



2
29
Universidad Nacional Autónoma de México

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
" Z A R A G O Z A "

VALIDACION PROSPECTIVA PARA EL CONTROL
AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA DURANTE
EL PROCESO DE MANUFACTURA DE
HIDROCORTISONA EN CREMA AL 2.5%

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
MARIA DE JESUS AGUILAR RODRIGUEZ

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



MEXICO. D. F.

AGOSTO 1990



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 está 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.

CONTENIDO

I. INTRODUCCION.....	1
II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	2
III. GENERALIDADES.....	3
A. CONTROL AMBIENTAL.....	3
1. Antecedentes.....	3
2. Requerimientos en cada estado de la producción.....	7
B. VALIDACION.....	11
1. Antecedentes.....	11
2. Importancia de la Validación.....	12
3. Programa de Validación.....	12
a. Fases de la Validación.....	13
b. Validación de Procesos.....	16
C. HIDROCORTISONA.....	17
1. Propiedades físicas y químicas.....	17
2. Propiedades farmacológicas.....	20
a. Antecedentes.....	20
b. Efectos farmacológicos.....	20
c. Reacciones adversas.....	21
d. Metabolismo.....	22
e. Usos clínicos.....	23
f. Formas farmacuticas.....	23
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPOTESIS....	24
V. PARTE EXPERIMENTAL.....	27
B. EQUIPO.....	27
C. REACTIVOS.....	28
D. REACCION DE COLOR.....	28
E. METODOLOGIA.....	29
1. Evaluación de los materiales de muestreo para aire y superficie.....	30
2. Evaluación del método introduciendo las variables de muestreo.....	35
3. Resultados obtenidos en la evaluación de los materiales y métodos.....	37

4. Método general para la toma de muestras.....	47
5. Calificación.....	54
a. Calificación de procedimientos.....	54
b. Calificación de instalaciones.....	54
c. Calificación del personal.....	55
d. Calificación de documentos.....	55
3. Calificación en cada uno de los módulos.....	57
a. Módulo de muestreo.....	58
b. Módulo de surtido de materia prima.....	78
c. Módulo de fabricación.....	96
VI. RESULTADOS.....	115
VII. CONCLUSIONES.....	117
ANEXO 1	
BIBLIOGRAFIA	

1. INTRODUCCION

La validación es un tratamiento cuyo objetivo es identificar, medir, evaluar, documentar y reevaluar una serie de pasos críticos en un proceso farmacéutico que requiere control a fin de garantizar un producto consistente y reproducible.

Para asegurar que un proceso cumple con la función para la cual fue diseñado deben analizarse todos los parámetros críticos de éste; para ello es necesario desarrollar las actividades necesarias que permitan demostrar, mediante evidencias documentadas que el proceso realmente cumple con el propósito señalado (1),(2),(3). En este caso el proyecto de validación prospectiva para el control ambiental de hidrocortisona esta enfocado a garantizar que a través de un proceso predeterminado se eviten problemas de contaminación cruzada en cada uno de los módulos requeridos para la manufactura de hidrocortisona en crema.

Para llevar a cabo este estudio se tomaron en cuenta en cada uno de los estados de la producción los factores que pueden propiciar dicha contaminación entre ellos el personal, instalaciones, procedimientos de operación y se evaluaron las características que deben tener en base a protocolos preestablecidos para verificar que estan cumpliendo y que se apegan a las propiedades que imparten seguridad, esto es calificar a cada uno de los factores (4).

De esta manera se emiten los reportes correspondientes a cada evaluación dando las conclusiones y sugerencias necesarias para optimizar los parámetros calificados y tener los controles necesarios para establecer las normas a seguir evitando que se produzcan problemas de contaminación cruzada y se fabriquen medicamentos cumpliendo con las normas establecidas por las autoridades sanitarias.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA.

Las razones principales por las cuales se debe validar un proceso son las siguientes:

a) La Industria Farmacéutica debe cumplir con los aspectos legales exigidos por las autoridades sanitarias de apegarse a las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAMs) vigentes.

b) La validación ayuda a garantizar uniformidad, reproducibilidad y calidad de un producto, por estas razones actualmente se considera como fuera de control todo aquel proceso que no esté validado.

c) Al llevar a cabo la validación además de cumplir con las exigencias legales y garantizar la producción de medicamentos con las características de calidad especificadas se ayudará a elevar la productividad de una empresa ya que la validación como herramienta básica de la prevención ayudará a que se reduzcan los costos de inspección, rechazo de productos, mermas, etc.(2)

En base a los puntos anteriores se considera fundamental realizar la validación para el control ambiental de hidrocortisona para evitar principalmente problemas de contaminación cruzada durante la fabricación de medicamentos hormonales y no hormonales en una misma área productiva, ya que con el control de calidad difícilmente puede detectarse la presencia de un contaminante debido a que el método de identificación y cuantificación solo va encaminado a la detección de los principios activos descritos en la formulación.

II GENERALIDADES

A. Control Ambiental.

1. Antecedentes

El motor principal que ha contribuido al desarrollo de la mejora de las plantas farmacéuticas, ha sido la preocupación de los fabricantes a nivel mundial por la calidad de sus medicamentos, acompañada como es lógico, por el aumento de la productividad.

Por otra parte, las legislaciones de todo el mundo se han preocupado en los últimos años por mejorar la calidad de los medicamentos, lo que significa que los gobiernos se han percatado de que en control sanitario de los medicamentos es un factor muy importante de la calidad de la vida humana y lo será todavía más, cuando estos medicamentos sean portadores de salud, es decir, eficaces y que la relación riesgo-beneficio sea lo más alta posible, a favor del beneficio que ha de aportar el medicamento al paciente.

Durante muchos años, la norma de actuación de la Food and Drug Administration (FDA) en cuanto a control de medicamentos se refiere; consistía en tomar muestras y determinar a través del respectivo análisis y control, si la muestra cumplía o no con las especificaciones establecidas. En resumen, se dictaminaba acerca de la calidad, pero no se investigaba sobre las razones que podían influir en la misma. El impacto que tuvo en la opinión pública conocer los efectos secundarios de la talidomida y las intoxicaciones provocadas por la contaminación cruzada durante las fases de producción y acondicionamiento de penicilina y dietiletilbestrol, determinaron que en 1962 el Congreso Americano aprobase la enmienda Kefauver-Harris al Acta Drug and Cosmetic, de la FDA, promoviendo la base de las Prácticas Adecuadas de Manufactura (PAMS). Estas normas publicadas en el Code Federal Register, con carácter de vigente desde 1963, permiten conceptualizar

la no idoneidad de un medicamento si las condiciones de elaboración no son las mínimas aceptables.

En 1967 con motivo de la X Asamblea Mundial de la Salud se solicitó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el establecimiento de unas normas correctas de fabricación y de control de calidad, que garantizaran la idoneidad del medicamento elaborado. El texto provisional estudiado por un grupo de expertos y sometido a la consideración de todos los Estados miembros permitió redactar la resolución en la que se establece una norma a ese respecto.

En el Simposio celebrado en Ginebra en 1971, con participación de la Industria Farmacéutica Mundial, estableció que las normas recomendadas de correcta fabricación y control de calidad deberían adoptarse de manera obligatoria.

La última edición de los PAM's para especialidades farmacéuticas, contienen una breve sección sobre las características de los edificios. Incluye una declaración general que indica que los edificios han de ser construidos de manera ordenada, ser de fácil limpieza, tamaño adecuado y contar además con la maquinaria adecuada a la actividad prevista.

En todos los laboratorios farmacéuticos deben estar perfectamente definidos los tipos de locales; los destinados a la fabricación deben estar dispuestos de tal forma que sea mínima la posibilidad de confusión entre diferentes sustancias o materiales de acondicionamiento, así como de contaminaciones cruzadas, mereciendo especial atención y tratamiento aquellas áreas destinadas a fabricar medicamentos estériles, ciertos antibióticos, hormonas y citostáticos (5).

De todo ello se deduce una serie de requerimientos básicos entre ellos; lo referente a dimensiones de las áreas, iluminación, ventilación, programas de mantenimiento, limpieza y sanitización.

a. Dimensiones de las áreas.

Proveer un adecuado espacio para las diversas actividades, de tal manera que el lugar ocupado por el equipo y los materiales estén debidamente aislados, sin riesgo alguno de contaminación entre principios activos, excipientes, productos en

proceso y materiales de acondicionamiento.

El espacio debe ser suficiente para permitir el libre flujo de materiales desde la recepción de los componentes hasta el término de elaboración del medicamento.

b. Iluminación.

Todas las áreas deben contar con un buen grado de iluminación, la cual será en todos los casos suficiente para que las operaciones sean correctas y evitar accidentes, errores y confusiones. Por ello se tienen considerados tres clases de sectores.

1) Sectores en donde los operarios deben esmerar su vista para llevar a cabo sus tareas: En este caso la intensidad de iluminación debe ser homogénea en la superficie del sector. La forma más común de lograrla es colocar líneas continuas de lámparas fluorescentes en sentido longitudinal. Se recomienda el uso de rejillas de plástico que difundan la luz.

2) Sectores que requieren de lectura difícil en áreas pequeñas: Este caso es una situación especial del primero, es decir, una iluminación homogénea de menor intensidad pero en ciertas zonas requiere una luminosidad más intensa. Se recomienda que estas zonas se logren con artefactos colocados más cerca del área de operación especial, que no difundan luz fuera de dicho sector para evitar reflejos en las áreas generales.

3) Sectores que solo requieren una iluminación para los movimientos generales: Este último caso es el de las áreas tales como almacenes, pasillos y lugares que solo necesitan una luz para moverse sin dificultad, pero que no requieren lecturas de caracteres pequeños.

c. Ventilación.

Esta consideración es de suma importancia para evitar la contaminación de productos por polvo o partículas de otro producto y para controlar la diseminación de microorganismos por lo que se requiere de una adecuada ventilación mediante filtración de aire, aire caliente y aire frío.

La ventilación debe ser la indicada en las operaciones,

procesos y productos que se manejen. Debe existir un equipo idóneo para cada área que lo requiera, que proporcione aire a presión, ausente de microorganismos y polvo; control de humedad y temperatura adecuadas al proceso u operación que se realice y confort para el personal que labore en los mismos. Si se hace recircular aire deben tomarse medidas drásticas para controlar la retención de polvos y evitar contaminaciones.

Los sistemas de aire para las áreas de surtido de materias primas, fabricación, envasado y acondicionamiento de medicamentos penicilínicos y fármacos potentes deben ser independientes y separados entre sí de otros sistemas.

d. Limpieza y Sanitización.

Disponer de un programa de limpieza y sanitización para asegurar que las áreas que sean utilizadas un el surtido de materias primas, materiales de envase, fabricación, envasado, acondicionamiento, retención y almacenaje de materias primas, productos en proceso y terminado, se mantengan escrupulosamente limpios en paredes, pisos, ventanas, cancelas, techos y demás instalaciones y bajo condiciones de asepsia donde sea necesario.

La basura, material orgánico de desperdicios y desechos en general, deben ser eliminados de manera sistemática.

Debe contarse con procedimientos por escrito y bitácoras que señalen las responsabilidades, las operaciones en forma detallada, programas de limpieza y asepsia, equipo, detergentes, germicidas, materiales, capacitación y supervisión al personal así como auditorías en las distintas áreas de la planta.

Se deben establecer programas de seguimiento para verificar condiciones y distintos grados de contaminación para cada área.

Los antisépticos, germicidas y materiales de limpieza deben ser de comprobada efectividad y manejados bajo estrictas normas y cuidados para no contaminar las materias primas, materiales, productos en proceso y terminados.

e. Mantenimiento.

Tener un sistema para establecer programas de mantenimiento para garantizar que los edificios, locales e instalaciones

poseen en todo tiempo las características establecidas. (6,7)

2. Requerimientos en cada estado de la producción.

a. Muestreo de materias primas.

Dentro del ciclo de fabricación de medicamentos es importante considerar que el primer paso consiste en la operación de colocar la materia prima en cuarentena y la consiguiente realización del muestreo.

Refiriéndose estrictamente a las materias primas y a los PAM's es evidente que esta acción debe efectuarse con una garantía total, lo que significa que la toma de muestras se ha realizado con las máximas precauciones; es decir, que no haya equivocación en el etiquetado del recipiente, que los utensilios estén limpios y que no existe posibilidad de ninguna clase de contaminación. Para esto, el laboratorio ha de disponer de una área especial para la toma de muestra de materias primas en la que el aire este en continua renovación y purificado a través de filtros absolutos, de manera que no haya contaminación por polvos ni por microorganismos en la operación de la toma de muestra. También puede realizarse el muestreo en cabinas especiales de flujo laminar. El tamaño de esta área deberá estar de acuerdo con el número de contenedores a los que se deba tomar la muestra, por lo tanto de acuerdo al volumen de fabricación que tenga el laboratorio.

Por otra parte, los utensilios han de estar perfectamente limpios, habiéndose validado la operación de limpieza de los mismos. Se aconseja tener anexa al área de toma de muestras un pequeño lavadero y estufa para la limpieza de los utensilios (5).

b. Zona de pesadas.

En una planta farmacéutica es de gran interés la ubicación de la zona de pesadas, normalmente esta situada en una área adjunta al almacén de materias primas, a partir de esta zona las fórmulas de fabricación son manejadas. Actualmente en algunos laboratorios la zona de pesadas esta ubicada en fabricación. En

donde quiera que se encuentre el área ha de cumplir requisitos muy estrictos en relación con las normas ha seguir, en cuanto a control de calidad, a sus instalaciones y diseño.

En la figura número 1 se observa el diseño de las instalaciones de un laboratorio español de primera línea. La superficie aproximada es de 300 metros cuadrados. El personal de esta área cambia de indumentaria y zapatos al entrar. Así mismo porta gorros protectores de cabeza y barba, cubreboca y guantes. Las instalaciones de aire y humedad son de dos tipos los generales de la zona y los específicos de la cabina de pesadas, en el cual el aire pasa a través de dos tipos de filtros: los prefiltros y los filtros absolutos y en cada cubículo de pesadas existe un equipo autónomo clase 100 que forma una cortina de aire vertical y horizontal que asegura que no pueda producirse contaminación cruzada en el proceso de pesadas y preserva al operario de la posible inhalación del polvo que esta pesando. En la cabina de pesadas, las salas forman una unidad aislada en la que el aire se recircula impidiendo que salga producto al exterior y también que entre a la zona aire contaminado que pueda alterar la calidad del producto. El aire es aspirado por los ventiladores regulables a través de flujos verticales frontales. Detrás de las mismas se hallan ubicados los prefiltros lavables de gran capacidad, en los que se deposita la mayor parte de producto que arrastra el aire, a continuación el aire pasa a través de los filtros de alta eficiencia en los que se retiene prácticamente la totalidad del polvo que dejan pasar los prefiltros y, seguidamente pasa por los filtros absolutos. Los ventiladores impulsan el aire prácticamente estéril por los conductos de impulsión y falso techo alcanzando los difusores lineales en la entrada de la cabina.

