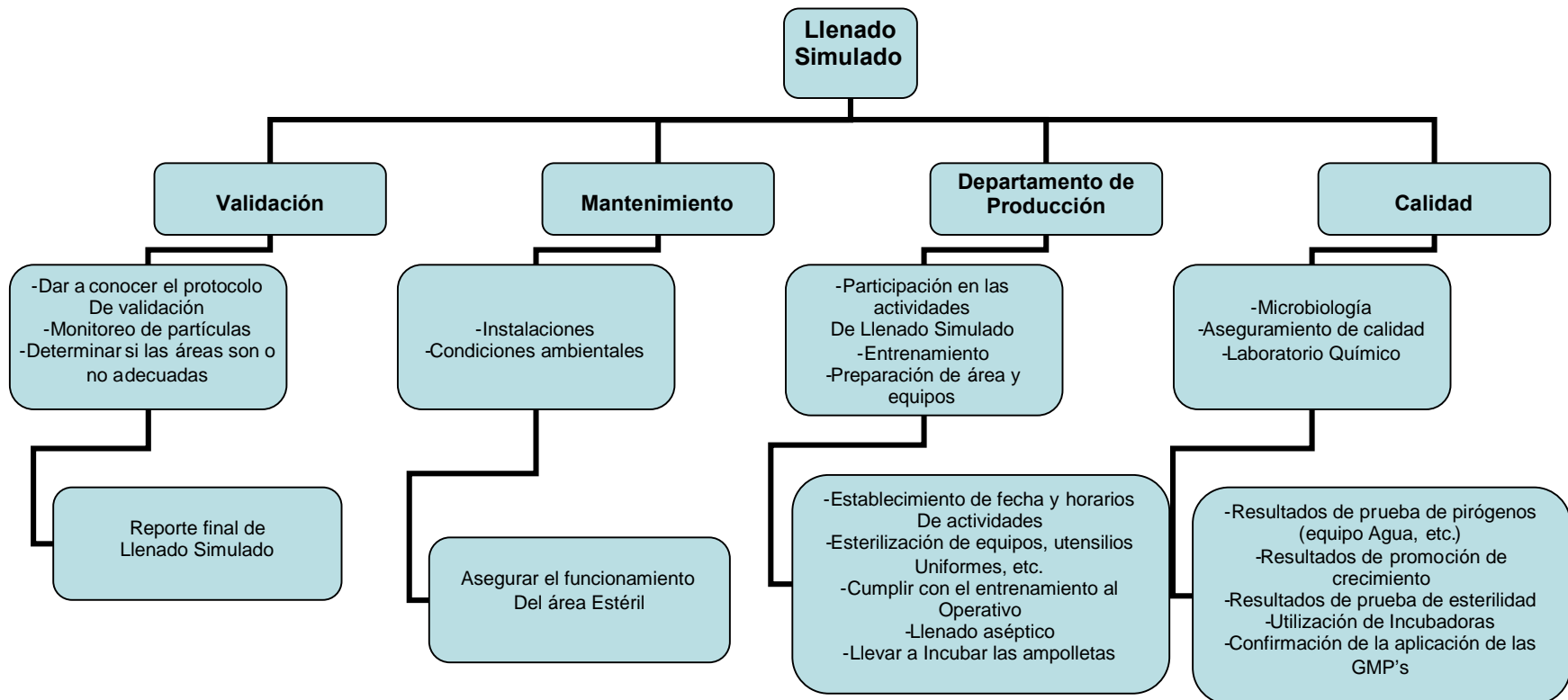
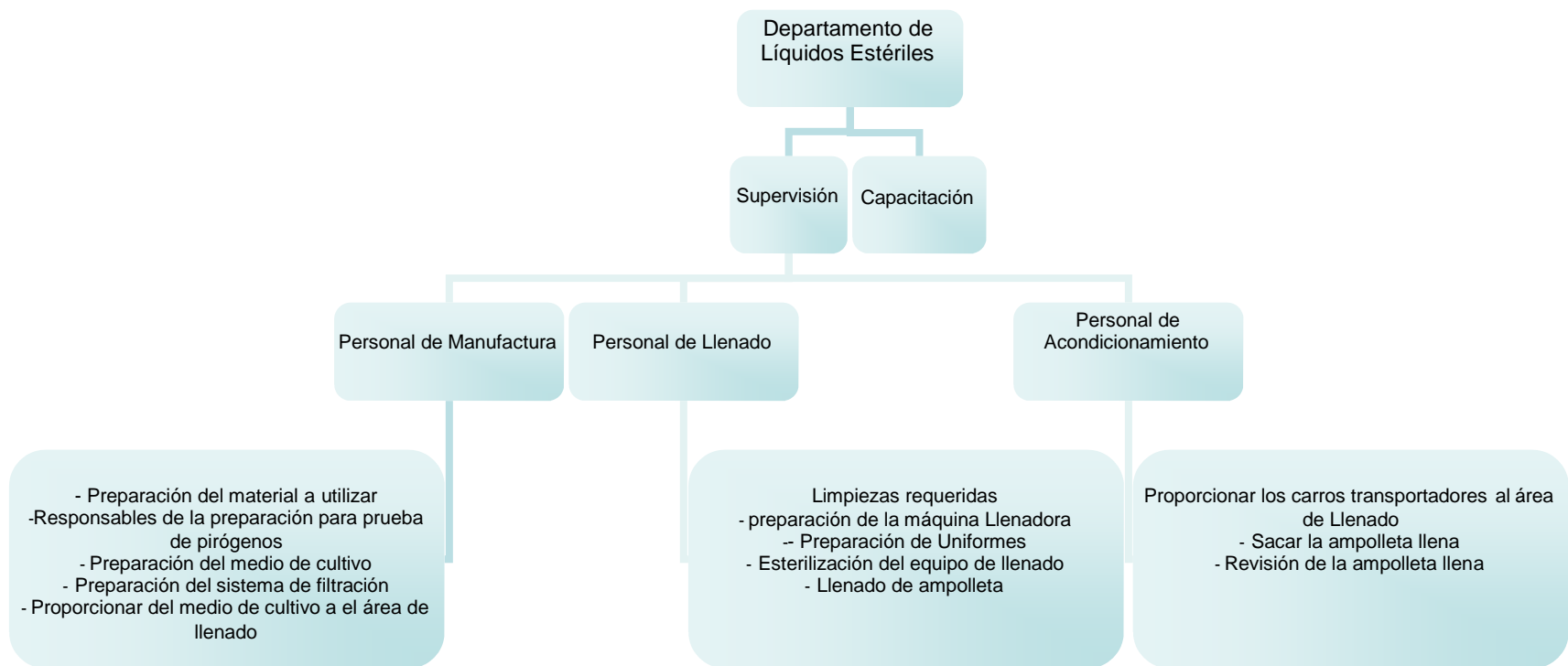