Con los difusores lineales orientables se crea una cortina de aire limpio hacia el interior evitando que el aire del exterior entre a la zona.

Un manómetro diferencial indica la presión disponible en la impulsión y es una medida del caudal recirculante. A medida que se van saturando los prefiltros y filtros, la presión baja y cuando esta no llega a unos 20 mm c.a. deberá revisarse la instalación. Para que los filtros no se saturen por encima de lo recomendable

existe un indicador rojo de presión diferencial. El encendido del piloto de los prefiltros es una señal para la obligatoria limpieza de los mismos. En esta zona se controla diariamente la humedad y temperatura las cuales han de estar entre 50-60% y 21 grados centígrados respectivamente. También se realiza un control mensual de la contaminación microbiológica del aire (5).

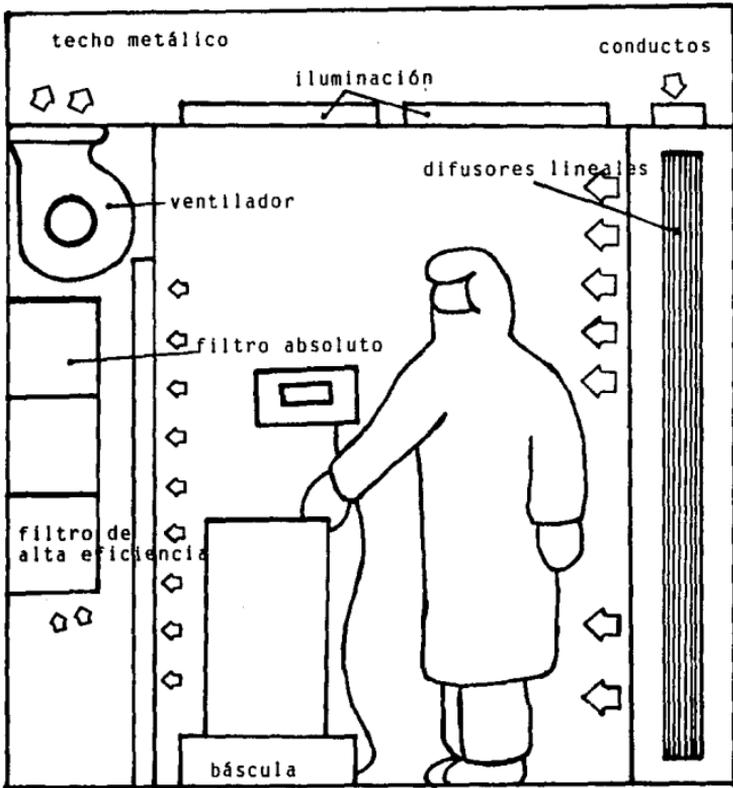


Figura No.1 Diseño de las instalaciones de una área de pesadas.

c. Transporte a la zona de producción.

Otro punto que debe tenerse en cuenta es el sistema logístico de aprovisionamiento a fabricación y almacén de producto terminado, no solo en cuanto ha que haya un flujo lo más rentable posible sino también a las diversas formas farmacéuticas que se elaboren deben estar dispuestas linealmente de forma que la zona o camino de entrada de materia prima a fabricación sea lo más rápido posible y que por tanto, no haya cruce con el obligado surtido de material de envase y acondicionamiento.

Se insiste en que la fabricación ha de ser en línea, de modo que si fuera posible debería disponerse toda la elaboración de formas farmacéuticas en un extremo y a partir de ahí, en línea se irían transformando las materia primas, hasta llegar al envasado y acondicionamiento. Evidentemente puede ser válido cualquier otro esquema, siempre que se cumplan las condiciones básicas a ese respecto.

d. Zona de fabricación.

Quizá los cambios más visibles producidos en la evolución de los PAM's se han producido en los tipos de edificios y características del equipo. Anteriormente, todo el equipo estaba en una sola área y la elaboración de los medicamentos se realizaba en grandes áreas en donde se hacían todas las fases de un proceso de fabricación. Además en la misma área y al mismo tiempo se elaboraban distintos medicamentos. Con el énfasis cada vez mayor de los PAM's y del adelanto de la tecnología, hoy en día los problemas de contaminación cruzada han hecho derivar a una política de separación física de áreas en las operaciones unitarias. Ello ha condicionado el tipo de edificio más afín a las necesidades actuales. Por lo tanto, la necesidad de prevenir la contaminación cruzada trae como consecuencia en algunos casos la separación física de cada equipo, de manera que en diversas instalaciones actuales cada máquina está aislada una de otra y en sus cubículos el tratamiento de aire es independiente. (5)

B. VALIDACION.

1. Antecedentes.

Debido a la responsabilidad moral y civil de sus productos, la Industria Farmacéutica ha sido severamente legislada en lo que a seguridad y eficacia de sus productos se refiere. Uno de los primeros órganos legisladores fueron las Farmacopeas Nacionales, siendo una de las primeras la Farmacopea Británica editada en 1864. Desde entonces se han ampliado y reforzado los controles legales que exigen que se cumplan estándares de pureza y potencia de medicamentos y que se prevenga su adulteración y contaminación.

En 1906 el acta de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos, indicaba tanto en los productos como en la obtención de las materias primas deberían tomarse las medidas necesarias para prevenir adulteraciones. En 1938 el acta de alimentos, fármacos y cosméticos, también en los Estados Unidos exigía la certeza de la seguridad de los medicamentos producidos.

El desarrollo de la tecnología analítica hace que en la primera edición de las Prácticas Adecuadas de Manufactura de los Estados Unidos se puntualice la demostración de la eficacia de los medicamentos y la validación de los métodos analíticos. En la última década han surgido exigencias crecientes en la fabricación y control de medicamentos. En 1976 las Prácticas Adecuadas de Manufactura vigentes señalan la necesidad de la certificación de los procesos de esterilización. La nueva edición de ese documento en 1979, trata de la Validación General de Procesos. La Federación Internacional de Productores Farmacéuticos emite en 1982 las normas para la práctica de una correcta Validación, refiriéndose a Procesos en general. En 1983 la FDA en los Estados Unidos, en su guía para la Validación de Procesos describe las necesidades de Validación en la producción de no Estériles (1)(4).

2. Importancia de la Validación.

Si consideramos la Validación de Procesos meramente como una exigencia legal nos dispondremos a cumplir con lo mínimo necesario para evitar una sanción por parte de las Autoridades Sanitarias; si la consideramos como una medida necesaria para garantizar la seguridad, eficacia, potencia y pureza de los medicamentos que producimos, le damos un valor real a esta práctica, pero aún podemos pensar que lo que consideramos seguro y efectivo durante muchos años, puede seguir siendolo por más tiempo. No obstante si al cumplimiento de las exigencias legales y la garantía de producir medicamentos seguros, eficaces potentes y puros, aunamos el reducir sustancialmente los costos de inspecciones, rechazos de productos, reprocesos, mermas, uso excesivo de materiales, inventarios y rechazos de obsoletos, se concluye entonces que la Validación es obligada para asegurar la permanencia de la Empresa en el mercado.

Actualmente se considera como fuera de control todo aquel Proceso que no este validado, incluso la FDA exige que todo reproceso este provisto de un procedimiento de operación aprobado y que este haya sido previamente retado y validado (2).

3. Programa de Validación.

Validar un determinado proceso significa comprobar, a través de un procedimiento formal y documentado que, en condiciones establecidas y con todos los parametros significativos bajo control, se obtiene un producto con calidad diseñada.

La Validación de Procesos Farmacéuticos no estériles ha sido analizada por diversos factores, tanto en forma general como detallada para diferentes formas farmacéuticas. Al revisarlas se encuentran algunas técnicas y procedimientos de posible aplicación práctica, pero también se observa que no es posible definir una metodología que sea utilizable indistintamente en todos los procesos, si no que debe desarrollarse una específica para el

producto y proceso que se desea validar. Las mismas Autoridades Sanitarias se han percatado de dichas características y han optado por actuar, aún en países de alto desarrollo, de manera flexible y generalmente se concretan a recomendar más que a regular, cuando se refiere a validar procesos ajenos a la esterilización. Sin embargo ha sido tal el beneficio de su utilización que la mayoría de la empresas Internacionales lo están estableciendo para optimizar el funcionamiento de las mismas.

a. Fases de la Validación.

1) Fase de desarrollo.

Los Industriales Japoneses han encontrado que un 40% de todos los problemas de calidad se localizan en el diseño del producto. Un diseño de alta calidad nos permitirá reducir considerablemente los problemas potenciales para conseguir calidad de conformancia en la manufactura. Se considera calidad de diseño o desarrollo al grado en que se han definido las características de calidad de un producto y en que se conocen los factores esenciales que la afectan y controlan, mientras que la calidad de conformancia es simplemente el grado de consecuencia de la calidad diseñada durante la fabricación continua de un producto.

Es por lo antes mencionado que la comprobación de que un proceso se encuentra validado se obtiene de preferencia con el análisis de la información generada desde el desarrollo.

A lo largo del proceso de desarrollo es preciso seguir una metodología racional encaminada a la futura Validación que incluya las siguientes etapas: definición de las características de calidad del producto, selección de tecnología y materiales, relación de variables, experimentación racional, establecimiento de límites y especificaciones, preparación del documento de transferencia.

2) Calificación.

Antes de validar cualquier proceso, debemos estar seguros que todo aquello que va a intervenir para su realización este debidamente calificado, es decir, evaluar las cualidades o características de todo aquello que pueda afectar la

calidad de conformancia de un producto, tales como materiales, equipos, sistemas e instalaciones, personal, procedimientos de operación, basandonos en exigencias establecidas previamente. (figura no.2, tabla no.1),(1)(2)(4).

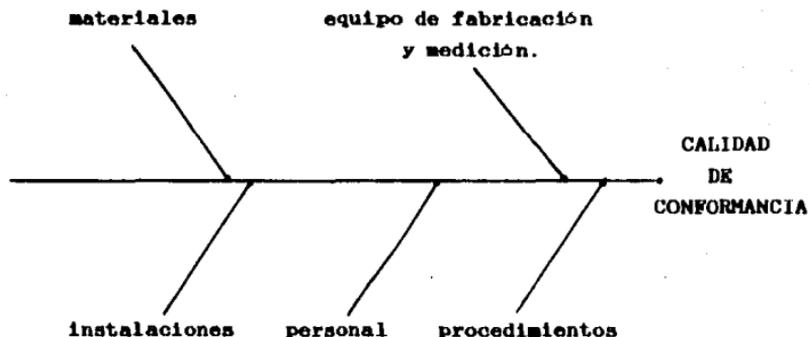


Figura No. 2 Factores que afectan la calidad de conformancia.

Tabla número I: Calificación, guía de áreas y parámetros a evaluar.

AREA	CARACTERISTICAS	EJEMPLOS
Instalaciones y servicios.	Verificación contra diseño en condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Temperatura del aire, humedad ambiental, calidad del aire y agua.
Equipo de fabricación y medición	Verificación contra diseño en condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Capacidad real, control y variación de temperatura, presión, velocidad, programa de calibración.
Materiales	Límites de aceptación oficiales y funcionalidad.	Integridad, densidad, granulometría, contenido de humedad.
Procedimientos	Específicos en condiciones reales de trabajo, si es posible extremas.	Limpieza, tratamiento de desechos, operación de equipos e identificación.
Personal	Método predeterminado de evaluación.	Conocimiento, experiencia, actitud y temperamento.

b. Validación de Procesos.

La validación propiamente dicha, vendrá a desarrollarse una vez cumplidos los requisitos anteriores y consistirá básicamente en generar y documentar información sobre las condiciones en que se realice cada operación del proceso así como las características en los productos intermedios y finales resultantes.

Dependiendo de las condiciones en que se lleve a cabo la validación, podemos clasificarla en:

1) Validación prospectiva. se refiere a comprobar, que a través de un proceso predeterminado, se obtienen productos con la calidad diseñada. Se efectúa con un documento denominado protocolo de validación emitido por el departamento responsable y autorizado por los departamentos de Producción y Control de Calidad.

2) Validación concurrente: es un tipo de validación prospectiva que se aplica exclusivamente en productos y procesos que se realizan esporádicamente en los que puede decirse que están bajo control, con el análisis de muestras representativas de distintas etapas del proceso cada vez que se fabrique un lote.

3) Revalidación: se le denomina a un tipo de validación prospectiva que se desarrolla en procesos ya validados en los que se ha efectuado una modificación significativa. El procedimiento es el mismo que para una validación prospectiva, pero los controles se efectúan principalmente en las áreas donde se halla realizado el cambio.

4) Validación retrospectiva: se realiza a través del examen crítico de información sobre condiciones de operación y controles analíticos acumulados a lo largo de la fabricación del producto (2).

C. HIDROCORTISONA.

1. Propiedades físicas y químicas.

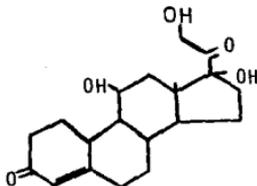
a. Descripción.

Sinónimos: compuesto F, 17 hidrocorticosterona, cortisol.

Fórmula condensada: $C(21)H(30)O(5)$.

Peso molecular: 362.47

Fórmula desarrollada:



Polvo cristalino blanco a casi blanco, inodoro de sabor amargo.

b. Temperatura de fusión.

214 grados centígrados, con descomposición.

217-220 grados centígrados, con descomposición.

212-213 grados centígrados, muestras comerciales.

c. Solubilidad.

Agua:	0.28 mg/ml
Etanol:	15.00 mg/ml
Metanol	6.20 mg/ml
Acetona:	9.30 mg/ml

Cloroformo: 1.60 mg/ml
Propilenglicol: 12.70 mg/ml
Eter: 0.35 mg/ml
Soluble en soluciones concentradas de ácido sulfúrico.

d. Polarimetría.

(alfa)(22,D):16.7, en etanol.

e. Espectroscopia al UV.

Máximo a 240 nm en etanol (A 1 cm, 1%)=435 a.

f. Estabilidad.

La hidrocortisona es estable en soluciones acuosas neutras o débilmente ácidas a temperatura ambiente.

Es inestable en soluciones fuertemente ácidas o alcalinas. En soluciones reguladoras de pH=9.1 se oxida espontáneamente a dehidrocortisona (8)(9)(10).

g. Método de análisis.

La presencia de un grupo funcional alfa-beta cetol en la molécula de hidrocortisona permite cuantificarle por el método de azul de tetrazolio, en el cual se desarrolla una coloración que es medida a 525 nm. (Figura No.3)

Reacción de color.

Procedimiento: transferir el equivalente a 300 mcg del esteroide en 20 ml de alcohol, contenidos en un matraz erlenmeyer de 50 ml. Trabajar con un blanco de 20 ml de alcohol. Adicionar, a cada matraz 2 ml de solución reactivo de azul de tetrazolio y agitar, adicionar 2 ml de la solución reactivo de hidróxido de tetrametilamonio-metanol 1:9 v/v y agitar. Dejar reposar en la obscuridad por 90 minutos e inmediatamente después determinar la absorbancia de la muestra a 525 nm, ajustando a cero unidades de

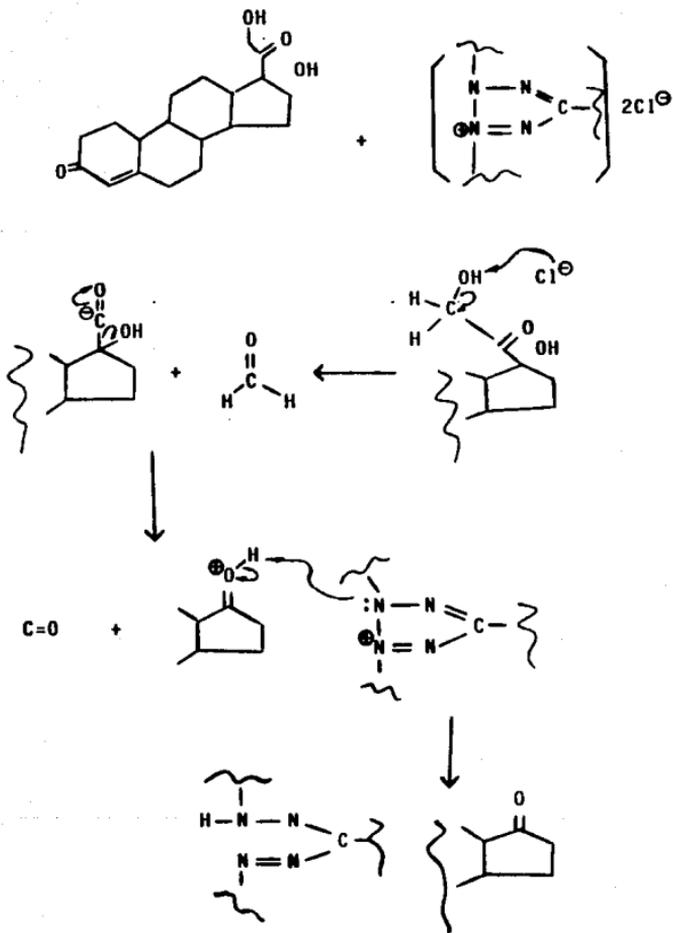


Figura No.3 Reacción de identificación de la molécula de hidrocortisona con azul de tetrazolio.

absorbancia con el blanco (11).

2. Propiedades Farmacológicas.

a. Antecedentes.

En el hombre el glucocorticoide principal es el cortisol, un esteroide que es sintetizado a partir del colesterol por las células de la zona fasciculada y de la zona reticular y liberado a la circulación bajo la influencia de la ACTH. En el adulto normal carente de stress, cerca de 20 mg de cortisol son secretados diariamente.

b. Efectos farmacológicos.

1) Efectos sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas.

La hidrocortisona aumenta la gluconeogénesis y también tiende a inhibir la utilización periférica de la glucosa. En consecuencia provoca una notable acumulación de glucógeno en el hígado y puede producir hiperglucemia y glucosuria. Por esto, tiende a agravar la diabetes y puede producir una alteración insulino-resistente del metabolismo de los carbohidratos, en casos de diabetes latente. Esta hormona corrige las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, que se observan en pacientes con enfermedad de Addison.

La actinomicina y la puromicina inhiben las acciones de la cortisona sobre la acumulación de glucógeno en el hígado y la síntesis de enzimas gluconeogénicas. Estos resultados sugieren que el cortisol ejerce su efecto estimulando la formación de ciertas proteínas enzimáticas, las que a su vez, dependen de ciertas especies de RNA.

La hidrocortisona no solo favorece el desdoblamiento de las proteínas, también inhibe su síntesis. Cuando se administran a niños y animales jóvenes grandes dosis de hormona, dejan de crecer y sus heridas cicatrizan más lentamente. La inhibición de la producción de anticuerpos en algunas especies, también pueden ser consecuencia de una acción antianabólica.

Poco se sabe de la acción del cortisol sobre el metabolismo de las grasas y se menciona que tienen un efecto permisivo sobre la liberación de ácidos grasos libres a los tejidos por catecolaminas.

2)Efectos sobre el metabolismo de agua y electrolitos.

Aunque los glucocorticoides ejercen mucho menor efecto sobre el recambio de electrolitos, que la desoxicorticosterona, si se administra hidrocortisona también se produce aumento en la retención de sodio, aumento en la excreción de potasio y alcalosis hipotasémica con tratamiento prolongado. Por otra parte, los pacientes con enfermedad de Addison no pueden conservar su equilibrio de electrolitos, solamente con glucocorticoides.

El metabolismo de calcio también es afectado por el cortisol. Estimula la excreción renal de calcio y puede disminuir su absorción por el intestino.

3)Acción antiinflamatoria.

Los glucocorticoides ejercen diversos efectos que contribuyen a su actividad antiinflamatoria; disminuyen el componente vascular de la respuesta y la formación de líquido inflamatorio y exudados celulares. Además disminuyen la reacción de granulación por su efecto inhibitor sobre el tejido conjuntivo.

c.Reacciones adversas.

Los beneficios obtenidos con el uso de estos compuestos son variados. Ellos deben ser cuidadosamente ponderados en cada paciente contra los extensos efectos en cada parte del organismo. Los principales efectos indeseables no son tóxicos, sino alteraciones de su acción hormonal y conducen al cuadro clínico del síndrome de Cushing iatrogénico.

Cuando se emplea la hidrocortisona durante periodos cortos (menores de una semana), no es usual observar efectos colaterales graves aún en dosis moderadamente grandes. Ocasionalmente se observan cambios de conducta y úlceras pépticas agudas.

Cuando se administran cantidades fisiológicas de hidrocortisona durante largos periodos de tiempo, ocurre la supresión adrenal y el paciente debe recibir terapéutica

complementaria en los momentos de stress intenso, como en un traumatismo accidental o en operaciones quirúrgicas. El grado de insensibilidad adrenal es una función de la dosis y de la magnitud de la duración con que el paciente ha sido tratado. La dosis es una variable menos importante cuando el umbral para la supresión ha sido excedido. Con muy raras excepciones, la recuperación ocurre cuando el medicamento es retirado, sin embargo, un estado de insuficiencia relativa, puede existir durante varios días, semanas hasta meses después de supresión prolongada.

La mayor parte de los pacientes que reciben dosis diarias de 100 mg o mayores de hidrocortisona durante más de dos semanas, experimentan una serie de cambios que han sido denominados síndrome de Cushing yatrógeno. La velocidad de su aparición es función de la dosis.

Cuando se administra hidrocortisona en cantidades mayores a las fisiológicas, causa además de los efectos glucocorticoides alguna retención de sodio, edema y pérdida de potasio. En pacientes con funciones cardiovascular y renal normales, se presenta una alcalosis hipopotasémica, hipoclorémica y finalmente un incremento de la presión sanguínea. En pacientes con hipoproteinemia, enfermedad renal o hepática, también se puede presentar edema. En pacientes cardíacas; aun pequeños grados de retención de sodio pueden provocar insuficiencia cardíaca congestiva. Estos efectos pueden reducirse al mínimo disminuyendo de manera adecuada el sodio y complementando el potasio.

d. Metabolismo.

En el plasma, la hidrocortisona se une a las proteínas. La globulina fijadora de corticosteroides, una globulina alfa 2 sintetizada por el hígado, fija 95% de la hormona circulante en circunstancias normales. El 5% restante es la fracción metabólicamente activa, cuando las concentraciones plasmáticas de hidrocortisona exceden de 20-30 mcg/100 ml, la mayor parte del exceso esta laxamente unido a la albúmina.

La vida media del cortisol en la circulación es, normalmente, es de 90-110 minutos; puede ser mayor cuando se encuentran grandes cantidades, o en el hipotiroidismo. La

hidrocortisona es eliminada de la circulación en el hígado, donde es reducida y conjugada, formando compuestos hidrosolubles que pueden ser excretados en la orina. La cadena lateral (C20 y C21) es eliminada en cerca de 5-10% del cortisol y los compuestos resultantes siguen metabolizándose hasta excretarse en la orina como 11-oxi,17-cetosteroides.

e. Usos clínicos.

La hidrocortisona puede ser empleada en casos de insuficiencia adrenocortical (enfermedad de Addison), hiperfunción adrenocortical, hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Cushing, hiperaldosterismo, fiebre reumática, artritis reumatoidea, lupus eritematoso diseminado, dermatitis atópica, síndrome nefrótico, poliartritis nodosa, tiroiditis subaguda, etc.

f. Formas farmacéuticas.

Por vía oral: tabletas de 5, 10, 20 y 25 mg, jarabe 2 mg/ml, pasta oral a 0.5%.

Por vía intramuscular o intravenosa: 25, 50 y 125 mg/ml.

Vía dérmica: ungüentos a 0.125, 0.5, 1, y 2.5%; cremas y lociones a 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 y 2.5%; talco a 0.1%; aerosol a 0.5 y 1%; supositorios de 10, 15 y 25 mg; suspensión oftálmica 25 mg/ml; ungüentos oftálmicos a 0.5 y 1.5%; soluciones para el cuero cabelludo a 0.25 y 1% (12)(13)(14).

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Para asegurar que un proceso cumple con la función para la cual fue diseñado deben analizarse todos los parámetros críticos del sistema, para ello se deben desarrollar las actividades necesarias que permitan demostrar mediante evidencias documentadas que el sistema realmente cumple con el propósito señalado. En este caso el proyecto de validación prospectiva para el control ambiental de hidrocortisona esta destinado a garantizar que a través de un proceso predeterminado se eviten problemas de contaminación cruzada entre productos hormonales y no hormonales en las diferentes areas, debido a que la Planta Farmacéutica no cuenta son una área de fabricación destinada exclusivamente para la fabricación de productos hormonales.

Para llevar a cabo esta validación se tomaron en cuenta para cada operación de manufactura los factores que pueden propiciar dicha contaminación; estos son, personal, equipo, instalaciones, procedimientos, etc y evaluar las características que deben poseer cada uno de estos en base a protocolos preestablecidos para verificar que estan cumpliendo con la función para la cual fueron diseñados. (4,5)

Para realizar la determinación de hidrocortisona y verificar el cumplimiento de lo establecido se requiere de un método analítico que permita determinar la presencia de hidrocortisona, en este caso debido a un grupo alfa-cetol en la estructura de la molécula se empleará el método de azul de tetrazolio en el cual se desarrolla una coloración que es medida a 525 nm (6).

OBJETIVOS

I.OBJETIVO GENERAL

1.1 Llevar a cabo el control ambiental de hidrocortisona en cada operación de manufactura en que se requiera durante la producción de hidrocortisona en crema al 2.5%

2.OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.1 Calificar el equipo para el muestreo de aire y superficie.

2.2 Calificar el método analítico para el control ambiental de hidrocortisona.

2.3 Establecer la toma de muestras para el control de hidrocortisona en superficie y en aire.

2.4 Calificar las instalaciones del área de manufactura.

2.5 Calificar el personal operativo.

2.6 Calificar cada uno de los documentos que se requieran según los procedimientos.

2.7 Calificar cada uno de los procedimientos requeridos para llevar a cabo el control ambiental de hidrocortisona.

HIPOTESIS

La validación del proceso para el control ambiental de hidrocortisona en la Planta Farmacéutica evitará problemas de contaminación cruzada.

III. PARTE EXPERIMENTAL

A. MATERIAL

1. Microjeringas Hamilton 1.0, 25, 50, 100 microlitros.
2. Tubos de ensaye con tapón de rosca de baquelita 150x15 mm.
3. Matraz volumétrico ámbar de 10 ml.
4. Matraz volumétrico de 50 ml.
5. Matraz erlenmeyer de 125 y 500 ml.
6. Pinzas de acero inoxidable.
7. Gradilla metálica.
8. Pipetas volumétricas 0.5, 1.0, 5.0 ml.
9. Barras magnéticas 2.5x1 cm.
10. Vaso de precipitado 100 ml.
11. Filtro Whatman no. 42.
12. Plantilla de plástico de 25x25 cm con una área descubierta de 10X10 cm.
13. Papel aluminio.
14. Muestreadores para superficie constituidos por esponjas de 2X2 cm con contactel, asa compuesta de un mango y base de acrílico con la contraparte de contactel.
15. Celdas de cuarzo de 3 ml.
16. Embudos de plástico de talle corto.
17. Papel filtro Whatman No. 42 de 2.5 cm de diámetro.
18. Probeta de 50 ml.
19. Portafiltros.
20. Matraz kitasato

B. EQUIPO..

1. Agitador NUOVA II.
2. Espectrofotómetro Beckman modelo 25.
3. Cronómetro Staplex M-10.
4. Muestreador ambiental Staplex modelo VM-25.

C REACTIVOS.

1. Azul de tetrazolio, reactivo analítico Merck.
2. Etanol absoluto, reactivo analítico Baker.
3. Hidróxido de tetrametilamonio, solución acuosa al 10% Merck.
4. Metanol, reactivo analítico Merck.
5. Hidrocortisona base micronizada.

D. REACCION DE COLOR.

En estudios previos realizados por el departamento de validación se determinó que el método basado en una reacción de color presenta las siguientes características:

a. En la curva de calibración realizada, se encontró que el método posee un límite de detección de 0.048 mcg/ml, es decir que ésta es la concentración mínima que el método puede detectar con una confianza del 99.9%. En el análisis de variación reportado se observó que existe una relación lineal entre la concentración y la absorbancia.

b. En la curva de calibración realizada con pesadas independientes para evaluar linealidad, exactitud y precisión se determinó que el método presenta un comportamiento lineal, en cuanto a precisión y exactitud se concluyó que el método es exacto con un nivel de confianza de 0.05 a concentraciones de 1.0 mcg/ml y preciso cuando se trabaja a concentraciones iguales o mayores a 5.0 mcg/ml. (15)

En base a estos estudios se tomó este método para trabajar en estudios posteriores para detectar hidrocortisona en aire y superficie realizando las evaluaciones necesarias.

Procedimiento:

Tomar una alícuota de la solución a analizar en un tubo de ensaye. Proteger los los tubos de la luz cubriéndolos con papel aluminio. Adicionar 0.5 ml de solución reactivo de azul de tetrazolio a cada tubo y agitar. Adicionar 0.5 ml de solución reactivo de hidróxido de tetrametilamonio y agitar. Dejar reposar en la oscuridad durante 90 min, e inmediatamente después, leer

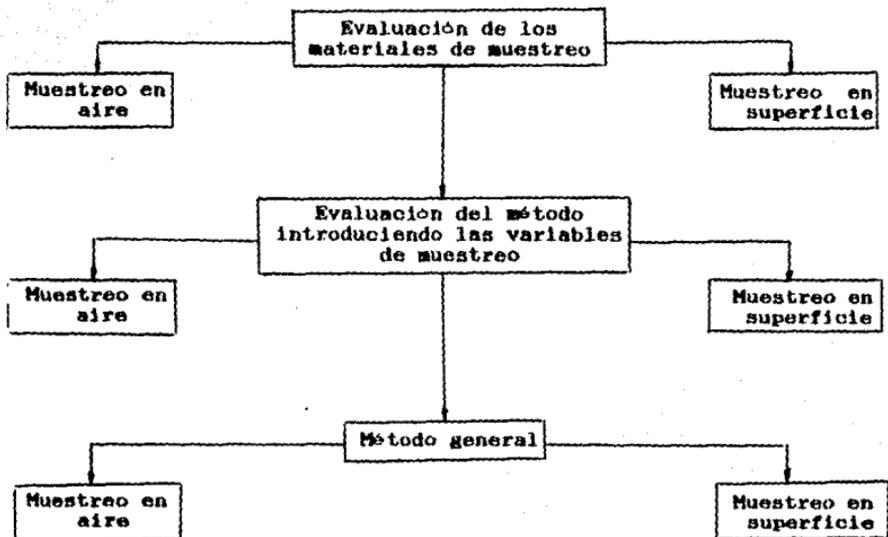


Figura No. 4 Diagrama de flujo para la obtención del método general para la toma de muestras en aire y superficie.

al espectro a una longitud de onda de 525 nm ajustando a cero de absorbancia con un blanco de reactivos.