Diagrama de Actividades



Anexo 8.3 ACTIVIDADES EN EL LLENADO SIMULADO

DEPARTAMENTO :	ENERO																			
LINEA LIQUIDOS ESTERILES	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	L	M	M	J	V
EMISIÓN DE ORDENES DE PRODUCCIÓN	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	#	21	22	23	24
VERIFICACIÓN DE MATERIALES				X																
LAVADO DE EQUIPO FILTRACIÓN Y LLENADO				X																
LIMPIEZA GRUESA GENERAL DE AREA ASEPTICA										X										
LIMPIEZA GENERAL DE AREA ASÉPTICA										X										
1 ER LIMPIEZA FINA DE ÁREA ASÉPTICA										X										
1 ER MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE ÁREA ASÉPTICA											X									
2DA LIMPIEZA FINA DE ÁREA ASÉPTICA											X									
2DO. MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE ÁREA ASÉPTICA											X									
3ER. LIMPIEZA FINA DE ÁREA ASÉPTICA											X									
3ER MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE AREA ASEPTICA												X								
ARMADO DE DOSIFICADORA BAUSCH & STROBEL												X								
LLENADO DE AGUA INYECTABLE (1er. TURNO)												X								
LIMPIEZA FIN DE TURNO												X								
DESCANSO (NO HAY ACTIVIDAD EN EL ÁREA)												X								
ENTRENAMIENTO DE PERSONAL													X							
PREPARACIÓN DEL EQUIPO DE LLENADO SIMULADO													X							
PROPARACIÓN Y FILTRACIÓN DE MEDIOS DE CULTIVO													X							
ARMADO DE LA DOSIFICADORA BAUSCH & STROBEL													X							
LLENADO SIMULADO DE AMPOLLETA													X							
LIMPIEZA													X							
INCUBACIÓN DE AMPOLLETAS														X						
LIMPIEZA GENERAL DEL ÁREA ASEPTICA														X	X		X	X	X	X
INICIO DE PRODUCCIÓN														X						

9. BIBLIOGRAFIA

1. Agalloco, J., "Validación of Aseptic Pharmaceutical Proceses", 1986, Marcel Dekker, Inc., New Cork, pp 653-672.
2. Parenteral Drug Association. 1980. "Validación of Aseptic for Solution Drug Products, PDA Technical Monograph No. 2"
3. 2000 USP24/NF19, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 1999.
4. Parenteral Drug Association, 1996. "Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products", PDA Technical Monograph No.22.
5. ISO/DIS 13408-1, 1996 "Aseptic Processing of Health Care Products.
6. Parenteral Drug Association, 1997. "Current Practices in the Validation of Aseptic Processing" PDA Technical Report No.24.
7. EU Guide To Good Manufacturing Practice, 1997. "Annex on the Manufacture of Sterile Medicinal Products.
8. Quality Control Reports "Gold Sheet", September 1998, "Aseptic Processing Standards".
9. Parenteral Society Publication, 1993, "The Use of Process Simulation Tests in the Evaluation of Processes for the Manufacture of Sterile Products". Technical Monograph No. 4.
10. Gillian Chaloner-Larsson; Roger Anderson. "Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de la Fabricación (PAF). Segunda parte: Validación. Pp 5-87.
11. Translated into Spanish by Ralph mcElroy, Texas 2001 "Guía para las inspecciones de Fabricantes de Fármacos en Formas-Dosificación-CGMPR. Pp 2-22.
12. www.monografias.com "métodos de Esterilización".
13. Dr. William S. Jana Tactuk; Dr. Abelardo Mueses; Dr. José Fanduiz. Fonhospital. "Manual de Mantenimiento Áreas Críticas". Publicación Tecnica No.13; Santo Domingo, R.D, junio 2002.
14. Comité Editorial. CIPAM "Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica" Edición No.3 1989. pp 2-42.