E. METODOLOGIA.

c. Evaluación de los materiales de muestreo para aire y superficie (Figura No.4)

Objetivo:

Calificar el equipo para el muestreo en aire y superficie, requerido en cada uno de los módulos.

a) Muestreo en aire.

En este punto se evaluará si el filtro utilizado para el muestreo no presenta interferencia con la reacción colorida y si la eficiencia de retención es adecuada, para esto se simularán las condiciones en las que se lleva a cabo el muestreo en aire, por lo tanto el sistema a utilizar es el que se muestra en la figura No.5.

El porcentaje de retención de la hidrocortisona se determina de la siguiente manera:

Pesar una cantidad conocida de hidrocortisona en el papel filtro y ensamblarla en el cartucho, conectar este en el tubo flexible. En el matraz se colocan 25 ml de etanol absoluto y se conecta al sistema, prender el equipo durante 20 min trabajando a un flujo de aire de 10 Litros por Minuto (LPM), una vez transcurrido el tiempo se apaga el sistema y se desconecta para analizar el contenido del matraz.

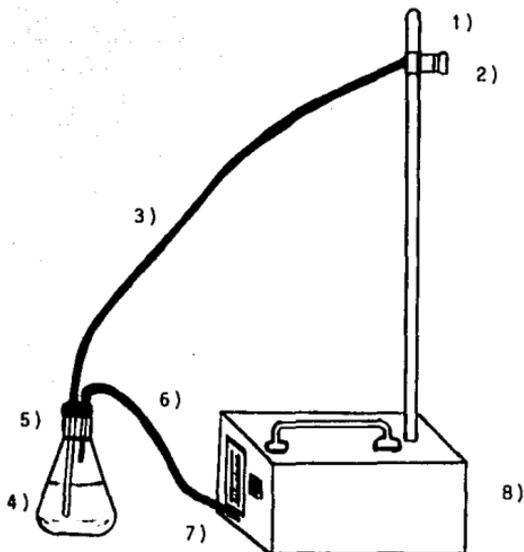
Procedimiento.

Pesar muestras por duplicado de 10, 25 y 50 mg de hidrocortisona en un papel filtro doble, ensamblarlo en el cartucho y conectarlo al sistema durante 20 min a 10 LPM. Transcurrido el tiempo apagar el equipo y retirar el cartucho. Enjuagar con etanol el tubo del filtro y las paredes del matraz,

transferir el contenido de el matraz a un matraz volumetrico de 50 ml y llevar al volumen con etanol, tomar una alicuota de 5 ml, colocarla en un tubo de ensaye y proceder a la reaccion de color trabajando un blanco y un patrón de 1.0 mcg/ml.

Si el filtro presenta una eficiencia de retención aceptable se procede a determinar si éste no contiene compuestos que interfieran con la reacción de color, de acuerdo al siguiente procedimiento.

Colocar un papel filtro Whatman no. 42 en un matraz Erlenmeyer con 25 ml de etanol absoluto y agitar durante 20 min utilizando un agitador magnético. Transferir el contenido del matraz a un matraz volumetrico de 50 ml y llevar al volumen con etanol absoluto. Filtrar por gravedad el contenido del matraz desechando los primeros ml, tomar 5 ml del filtrado en un tubo de ensaye proceder a la reacción de color trabajando paralelamente un blanco y un patrón de 1.0 mcg/ml.



1) Porta filtro o cartucho con entrada, compuesta de tres piezas (en la parte superior se coloca el filtro y en la parte inferior se conecta el tubo flexible del muestreador ambiental).

2) Filtro Whatman no. 42.

3) Tubo flexible con adaptador de entrada.

4) Matraz kitazato con tapón de goma.

5) Tubo de vidrio.

6) Manguera para vacío.

7) Rotámetro.

8) Muestreador ambiental Staplex.

Figura No.5 Diagrama del muestreador ambiental Staplex y los componentes para determinar la eficiencia de retención del papel filtro.

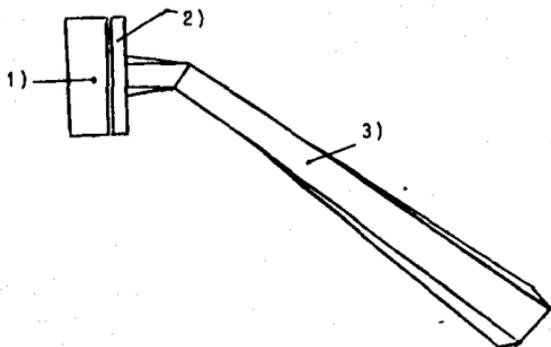
b) Muestreo en superficie.

En este punto se evaluará el muestreo en superficie y la interferencia de los muestreadores con la reacción colorida.

Se utilizarán esponjas de 2x2 cm con una tira de contactel y la contraparte se une en la base de acrílico de 2.5x2.5 cm la cual va unida a una asa de plástico (figura No. 6). Se inyectará una cantidad conocida de solución de hidrocortisona sobre la esponja permitiendo la absorción de el líquido durante 5 min, Se somete a agitación en etanol absoluto durante 20 min empleando un agitador magnético y se determina la cantidad de hidrocortisona recuperada trabajando al mismo tiempo blancos de esponja.

Procedimiento.

Preparar una solución de hidrocortisona de 1.0 mg/ml. Inyectar 250 μ l de esta solución en la esponja del muestreador y permitir la absorción del líquido. Tomar la esponja con unas pinzas y colocarla en un matraz Erlenmeyer de 125 ml conteniendo 30 ml de etanol absoluto. Agitar durante 20 min, transferir el contenido del matraz a un matraz volumetrico de 50 ml emjuagando y presionando la esponja con una varilla de vidrio y llevar al volumen. Filtrar por gravedad desechando los primeros mililitros del filtrado, tomar una alícuota de 5 ml en un tubo de ensaye. Proceder a la reacción de color preparando 3 blancos del muestreador y un patrón de concentración conocida trabajados bajo las mismas condiciones que las muestras.



1) Esponja de 2x2 cm con una tira de contactel.

2) Base de acrílico de 2.5x2.5 cm con la contra parte de contactel.

3) Asa de plástico.

Figura No. 6 Muestreadores empleados para el muestreo en superficie.

2. Evaluación de los métodos introduciendo las variables del muestreo.

Objetivo:

Calificar el método analítico para el control ambiental de hidrocortisona.

a) Muestreo en aire.

En este punto se evaluará el comportamiento del método introduciendo las variables de muestreo en aire.

En el procedimiento de muestreo de aire intervienen otros factores tales como el tiempo de muestreo y tiempo de extracción por lo tanto es necesario introducir estos factores en la metodología.

Se utilizará el mismo sistema del figura no. 5 con la siguiente diferencia: En el filtro se inyecta una cantidad conocida de hidrocortisona en solución, se deja reposar un momento para permitir la evaporación del disolvente, posteriormente se ensambla el cartucho a la entrada del tubo flexible. Se conecta al muestreador para que las partículas de hidrocortisona se adhieran al filtro de manera similar a como se realizará durante el muestreo de aire en el área de estudio.

Se somete a agitación durante 20 min en etanol absoluto y se determina que cantidad se extrae en base a la que se inyectó tomando como referencia un patrón de la misma concentración.

Procedimiento.

Preparar una solución de 1.0 mg/ml de hidrocortisona. Inyectar 50 ml de la solución en un filtro Whatman no. 42 y permitir la evaporación del disolvente. Ensamblar el papel filtro en el cartucho y conectarlo al sistema de la figura no.5 sin incluir el matraz kitazato y conectando directamente el tubo flexible al muestreador ambiental. Encender el equipo a 10 LMP durante 20 min. Transcurrido el tiempo tomar el filtro con unas pinzas y colocarlo en un matraz Erlenmeyer de 125 ml conteniendo 25 ml de etanol absoluto. Agitar durante 20 min empleando un

agitador magnético.

Transferir el contenido del matraz a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar al volumen con etanol absoluto filtrar la solución por gravedad desechando los primeros mililitros del filtrado. Tomar del filtrado posterior una alícuota de 5 ml en un tubo de ensaye y proceder a la reacción de color.

Trabajar paralelamente un blanco del filtro bajo las mismas condiciones de tratamiento que el filtro con muestra.

b) Muestreo en superficie.

En este punto se evaluará el comportamiento del método introduciendo las variables de muestreo en superficie.

Se trabajarán concentraciones de 2, 5 y 20 mcg/ml elaborando 7 muestras y un patrón correspondiente a la concentración a la que se está trabajando.

Procedimiento.

Preparar una solución de hidrocortisona de 1 mg/ml inyectar 250 mcl de la solución anterior en la esponja del muestreador y permitir la absorción del líquido. Tomar la esponja con unas pinzas y colocarla en un matraz Erlenmeyer de 125 ml conteniendo 30 ml de etanol absoluto, agitar durante 20 min. Transferir el contenido del matraz a un matraz volumétrico de 50 ml enjuagando el muestreador y presionando la esponja con una varilla de vidrio. Llevar al volumen y filtrar la solución por gravedad desechando los primeros ml del filtrado tomar una alícuota de 5 ml en un tubo de ensaye y proceder a la reacción de color.

Trabajar un blanco del muestreador bajo las mismas condiciones de tratamiento que el muestreador cargado.

3.Resultados obtenidos en la evaluación de los materiales y del método para el muestreo en aire y superficie.

a.Resultados obtenidos en la evaluación del papel filtro Whatman no.42 y del método para el muestreo en aire introduciendo las variables que intervienen en el mismo.

Tabla no.II Resultados obtenidos a partir de la lectura a 525 nm para determinar la eficiencia e interferencia del filtro Whatman no.42

MUESTRA	PESO (MG)	ABSORBANCIA (525 nm)	EFICIENCIA DE RETENCION (%)
1	10.0	0.008	99.679
2	10.0	0.011	99.620
1	25.0	0.009	99.630
2	25.0	0.010	99.733
1	50.0	0.015	99.870
2	50.0	0.026	99.828
BLANCO DE FILTRO	-	0.012	-
"	-	0.008	-
"	-	0.011	-

Siguiendo la metodología indicada se encontró que el papel filtro Whatman del no. 42 posee una eficiencia de retención de 99.6% y no presenta interferencia significativa con el método colorimétrico empleado, según se muestran los resultados de la tabla no.II. No obstante se recomienda trabajar blancos de los filtros en las pruebas de rutina.

En base a estos resultados se procede a evaluar el método empleando el muestreador ambiental y el papel filtro evaluado.

Tabla no.III Resultados obtenidos a partir de la lectura a 525 nm de las muestras trabajadas a diferentes concentraciones para evaluar el método de muestreo aire.

NUMERO DE MUESTRA	PESO (mg)	ABSORBANCIA	% DE RECOBRO
CONCENTRACION 1.0 mcg/ml			
1	100.4	0.038	67.859
2	100.4	0.054	96.428
3	100.1	0.029	51.940
4	100.5	0.032	57.085
5	100.4	0.037	66.071
PATRON	100.4	0.056	--
CONCENTRACION 5.0 mcg/ml			
1	100.5	0.266	101.627
2	100.4	0.247	94.556
3	100.4	0.265	101.447
4	100.4	0.260	99.331
5	100.1	0.269	102.978
PATRON	100.7	0.262	--
CONCENTRACION 20 mcg/ml			
1	200.20	1.132	105.015
2	200.30	--	--
3	199.20	1.104	102.931
4	200.30	1.124	104,221
5	200.20	1.093	102.139
PATRON	210.14	1.083	--

Tabla no. IV Resultados obtenidos a partir de los % de recobro reportados en la tabla no. III.

PARAMETRO	VALOR NUMERICO		
	1.0 mcg/ml	5.0 mcg/ml	20 mcg/ml
MEDIA ARITMETICA	67.8766	99.9876	103.5765
DESVIACION ESTANDAR	17.2405	3.3049	1.2864
COEFICIENTE DE VARIACION	25.3991	3.3053	1.2420
ERROR ESTANDAR	7.7099	1.4780	0.6432
PRUEBA t de STUDENT	-4.1664	- 0.0825	5.5602
LIMITE SUPERIOR DE CONFIANZA	89.2795	104.0908	105.6232
LIMITE INFERIOR DE CONFIANZA	46.4769	96.8848	101.5298
REPETIBILIDAD	33.7904	6.4777	2.5214

Tabla no. V Resultados obtenidos a partir de la cantidad adicionada y cantidad recuperada de las 3 concentraciones para evaluar la linealidad del método.

PARAMETRO	VALOR NUMERICO
PENDIENTE	1.0528
LIMITE SUPERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	1.0673
LIMITE INFERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	1.0384
t cal	7.9611
ORDENADA AL ORIGEN	-0.3259
LIMITE SUPERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	-0.1651
LIMITE INFERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	-0.4867
t cal	-4.4155

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	REGRESION	
SUMA DE CUADRADOS	959.6649	
GRADOS DE LIBERTAD	1	
MEDIA DE CUADRADOS	959.6649	
Fcal	25140.36	P(Fcal)=1.112765E-07
FUENTE DE VARIACION	ERROR DE REGRESION	
SUMA DE CUADRADOS	0.45801	
GRADOS DE LIBERTAD	12	
MEDIA DE CUADRADOS	0.03817	
FUENTE DE VARIACION	FALTA DE AJUSTE	
SUMA DE CUADRADOS	0.03137	
GRADOS DE LIBERTAD	1	
MEDIA DE CUADRADOS	0.03137	
Fcal	0.80887	P(Fcal)=0.609117
FUENTE DE VARIACION	ERROR PURO	
SUMA DE CUADRADOS	0.42664	
GRADOS DE LIBERTAD	11	
MEDIA DE CUADRADOS	0.03879	

Los resultados obtenidos en la tabla no. IV demuestran que al utilizar el método para la detección de hidrocortisona introduciendo las variables que intervienen en el muestreo en aire se incrementa el coeficiente de variación, esto con respecto a la evaluación realizada al sistema sin introducir dichos factores.

Con respecto a la linealidad se establece que existe una relación altamente significativa de la cantidad adicionada y la cantidad recuperada. El modelo lineal representa de manera correcta la relación entre la cantidad adicionada y el % de recobro.

El método es aceptable para fines prácticos debido a que su función es solo detectar si, la hidrocortisona se encuentra presente en una mayor o menor proporción en base a un límite establecido.

Se sugiere que el muestreo en aire se lleve a cabo durante 20 min a una velocidad de flujo de 10 LITROS POR MINUTO (LPM) lo que equivale a muestrear un total de 200 litros de aire, la cantidad muestreada se lleva a 50 ml por lo tanto la prueba límite se hará estableciendo si se tiene una cantidad mayor o menor de 1.25 mcg de hidrocortisona por litro de aire, es decir si en el aire del área en estudio la cantidad de hidrocortisona presente es mayor o menor de 1.25 mcg/ml

b. Resultados obtenidos en la evaluación del muestreador y del método para el muestreo en superficie.

Tabla no. VI Resultados obtenidos a partir de las lecturas efectuadas a 525 nm, para evaluar el material utilizado en el muestreo de superficie.

MUESTRA	ABSORBANCIA		% DE RECOBRO
	INICIAL	CORREGIDA	
BLANCO DEL MUESTREADOR	0.010	--	--
"	0.009	--	--
"	0.010	--	--
MUESTRA 1	0.292	0.282	106.01
MUESTRA 2	0.296	0.286	107.51
MUESTRA 3	0.294	0.284	106.76
PATRON	0.266	--	--

El material utilizado a base de esponja se considera adecuado para el muestreo en superficie siempre que se le de un tratamiento previo a su utilización (enjuagues con alcohol etílico); no presenta interferencia significativa con el método colorimétrico pero se recomienda trabajar blancos del muestreador en los análisis que se efectúen.

Tabla no. VII Resultados obtenidos a partir de las lecturas efectuadas a 525 nm de las muestras a diferentes concentraciones.

NUMERO DE MUESTRA	PESO (mg)	ABSORBANCIA	(%) RECUPERADO
CONCENTRACION 2.0 mcg/ml			
BLANCO	--	0.019	--
1	100.7	0.106	103.715
2	100.1	0.122	120.085
3	100.6	0.092	90.106
4	100.2	0.102	100.299
5	100.6	0.100	97.941
6	100.0	0.102	100.500
7	100.3	0.111	109.040
PATRON	100.5	0.102	--
CONCENTRACION 5.0 mcg/ml			
BLANCO	--	0.000	--
1	100.1	0.208	106.122
2	100.4	0.210	106.822
3	100.5	0.208	105.700
4	100.6	0.202	102.548
5	100.8	0.203	102.852
6	100.8	0.203	102.852
7	100.1	0.202	103.061
PATRON	100.1	0.196	--
CONCENTRACION 20 mcg/ml			
BLANCO	--	0.008	--
1	100.1	1.281	101.990
2	100.5	1.270	100.712
3	100.1	1.252	99.681
4	100.5	1.289	102.218
5	100.3	1.260	100.118
6	100.4	1.220	96.843
7	100.5	1.278	101.346
PATRON	100.1	1.256	--

Tabla no.VIII Resultados obtenidos a partir de los % de recobro reportados en la tabla no.VII.

PARAMETRO	VALOR NUMERICO		
	2 mcg/ml	5 mcg/ml	20 mcg/ml
MEDIA ARITMETICA	103.098	104.279	100.443
DESVIACION ESTANDAR.	9.435	1.852	1.694
COEFICIENTE DE VARIACION	9.152	1.769	1.687
ERROR ESTANDAR	3.566	0.697	0.599
PRUEBA t DE STUDENT	0.868	6.136	0.739
LIMITE SUPERIOR DE CONFIANZA (LSC)	111.825	105.986	101.861
LIMITE INFERIOR DE CONFIANZA (LIC)	94.371	102.572	99.024
COEFICIENTE DE REPETIBILIDAD	18.494	3.321	3.321

Tabla no. IX Resultados obtenidos a partir de la cantidad adicionada y cantidad recuperada de las 3 concentraciones para evaluar la linealidad del ^mtodo.

PARAMETRO	VALOR NUMERICO
PENDIENTE	0.9982
LIMITE SUPERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	1.0011
LIMITE INFERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	0.9848
t cal	-0.2814
ORDENADA AL ORIGEN	0.1371
LIMITE SUPERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	0.3029
LIMITE INFERIOR DEL INTERVALO DE CONFIANZA	-0.0287
t cal	1.7247

ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE DE VARIACION	REGRESION	
SUMA DE CUADRADOS	1412.406	
GRADOS DE LIBERTAD	1	
MEDIA DE CUADRADOS	1412.406	
Fcal	24391.38	P(Fcal)=1.2832156E-09
FUENTE DE VARIACION	ERROR DE REGRESION	
SUMA DE CUADRADOS	1.157	
GRADOS DE LIBERTAD	20	
MEDIA DE CUADRADOS	0.0579	
FUENTE DE VARIACION	FALTA DE AJUSTE	
SUMA DE CUADRADOS	0.0871	
GRADOS DE LIBERTAD	1	
MEDIA DE CUADRADOS	0.0871	
Fcal	1.5475	P(Fcal)0.2270198
FUENTE DE VARIACION	ERROR PURO	
SUMA DE CUADRADOS	1.0700	
GRADOS DE LIBERTAD	19	
MEDIA DE CUADRADOS	0.0563	

El método evaluado para el seguimiento de hidrocortisona en superficie presenta un comportamiento lineal, en cuanto a precisión se encontró que a concentraciones mayores de 5 mcg/ml el método es preciso con un coeficiente de variación (CV%) menor del 3%.

4. Método general para la toma de muestras.

Objetivo

Establecer la toma de muestra para el control ambiental de hidrocortisona en aire y en superficie.

Una vez que se introducen las variables implícitas en el muestreo como tal (tanto en aire como en superficie) el coeficiente de variación y la exactitud de la metodología se afectan de manera considerable, por lo tanto y en base a los resultados obtenidos se tomaron los siguientes criterios para establecer la toma de muestras.

a. Para asegurar que el material de muestreo no esta interfiriendo en el análisis y que la lectura de absorbancia se debe unicamente a la hidrocortisona presente en el área de muestreo, se trabajarán tres blancos del muestreador (papel filtro o esponja), para los cuales se establecerá la absorbancia máxima permisible así como también la diferencia de absorbancia entre los mismos, es decir que debe existir cierta uniformidad en la lectura de absorbancia de los blancos; se aplico un adecuado tratamiento a los muestreadores y si su manipulación fue adecuada además de considerar que estos valores son una medida indirecta para saber que el método analítico se esta trabajando correctamente debido a que es muy importante controlar adecuadamente el tiempo de reposo para que se lleve a cabo la reacción de manera óptima y se les de a las muestras la protección necesaria de la luz.

En este punto se trabajarón 5 blancos de esponja aplicando el mismo procedimiento utilizado para calificar el método analítico introduciendo las variables de muestreo en aire y superficie.

Tabla no. X Resultados obtenidos para establecer la diferencia máxima permisible entre la lectura de los blancos.

NO DE MUESTRA	ABSORBANCIA (525 nm)
Resultados obtenidos para los blancos del filtro	
BLANCO	0.000
BLANCO DE FILTRO 1	0.016
BLANCO DE FILTRO 2	0.018
BLANCO DE FILTRO 3	0.024
BLANCO DE FILTRO 4	0.018
BLANCO DE FILTRO 5	0.021
Resultados obtenidos para las esponjas del muestreador	
BLANCO	0.000
BLANCO DE LA ESPONJA 1	0.018
BLANCO DE LA ESPONJA 2	0.009
BLANCO DE LA ESPONJA 3	0.012
BLANCO DE LA ESPONJA 4	0.010
BLANCO DE LA ESPONJA 5	0.009

Tabla no. XI Resultados obtenidos a partir de las lecturas de absorbancia reportadas en la tabla no.X

PARAMETRO	VALOR NUMERICO
Resultados para los filtros	
DESVIACION ESTANDAR (Sp)	3.5×10^{-3}
MEDIA (X)	0.0191
LIMITE SUPERIOR (LS)	0.0232
DIFERENCIA MAXIMA PERMISIBLE	0.0100
DESVIACION PONDERADA (Sp)	6.125×10^{-6}
Resultados para las esponjas	
DESVIACION ESTANDAR (Sp)	3.78×10^{-3}
MEDIA (X)	0.01160
LIMITE SUPERIOR (LS)	0.15380
DIFERENCIA MAXIMA PERMISIBLE	0.01060
DESVIACION PONDERADA (Sp)	7.149×10^{-6}

En base a los resultados obtenidos en la tabla no. XI se establecen los criterios siguientes:

1) Si durante el analisis de muestras la diferencia de lecturas de absorbancia de los blancos de filtros o esponjas exceden los valores enunciados el analisis se realizara nuevamente.

a) Para los blancos de filtro la diferencia no debe ser mayor de 0.0100.

b) Para los blancos de esponja la diferencia no debe exceder a 0.0106.

2) La lectura de absorbancia máxima para los blancos es la siguiente si alguno de los blancos excede el valor se repite el análisis.

a) Absorbancia máxima para los blancos de los filtros 0.0232.

b) Absorbancia máxima para los blancos de esponja 0.0153

Finalmente y empleando también los resultados obtenidos en la evaluación de los métodos introduciendo las variables de muestreo se estableció un límite para determinar a partir de que valor de absorbancia obtenido se dice que se encuentra presente hidrocortisona en el área muestreada. Este límite se obtuvo mediante la ecuación de la recta que describe el comportamiento de cada método y posteriormente se determinó el límite valor de de absorbancia cuando no se tiene presencia de hidrocortisona.

a) Ecuación para describir el comportamiento del método para muestreo en aire, empleando los datos reportados en las concentraciones a las cuales el método es exacto (5 y 20 mcg/ml).

$$\sum x = 105$$
$$\sum x^2 = 1725$$

$$\sum y = 5.760$$
$$\sum y^2 = 5.300$$
$$\sum xy = 95.595$$

ORDENADA AL ORIGEN (A) = -0.02254

PENDIENTE (B) = 0.05678

Y = A + BX

Y = -0.02254 + 0.05678(X) cuando X = 0

Y = -0.0225

Para determinar el límite superior e inferior se utilizo la siguiente fórmula.

$$Y_{ci} \pm t_{1-\alpha/2} S_{y/x} \sqrt{1 + 1/n + (X_p - \bar{X})^2 / \sum (X_i - \bar{X})^2}$$

Y_{ci} 0.0318151 cuando x=0

Límite superior: 0.0096

Límite inferior: -0.0539 No se considera porque no hay valores negativos de absorbancia

Por lo tanto en el caso de muestreo en aire se establece:

Si la absorbancia de la muestra (Y) es mayor de 0.016 se detecta hidrocortisona en el área de muestreo.

b) Ecuación para describir el comportamiento del método en superficie, empleando los resultados obtenidos a las concentraciones a las que el método es exacto (2 y 20 mcg/ml).

$$\sum x = 174$$
$$\sum x^2 = 3228$$

$$\sum y = 10.849$$
$$\sum y^2 = 12.867$$
$$\sum xy = 203.750$$

$$\text{ORDENADA AL ORIGEN (A)} = -0.02380$$

$$\text{PENDIENTE (B)} = 0.0644$$

$$Y = -0.0238 + (0.0644)(X) \quad \text{cuando } X=0$$

$$Y = -0.0238$$

$$Y \pm 0.03997 \quad \text{cuando } X=0$$

Límite superior: 0.0161

Límite inferior: -0.0632 No se considera

Por lo tanto para el muestreo en superficie se establece el criterio siguiente:

Si la absorbancia de la muestra (Y) excede el valor de 0.0082 se detecta hidrocortisona en el área de muestreo.

Finalmente y tomando en cuenta todas las consideraciones de los estudios realizados se enuncia el método general para la toma de muestras en aire y en superficie.

4. Método general para la toma de muestras.

a) Muestreo en aire.

En la parte posterior del cartucho colocar con unas pinzas de acero inoxidable, dos papeles filtro Whatman 42 de 2.5 cm de diámetro y ensamblar las dos partes del cartucho. Colocar este en un vaso de precipitado de 100 ml y taparlo con papel aluminio.

Colocar el muestreador en el punto indicado, según el área de estudio, programar el cronómetro a 20 min y ajustar el flujo a 10 LPM. Activar el cronómetro.

Una vez concluido el muestreo retirar el cartucho con unas pinzas de acero inoxidable, colocarlo en un vaso de precipitado de 100 ml y taparlo. Proseguir con el análisis de las muestras de la siguiente manera: utilizando una probeta de 50 ml, medir 30 ml de etanol y lavar con una porción de este las paredes del cartucho utilizado en el muestreo, tomándolo con las pinzas. Colocar el etanol de los lavados en el mismo vaso de precipitado.

Desarmar el cartucho, quitar el filtro con las pinzas y colocarlo en un matraz erlenmeyer de 125 ml lavar el interior del cartucho con el etanol sobrante vertiendo los lavados en el mismo vaso de precipitado, transferir el volumen de este en el matraz erlenmeyer lavando el vaso con etanol. El volumen total de etanol utilizado para los lavados debe ser aproximadamente de 30 ml.

Agitar el contenido del matraz durante 20 min empleando un agitador magnético. Por medio de una varilla de vidrio, transferir el contenido del matraz a un matraz volumétrico de 50 ml efectuando lavados al matraz y al papel filtro, aforar con etanol, filtrar utilizando Whatman 42 desechar los primeros mililitros y tomar del filtrado posterior una alícuota de 5 ml. Colocar en un tubo de ensayo y taparlo. El mismo tratamiento se efectúa para cada una de las muestra que se hayan tomado en el área. Preparar un blanco de reactivo colocando 5 ml de etanol en un tubo de ensayo. Proceder a la reacción de color.

b) Muestreo en superficie.

Efectuar el tratamiento previo a las esponjas de los muestreadores colocando 10 esponjas en un matraz erlenmeyer de 500 ml con 200 ml de etanol absoluto y con agitación durante 20 min. Eliminar por decantación el etanol dejando las esponjas libres de disolvente.

Sumergir cada una de las esponjas (conforme se vayan necesitando en el muestreo a realizar) en un vaso de precipitado conteniendo 20 ml de etanol absoluto, sacar la esponja y oprimirla con pinzas de acero inoxidable, para eliminar el exceso de disolvente y utilizarla inmediatamente para el muestreo. Colocar con las pinzas la esponja en la base del muestreador uniendo las dos partes del contactel. Muestrear colocando la plantilla de plástico limpia sobre la superficie a analizar y pasar el muestreador sobre el área señalada por la plantilla. Retirar con las pinzas la esponja del muestreador y colocarla en un matraz erlenmeyer de 125 ml conteniendo una barra de agitación.

Adicionar 30 ml de etanol absoluto al matraz erlenmeyer y agitar durante 20 min con un agitador magnético. Transferir la solución del matraz erlenmeyer a un matraz volumétrico de 50 ml, enjuagando el matraz y presionando la esponja con un agitador de vidrio, llevar al volumen con etanol absoluto. Filtrar la solución por gravedad con papel whatman 42, desechar los primeros ml, tomar del filtrado posterior 5 ml de la solución y colocarlos en un tubo de ensaye. Tapar el tubo de ensaye.

Preparar paralelamente y por triplicado el blanco de la esponja colocando una esponja en un matraz erlenmeyer de 125 ml y aplicarle el mismo tratamiento que a las muestras, así mismo se prepara un blanco de reactivos. Cubrir cada uno de los tubos con las muestras a analizar con papel aluminio para protegerlos de la luz.

Proceder a la reacción de color.

2. Calificación.

a. Calificación de procedimientos.

Emitir el protocolo de calificación de procedimientos con la información siguiente.

1) Descripción: indicar el módulo al que pertenecen los procedimientos a calificar y los objetivos del estudio.

2) Información: describir de manera breve los antecedentes del estudio.

3) Calificación.

a) Calificación previa: indicar los aspectos de calificación previa que afecten la funcionalidad de los procedimientos en estudio.

b) Calificación final: indicar los procedimientos a calificar, señalar las actividades a realizar y los parámetros de control para llevar a cabo la evaluación de los mismos.

Al dar por terminadas las actividades del protocolo, se emite el reporte de estudios de calificación de procedimientos registrando la siguiente información.

a) Calificación previa: indicar los aspectos que se calificarán previamente dando la descripción y la referencia.

b) Calificación final: proporcionar los resultados obtenidos en la calificación de los procedimientos, señalando las operaciones, condiciones, sitio de muestreo, número de prueba y el método analítico empleado.

Realizar el análisis de resultados, conclusiones y las sugerencias pertinentes a los procedimientos calificados.

b. Calificación de instalaciones.

Emitir el protocolo de calificación de instalaciones en base a la información de los procedimientos, módulo o sistema a calificar registrando la siguiente información.

Señalar los objetivos de la calificación, describir las instalaciones dando las dimensiones, diseño y construcción,

iluminación y ventilación, limpieza, servicios y mantenimiento; proceder a la evaluación de las instalaciones en base a los Buenos Procedimientos de Manufactura describiendo la unidad a evaluar y señalando los requerimientos establecidos.

Emitir el reporte de estudios de calificación de instalaciones señalando la instalación en estudio, las conclusiones y las sugerencias pertinentes a las instalaciones calificadas.

c. Calificación del personal.

Emitir el protocolo de calificación del personal en base a la información del procedimiento, sistema o módulo a calificar registrando la siguiente información.

Indicar los objetivos del estudio, la clasificación nominal del personal, las funciones, descripción del uniforme y equipo de seguridad, los canales de comunicación y la descripción del entrenamiento.

Describir las fallas que pudieran darse a causa del personal, las posibles acciones preventivas y/o correctivas para disminuir o eliminar el riesgo.

Señalar los aspectos teóricos y prácticos a evaluar en el personal y el listado de preguntas para su evaluación.

Emitir el reporte de esta evaluación indicando el nombre del personal, los años de experiencia en el módulo, el cuestionario con las respuestas correspondientes, la evaluación del cuestionario y las conclusiones de la evaluación.

d. Calificación de documentos.

Emitir el protocolo de calificación de documentos en base a la información del procedimiento, módulo o sistema registrando la siguiente información:

El documento y los objetivos de la calificación del mismo, el procedimiento a que da servicio, el propósito y el responsable de éste.

Efectuar un diagrama del documento e indicar el contenido del mismo, señalar el contenido crítico del documento, las fallas que pudieran darse a causa de su contenido, el análisis de riesgo que se considere importante para las propiedades de funcionalidad del producto y las posibles acciones preventivas y/o correctivas para disminuir o eliminar el riesgo.

Proporcionar el cuestionario para la evaluación del documento indicando el que personal realizará dicha evaluación.

Realizar el reporte de calificación mediante la evaluación de las respuestas obtenidas y las conclusiones pertinentes a la evaluación (16).

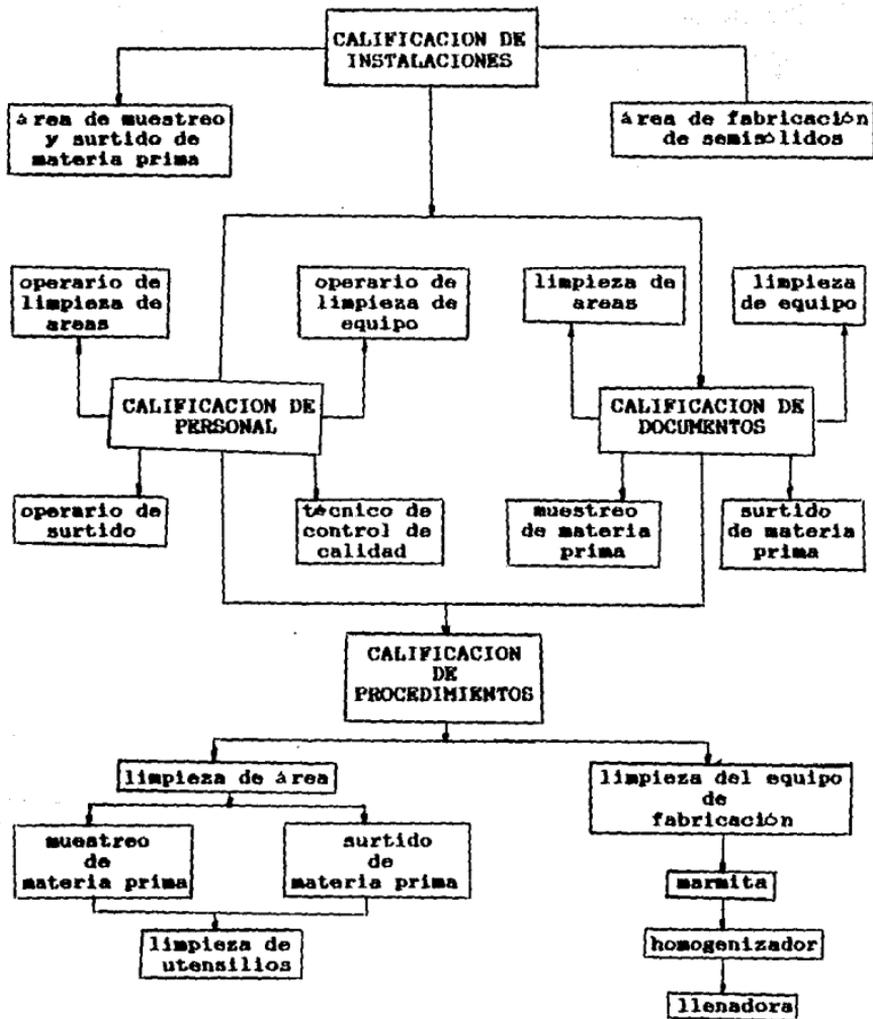


Figura No. 7 Diagrama de flujo para la calificación general.

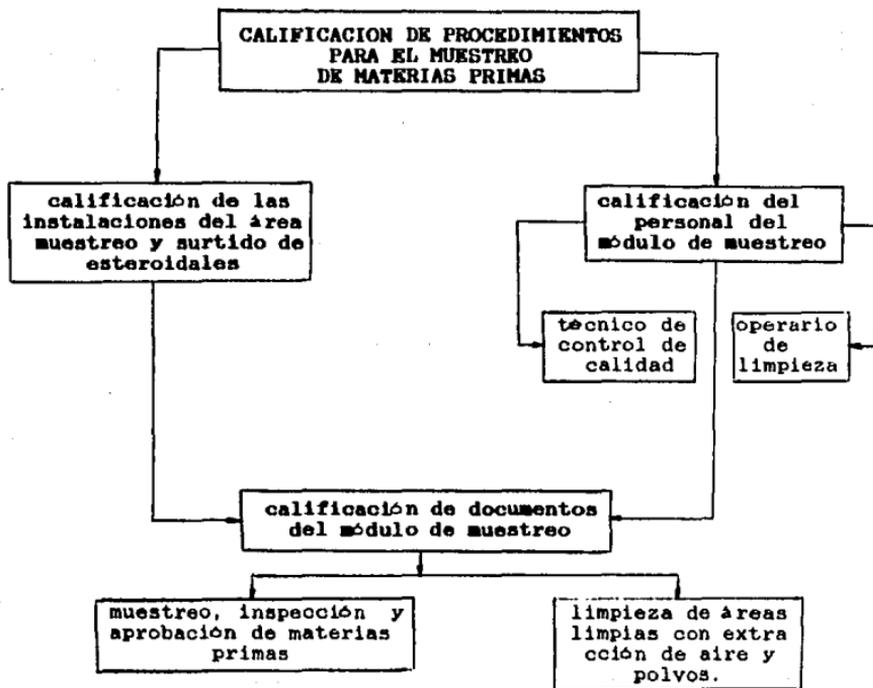


Figura No. 8 Diagrama de flujo para la calificación en el módulo de muestreo de materia prima.

6. Calificación en cada uno de los módulos.

a. Módulo de muestreo.

- 1) Calificación de procedimientos en el área de muestreo. (figura no.8)

VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS. PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS.

1) DESCRIPCION

MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS

MODULO

OBJETIVOS:

- a. Calificar los procedimientos involucrados en el muestreo de materia prima.
 - b. Calificar cada uno de los aspectos que afectan la funcionalidad de los procedimientos involucrados en el muestreo de materias primas.
-

2) INFORMACION

ANTECEDENTES

El muestreo de materia prima es el primer paso dentro del ciclo de fabricación de un medicamento y debe ser realizado con las máximas precauciones para evitar equivocaciones y cualquier clase de contaminación durante esta operación.

Existen varios factores que afectan la funcionalidad del procedimiento de muestreo, por lo tanto se evaluarán las características de las instalaciones, el personal, documentos y procedimientos involucrados en el muestreo de materia prima para verificar que cada uno de estos factores cumplen con el propósito para el cual fueron diseñados.

Antes de proceder a la calificación del procedimiento de muestreo de materia prima se evaluarán las instalaciones del área de muestreo de materia prima, el personal operativo y la documentación para determinar cuales son los parámetros que pueden propiciar contaminación cruzada durante el muestreo de hidrocortisona.

3)CALIFICACION

3.1 Calificación previa

3.1.1 Calificación de instalaciones

Area de pesadas esteroidales

3.1.2 Calificación del personal

Técnico del depto. de control de calidad.
operario de limpieza de área.

3.1.3 Calificación de documentos

Muestreo, inspección y aprobación de materia
prima.

Limpieza y sanitización de utensilios.
empleados en el muestreo de materia prima.

Limpieza de áreas limpias con extracción de
aire y polvos.

3.2 Calificación final

3.2.1 Calificación de procedimientos

descripción

Muestreo de materia prima.

Limpieza de áreas limpias con extracción de
aire y polvos.

3.2.2 Calificación operacional

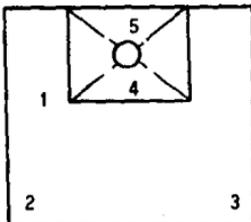
actividad	parámetro de control
1. Limpieza del área de pesadas de esteroidales.	Detección de hidrocortisona en superficie.
2. Muestreo de hidrocortisona.	Detección de hidrocortisona en aire y superficie.
3. Limpieza de utensilios y área	Detección de hidrocortisona en superficie

3.2.3 Especificaciones

determinación	condiciones	criterios
Detección de HCT en superficie.	Tomar muestras del área antes de iniciar el muestreo de HCT, después de concluir el muestreo de HCT y al finalizar la limpieza del área.	La absorbancia final de las muestras analizadas no debe exceder de 0.016
Detección de HCT en aire.	Tomar una muestra desde el inicio hasta el final del muestreo de HCT. y una vez finalizado el muestreo colocar el equipo durante 20 min.	La absorbancia final de las muestras analizadas no debe exceder a 0.009.

3.2.4. Diagrama de muestreo.

esquema:



sitio	descripción
1	Se tomarán las muestras de aire a la altura de la campana de extracción y a una distancia de 10 centímetros del lado lateral de la misma.
2,3,4,5	Las muestras se tomarán en la superficie de la pared a una altura de 1.5 m.

4)OBSERVACIONES

La abreviación HCT se emplea para hidrocortisona.

2) Calificación de instalaciones del área de muestreo.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE INSTALACIONES
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACIONES**

1) DESCRIPCION

AREA DE PESADAS DE ESTEROIDALES

INSTALACION

OBJETIVO:

Calificar las instalaciones del área de muestreo y surtido de esteroidales.

2) INFORMACION

2.1) Servicios

- *Luz eléctrica.
- *Extracción de aire.

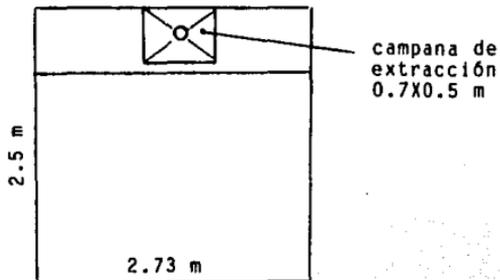
2.2) Limpieza

*Limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvos.

2.3) Mantenimiento

*No existe un programa de mantenimiento para esta área.

2.4) Diagrama



3)EVALUACION

UNIDAD	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
3.1 PISOS	Mosaicos de linoleum	Deben ser de material impermeable, lisos, monolíticos, fáciles de lavar, no deben desprender polvo y carecer de grietas, no atacable por ácidos o álcalis, resistente a los solventes, al paso de patines y soportar grandes pesos.
3.2 PAREDES	La mayor parte de sclera con pintura de aceite de color blanco y verde oscuro.	Deben ser de material impermeable, lisas, no deben desprender polvo y carecer de grietas. Las uniones con el piso y pared-pared deben ser redondeadas.
3.3 TECHOS	Falso plafón con pintura de aceite de color blanco	deben ser de superficie lisa y terminaciones sanitarias. Cielos rasos colgantes cuando se tiene la necesidad de paso de conductos.
3.4 VENTANAS Y PUERTAS	Ventanería de cancelería con pintura de aceite color verde oscuro.	Deben ser lo más lisas posible sin molduras de limpieza difícil, no deben tener contramarcos. La estructura debe tener un ajuste directo con las paredes. Las ventanas deben de ser de cierre absoluto. La pintura de color claro.
3.5 ILUMINACION	Luz artificial por medio de balastras con lámparas de luz blanca.	La intensidad de luz debe ser homogénea en toda la superficie del sector, sin sombras.
3.6 VENTILACION	Inyección de aire del exterior.	El área debe poseer una presión negativa.

3.7 EXTRA
CCION

Se realiza por medio de un recolector de polvos con capacidad de extracción de 500 pies cúbicos. La velocidad de captura promedio encontrada experimentalmente es de 52.7 ft/min.

Se recomienda que la velocidad promedio de captura de 100 ft/min.

4) OBSERVACIONES

Para determinar la velocidad de captura de la campana de extracción se realizaron mediciones durante tres días utilizando un anemómetro air-flow modelo LCA 6000 (17).

3) Calificación del personal operativo del área de muestreo

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PERSONAL.
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PERSONAL**

1) DESCRIPCION

TECNICO DEL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

PERSONAL

OBJETIVOS

Calificar el personal que realiza la toma de muestras de materias primas.

2) INFORMACION

2.1) Módulo/proceso/sistema/procedimiento

Módulo de muestreo de materia prima.

2.2) Funciones

Llevar a cabo la toma de muestras de materia prima para el control químico y microbiológico por el departamento de Control de Calidad.

2.3) Responsabilidades

El técnico de Control de Calidad es el responsable directo de la inspección física y de la toma de muestras.

Comunicar al inspector de Control de Calidad cualquier anomalía que note y que le haga dudar de la integridad de la materia prima.

Llevar una libreta de registro de todas las muestras tomadas diariamente y anotar cualquier observación hecha referente a la materia prima durante el muestreo.

2.4) Entrenamiento

Se le proporciona según los aspectos señalados en los aspectos teóricos y prácticos.

2.5) Uniforme/equipo de seguridad

Uniforme blanco, cofia y guantes.

2.6) Canales de comunicación

Inspector de Control de Calidad

3)ANALISIS DE RIESGO

FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1 Toma equivocada de muestra.	Inadecuada identificación de envases. Falta de capacitación al personal	Contaminación cruzada.	Dar entrenamiento y supervisar al personal.
3.2 Muestra no homogénea.	Procedimiento inadecuado de toma de muestras.	Análisis de una muestra de materia prima no representativa.	Validar el procedimiento de muestreo.
3.3 Inspección inadecuada de las características de la materia prima.	Personal	Aprobación de materia prima con calidad inaceptable.	Capacitación al personal.

4)EVALUACION DE PERSONAL

4.1)Aspectos teóricos

4.1.1) Definición e importancia de las Prácticas Adecuadas de Manufactura.

4.1.2) Definiciones de: medicamento, principio activo, excipiente, materia prima, material a granel, producto terminado, lote, cuarentena, contaminación cruzada y microbiana, envases, procedimiento de operación.

4.1.3) Procedimientos para recepción e identificación de materias primas y productos semielaborados.

4.1.4) Hábitos de higiene y seguridad.

4.1.5) Importancia de la limpieza del equipo utilizado en el muestreo.

4.1.6) Manipulaciones para evitar cualquier riesgo de contaminación.

4.1.6) Toma de muestras

4.2)Aspectos prácticos

4.2.1) Importancia del uso de cofia, guantes y cubreboca.

4.2.2) Uso de tarjetas de identificación

4.2.3) Estado físico de los contenedores.

5) CUESTIONARIO

1. Que son las Prácticas Adecuadas de Manufactura.
2. A que se refiere la contaminación cruzada y como puede prevenirse.
3. Que es un procedimiento estándar de operación.
4. Cuales son las características del uniforme y equipo de seguridad que emplea en su trabajo.
5. Cual es el objetivo de emplear tarjetas de identificación.
6. Que importancia tiene verificar el estado físico de los contenedores de materia prima.
7. Mencione algunos de los defectos que se evalúan en los envases de materia prima.
8. Cual es el objetivo de usar cofia, cubrebocas y guantes durante el muestreo de materia prima.
9. Mencione cuales son los puntos más importantes o indispensables que debe contener una tarjeta de identificación de materia prima.
10. Porque considera que la muestra de materia prima tomada para los análisis debe realizarse en diferentes puntos del envase.
11. Que diferencia existe entre el material y utensilios empleados para la toma de muestras utilizada para el control químico y para la de control microbiológico.
12. En el caso de que a una materia prima se le realice control químico y microbiológico, para que prueba muestriaría primero y porque.
13. Considera que debe utilizarse la misma espátula en el muestreo de cufetes diferentes, aun cuando sea el mismo lote de materia prima. Justifique su respuesta.

6) OBSERVACIONES

3) Calificación del personal operativo de área de muestreo.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PERSONAL
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PERSONAL**

1) DESCRIPCION

PERSONAL OPERARIO DE LIMPIEZA DE AREAS

PERSONAL

OBJETIVOS

Calificar al personal operario de limpieza del área de muestreo de esteroidales.

2) INFORMACION

2.1) Módulo/proceso/sistema/procedimiento

Procedimientos de limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvo.

2.2) Funciones

Llevar a cabo la limpieza de las áreas asignadas siguiendo los procedimientos correspondientes.

2.3) Responsabilidades

Realizar las actividades señaladas según el programa señalado.

2.4) Entrenamiento

Se realiza según los aspectos teóricos y prácticos señalados en la evaluación del personal.

2.5) Uniforme/equipo de seguridad

Uniforme blanco, cofia y guantes.

2.6) Canales de comunicación

Jefe del departamento correspondiente.

3)ANALISIS DE RIESGO

FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1 Limpieza incorrecta del área y sistema de extracción	Procedimiento inadecuado de limpieza.	Contaminación cruzada.	Validar el procedimiento de limpieza.
	Utilización inadecuada de los materiales de limpieza.	Mal funcionamiento del sistema de extracción.	Vigilar que el personal cumpla con los PAM's.
	Falta de entrenamiento al personal operativo.		Proporcionar entrenamiento al personal.

4)EVALUACION DE PERSONAL

4.1)Aspectos teóricos

- 4.1.1) Definición e importancia de las Prácticas Adecuadas de Manufactura.
- 4.1.2) Descripción del puesto de operario de limpieza.
- 4.1.3) Características que debe observar el operario.
- 4.1.4) Importancia del orden y limpieza de las áreas y utensilios de trabajo.
- 4.1.5) Importancia de la identificación de los materiales empleados en la limpieza.
- 4.1.6) Importancia del retiro de los desechos de la planta productiva.
- 4.1.7) Conceptos de: medicamento, fabricación, materia prima, lote, no. de lote, cuarentena, calidad, producto semielaborado y terminado, contaminación cruzada, naturaleza de los productos que se realizan en el laboratorio.
- 4.1.8) Diferencia entre limpieza y sanitización; detergente y sanitizante.
- 4.1.9) Reporte de actividades de manera escrita.

4.2)Aspectos prácticos

- 4.2.1) Importancia de llevar a cabo la limpieza de las diferentes áreas y sistemas.
- 4.2.2) Importancia de utilizar los materiales de limpieza descritos en los procedimientos.
- 4.2.3) Importancia de portar el uniforme y equipo de seguridad.
- 4.2.3) Importancia de registrar la ejecución de la limpieza en la bitácora correspondiente.

5) CUESTIONARIO

1. Que son las Prácticas de Adecuadas de Manufactura.
2. Cuales son las características del uniforme y equipo de seguridad empleados en su trabajo.
3. Que es calidad de un medicamento.
4. Considera que su trabajo es importante para obtener un medicamento de calidad aceptable. Justifique su respuesta.
5. Que importancia tiene el utilizar el uniforme y equipo de seguridad al realizar su trabajo.
6. Que función tiene un detergente en el procedimiento de limpieza.
7. Para que se utiliza un sanitizante.
8. Que diferencia existe entre limpieza y sanitización.
9. Mencione algunos de los problemas que puedan presentarse por una limpieza inadecuada en las áreas.
10. Cual es la importancia de registrar la limpieza del área en la bitácora correspondiente.
11. Cuales son sus implementos de trabajo más comunes.
12. Que implementación considera que se debe llevar a cabo para mejorar el procedimiento de limpieza.

6) OBSERVACIONES

4) Calificación de documentos que describen las operaciones requeridas para el muestreo de materia prima.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1) DESCRIPCION

MUESTREO INSPECCION Y APROBACION DE MATERIAS PRIMAS

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el muestreo, inspección y aprobación de materias primas.

2) FUNCIONES

2.1) Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de muestreo de materias primas

2.2) Propósito

Establecer la política a seguir para que todas las materias primas que se reciben en la planta sean inspeccionadas y muestreadas siguiendo el plan establecido.

2.3) Responsable

Gerente de Control de Calidad.

3) ESTRUCTURA

3.1) Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido critico

- a. Identificación
- b. Propósito
- c. Normas
- d. Responsabilidades
- e. Procedimiento

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1.La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2.Son claras las fechas de emisión y revisión del documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3.Es claro el propósito del documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4.Las normas establecidas para la inspección y muestreo son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5.Las responsabilidades asignadas son claras y específicas.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones del procedimiento de inspección, muestreo y aprobación de materia prima son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

7. Los anexos del documento son suficientes para el procedimiento descrito.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

8. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Jefe de inspectores del departamento de control de calidad.
- b. Inspector del departamento de control de calidad.
- c. Supervisor del departamento de validación.
- d. Operario de muestreo de materia prima.

6) OBSERVACIONES

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1)DESCRIPCION

Limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvos

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el procedimiento de limpieza de las áreas limpias con extracción de aire y polvos.

2)FUNCIONES

2.1)Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de surtido de materias primas.

2.2)Propósito

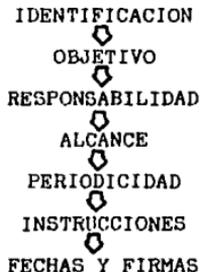
Tener las áreas en condiciones adecuadas de limpieza en sus partes altas para su uso en labores de producción.

2.3)Responsable

Gerente de Producción

3)ESTRUCTURA

3.1)Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido crítico

- a. Identificación
- b. Responsabilidad
- c. Alcance
- d. Periodicidad
- e. Material a utilizar
- f. Instrucciones
- g. Fechas

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1. La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2. El objetivo del documento es claro y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3. Es clara y específica la responsabilidad asignada.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4. La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo la limpieza de las áreas esta claramente establecida.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5. Los materiales a utilizar para la limpieza son claros y específicos.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones descritas para la limpieza son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

7. El alcance establecido es específico.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

8. Son claras las fechas de emisión y revisión del documento.

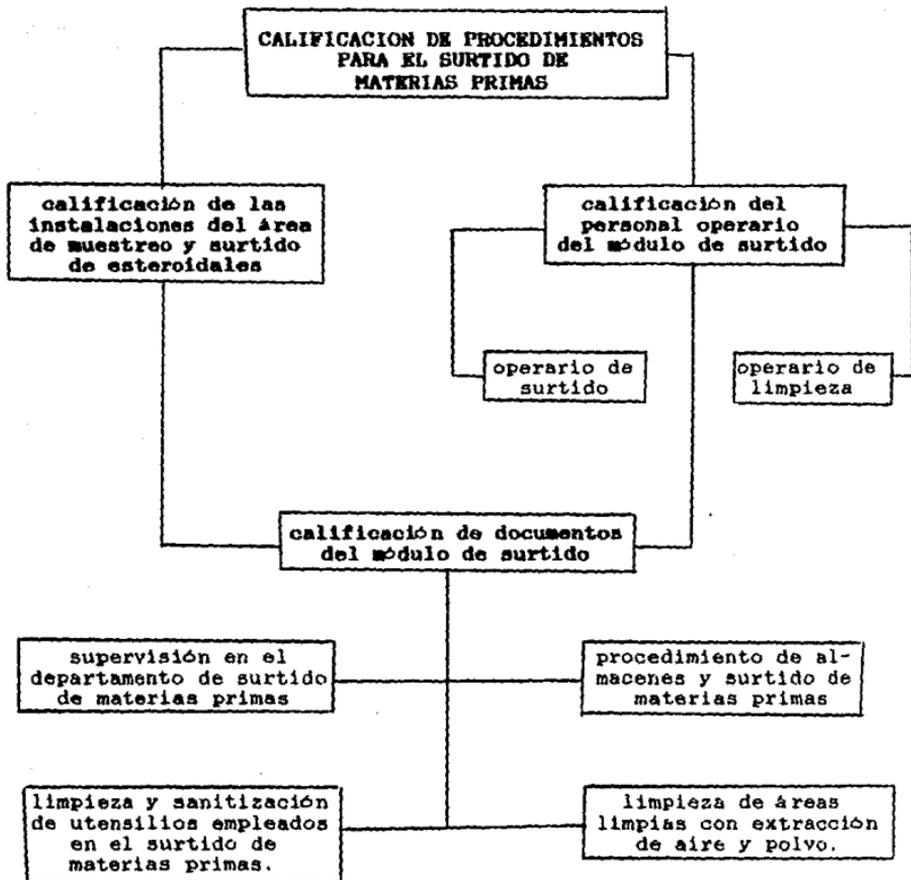
SI__ NO__ COMENTARIOS_____

9. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Operario de limpieza
- b. Jefe de almacenes
- c. Supervisor del departamento de validación.

6) OBSERVACIONES



Las instalaciones del área de surtido, operario de limpieza de áreas y el documento de limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvos son las mismas que las citadas en el módulo de muestreo.

Figura No. 9 Diagrama de flujo para la calificación en el módulo de surtido de materia prima.

b. Módulo de surtido de materia prima.

1) Calificación de procedimientos para el surtido de materia prima (figura No.9)

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS.
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS.**

1) DESCRIPCION

SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS.

MODULO

OBJETIVOS:

a. Calificar los procedimientos involucrados en el surtido de materia prima.

b. Calificar cada uno de los aspectos que afectan la funcionalidad de los procedimientos involucrados en el surtido de materias primas.

2) INFORMACION

ANTECEDENTES

El surtido de materias primas es el estado en donde se manejan inicialmente las fórmulas de fabricación. Para llevar a cabo esta operación se requiere de un área que debe cumplir requisitos estrictos en relación con las normas a seguir en cuanto a control de calidad, a sus instalaciones y diseño, además se debe contar en esta área con el personal capacitado para llevar a cabo las operaciones de pesadas de forma tal que se asegure la integridad de las materias primas surtidas.

Son varios los factores que afectan la funcionalidad del procedimiento de surtido, por lo tanto se evaluarán las características de las instalaciones, personal, documentos y procedimientos involucrados en el surtido de materia prima para verificar que cada uno de estos factores cumplen con el propósito para el cual fueron diseñados.

Antes de proceder a la calificación del procedimiento de surtido de materia prima se evaluarán las instalaciones del área surtido de materia prima, el personal operativo y documentación para asegurar que cada uno de estos factores se tienen bajo control y determinar cual de estos parámetros pueden propiciar que se produzca contaminación cruzada durante el surtido de hidrocortisona para la elaboración de una crema.

3) CALIFICACION

3.1 CALIFICACION PREVIA

3.1.1. Calificación de instalaciones

descripción

Area de pesadas de esteroidales.

3.1.2 Calificación del personal

descripción

operario de surtido.
operario de limpieza de área.

3.1.3 Calificación de documentos

descripción

Procedimiento estándar de surtido de materia prima.
Limpieza y sanitización de utensilios empleados en el surtido de materia prima.
Limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvos.

3.2 CALIFICACION FINAL

3.2.1 Calificación de procedimientos

descripción

Procedimiento estándar de surtido de materia prima.
Limpieza y sanitización de utensilios empleados en el surtido de materia prima.
Limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvos.

3.2.2. Calificación operacional

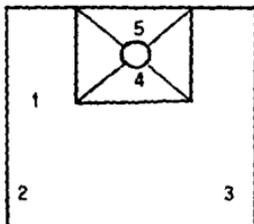
actividad	parámetro de control
1. Limpieza del área de pesadas de esteroidales.	Detección de HCT en superficie .
2. Surtido de HCT	Detección de HCT en aire y superficie.
3. Limpieza de utensilios.	Detección de HCT en superficie.
4. Limpieza de área	Detección de HCT en superficie.

3.2.3 Especificaciones

determinación	condiciones	criterios
Detección de HCT en superficie.	Tomar muestras del área antes de iniciar el surtido de HCT, después de finalizar el surtido, al finalizar la limpieza del área y utensilios.	La absorbancia final de las muestras analizadas no debe exceder a 0.016
Detección de HCT en aire.	Tomar una muestra desde el inicio hasta el final del surtido de HCT. Tomar una muestra una vez que finalizo el surtido.	La absorbancia final de las muestras analizadas no debe exceder a 0.009

3.2.4. Diagrama de muestreo.

esquema:



sitio	descripción
1	Se tomarán muestras de aire a la altura de la campana de extracción y a una distancia de 10 cm del lado lateral de misma.
2,3,4,5.	Las muestras se tomarán en la superficie del área a una altura de 1,5 m

4) OBSERVACIONES

La abreviación hct se emplea para hidrocortisona.

3)Calificación del personal operativo del área de surtido.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PERSONAL
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PERSONAL**

1)DESCRIPCION

PERSONAL OPERARIO DEL DEPARTAMENTO DE SURTIDO

PERSONAL

OBJETIVOS

Calificar al personal operario del departamento de surtido de materias primas.

2)INFORMACION

2.1)Módulo/proceso/sistema/procedimiento

Módulo de surtido de materias primas.

2.2)Funciones

Llevar a cabo el surtido de materias primas siguiendo los procedimientos descritos para este fin.

Realizar la limpieza de el área y utensilios de surtido de materias primas.

2.3)Responsabilidades

Realizar las actividades señaladas según el programa de surtido.

2.4)Entrenamiento

Se le proporciona el entrenamiento al personal según los puntos señalados en los aspectos teóricos y prácticos.

2.5)Uniforme/equipo de seguridad

Uniforme blanco, guantes, cofia , mascarilla contra polvos, mascarilla contra gases, goggles.

2.6)Canales de comunicación

Jefe del departamento correspondiente.

3)ANALISIS DE RIESGO

FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1 Materias primas contaminadas.	equipo y utensilios sucios.	Fabricación de un producto de baja calidad debido a la utilización de materias primas contaminadas.	Validación del procedimiento de limpieza.
	procedimiento inadecuado de surtido.		Validación del procedimiento de surtido.
	sistema de extracción deficiente.		Calificación de instalaciones.
	Personal operario.		Capacitación del personal.

4)EVALUACION DE PERSONAL

4.1)Aspectos teóricos

4.1.1) Introducción: definición de las Prácticas Adecuadas de Manufactura e importancia, personal involucrado, aplicación a nivel obrero, cuidado personal, procedimiento estándar de operación.

4.1.2) Descripción de puesto.

4.1.3) Características que debe observar el operario.

4.1.4) Importancia del orden y limpieza de las áreas y utensilios de trabajo.

4.1.5) Importancia del orden y limpieza del equipo de trabajo.

4.1.6) Generalidades: medicamentos, fabricación, materia prima, lote, no. de lote, cuarentena, concepto de calidad, producto semielaborado, producto terminado, contaminación cruzada.

4.1.7) Importancia de la identificación de los materiales y de su almacenaje.

4.1.8) Procedimientos estándar de operación para las operaciones de recepción, identificación, almacenamiento y surtido.

4.1.9) Importancia de tener un orden adecuado en el almacén.

4.2) Aspectos prácticos

- 4.2.1) Importancia de la limpieza de los envases de materia prima antes de realizar el surtido.
- 4.2.2) Importancia de la utilización de las tarjetas de identificación.
- 4.2.3) Importancia de efectuar la limpieza del área, equipo y utensilios en el surtido de materias primas.
- 4.2.3) Importancia de utilizar detergentes y sanitizantes.

5) CUESTIONARIO

- 1. Que son las Prácticas Adecuadas de Manufactura.
- 2. A que se refiere la contaminación cruzada y como puede prevenirse.
- 3. Describa las características que debe presentar su uniforme y equipo de seguridad empleados en su trabajo.
- 4. Que es un procedimiento estándar de operación.
- 5. Cuando una materia prima se encuentra en cuarentena.
- 6. Que importancia tiene el utilizar el uniforme y equipo de seguridad al realizar su trabajo.
- 7. Porque es importante verificar que los servicios del área se encuentren funcionando adecuadamente.
- 8. Cual es el objetivo de sanitizar los utensilios empleados en el surtido.
- 9. Porque se requiere que durante el surtido de una orden de fabricación se encuentre en el área una sola materia prima.
- 10. Considera que es necesaria la limpieza del área, equipo y utensilios en cada surtido de materia prima. Justifique su respuesta.
- 11. A que se debe que antes de abrir el cuñete se limpie primeramente el contenedor en su parte exterior, describa como lo realiza.
- 12. Porque debe realizarse el surtido de materias primas unicamente con aquellas que tengan la etiqueta de aprobada.

6) OBSERVACIONES

4) Calificación de documentos que describen las operaciones requeridas para el surtido de materias primas.

**VALIDACION DEL CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1) DESCRIPCION

SUPERVISION EN EL DEPARTAMENTO DE PESADAS Y SURTIDO DE MATERIAS PRIMAS

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe la supervisión en el departamento de pesadas y surtido de materias primas.

2) FUNCIONES.

2.1) Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de surtido de materias primas.

2.2) Propósito

Proporcionar un instructivo al inspector de control de calidad, encargado de la supervisión de las pesadas y surtido de materias primas.

2.3) Responsable

Gerente de Control de Calidad

3) ESTRUCTURA

3.1) Diagrama

IDENTIFICACION



PROPOSITO



POLITICA

4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido crítico

- a. Identificación
- b. Propósito
- c. Política
- d. Procedimiento

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1.La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2.Son claras las fechas descritas en el documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3.Es claro el propósito del documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4.La política establecida para la supervisión es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5.Las instrucciones para el procedimiento de supervisión son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Jefe de inspectores del departamento de control de calidad.
- b. Inspector de surtido.
- c. Supervisor del departamento de validación.
- d. Jefe de almacenes.

6) OBSERVACIONES

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1) DESCRIPCION

Procedimiento estándar de operación de almacenes y surtido de materias primas

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el procedimiento de surtido de materias primas.

2) FUNCIONES

2.1) Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de surtido de materias primas.

2.2) Propósito

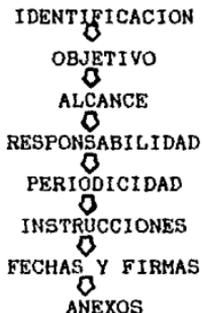
Describir la forma en la cual se deberá efectuar el surtido de materias primas requeridas por las ordenes de fabricación destinadas a las áreas de producción.

2.3) Responsable

Gerente de Producción.

3) ESTRUCTURA

3.1) Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido critico

- a. Identificación
- b. Alcance
- c. Responsabilidad
- d. Periodicidad
- e. Instrucciones
- f. Anexos

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1. La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2. El objetivo del documento es claro y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3. El alcance establecido es específico.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4. La responsabilidad asignada es clara y específica.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5. La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo el procedimiento esta claramente establecida.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones descritas son claras y entendibles.

SI__

NO__

COMENTARIOS_____

7. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Operario del departamento de surtido.
- b. Inspector del departamento de surtido.
- c. Supervisor del departamento de validación.
- d. Jefe de almacenes.

6) OBSERVACIONES

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1)DESCRIPCION

Limpieza y sanitización de utensilios empleados en el surtido de materias primas

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el procedimiento de limpieza y sanitización de utensilios empleados en el surtido de materias primas.

2)FUNCIONES

2.1)Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de surtido de materias primas.

2.2)Propósito

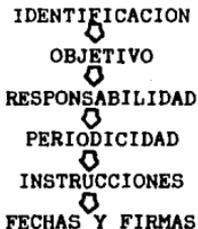
Mantener los utensilios limpios que estan en contacto directo con las materias primas durante el surtido.

2.3)Responsable

Jefe de Almacenes.

3)ESTRUCTURA

3.1)Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido crítico

- a. Identificación
- b. Objetivo
- c. Responsabilidad
- d. Periodicidad
- e. Instrucciones

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1. La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2. El objetivo del documento es claro y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3. Es clara y específica la responsabilidad asignada.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4. La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo la limpieza y sanitización esta claramente establecida.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5. Los materiales a utilizar para la limpieza y sanitización son claros y específicos.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones descritas para la limpieza y sanitización son claras y entendibles.

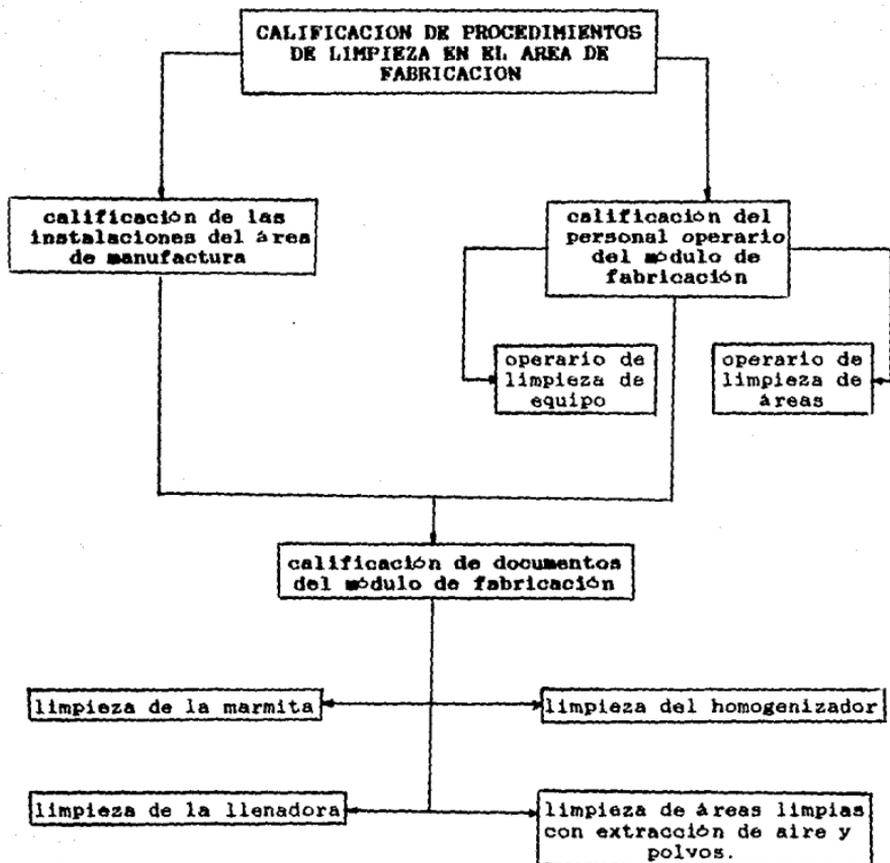
SI__ NO__ COMENTARIOS_____

7. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Operario del departamento de surtido.
- b. Inspector del departamento de surtido.
- c. Supervisor del departamento de validación.

6) OBSERVACIONES



El operario de limpieza de áreas y el documento de limpieza de áreas limpias con extracción de aire y polvos son los mismos que los señalados en el módulo de muestreo.

Figura No. 10 Diagrama de flujo para la calificación en el módulo de fabricación.

c. Módulo de fabricación.

- 1) Calificación de procedimientos en el área de manufactura (figura no.10)

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS.
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PROCEDIMIENTOS.**

1) DESCRIPCION

MODULO DE FABRICACION

MODULO

OBJETIVOS:

- a. Calificar los procedimientos involucrados en el área de manufactura de hidrocortisona en crema.
- b. Calificar cada uno de los aspectos que afectan la funcionalidad de los procedimientos involucrados en el área de manufactura.

2) INFORMACION

ANTECEDENTES

Para llevar a cabo la fabricación de un medicamento se debe de cumplir con las normas establecidas por los PAM's de tal manera que se garantice la idoneidad del medicamento elaborado, es decir, que el medicamento cumpla con los estándares de pureza y potencia requeridos. En los laboratorios farmacéuticos deben estar perfectamente definidas las áreas de fabricación mereciendo especial atención las áreas destinadas a la elaboración de medicamentos estériles, antibióticos y hormonas.

En el presente estudio se evaluarán cada uno de los factores que puedan propiciar de manera directa o indirecta contaminación cruzada en el área de manufactura de semisólidos debido a que no se cuenta con áreas separadas para la fabricación de productos hormonales y no hormonales.

3) CALIFICACION

3.1 CALIFICACION PREVIA

3.1.1. Calificación de instalaciones

descripción

Area de manufactura de semisólidos.

3.1.2 Calificación del personal

descripción

operario de limpieza del departamento de semisólidos.

3.1.3 Calificación de documentos

descripción

Limpieza y sanitización de la marmita de 150 litros.

Limpieza y sanitización del homogenizador

Limpieza y sanitización de la llenadora

3.2 CALIFICACION FINAL

3.2.1 Calificación de procedimientos

descripción

Limpieza de la marmita de 150 litros

Limpieza del homogenizador

Limpieza de la llenadora

3.2.2. Calificación operacional

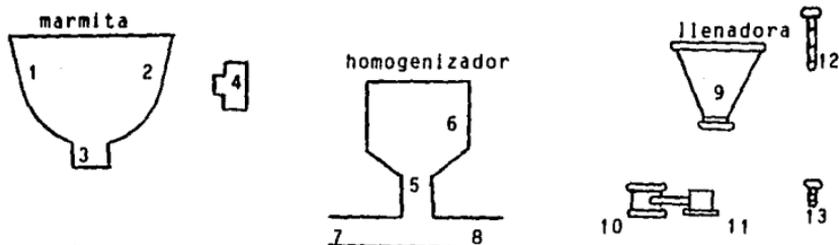
actividad	parámetro de evaluación.
1. Limpieza de la marmita.	Detección de HCT en superficie.
2. Limpieza del homogenizador.	Detección de HCT en superficie.
3. Limpieza de la llenadora Kalix.	Detección de HCT en superficie.

3.2.3 Especificaciones

determinación	condiciones	criterios
Detección de HCT en superficie.	Tomar muestras después de realizar la limpieza del equipo una vez que se colocó en el hidrocortisona en crema al 2.5 %	La absorbancia final de las muestras analizadas no debe exceder a 0.016

3.2.4. Diagrama de muestreo.

esquema:



sitio	descripción
1,2,3 y 4	Puntos a muestrear en la marmita de 150 litros.
5,6,7 y 8	Sitios a muestrear del homogenizador
9,10,11,12 y 13	Puntos a muestrear de la llenadora

4)OBSERVACIONES

La abreviación HCT se emplea para hidrocortisona.

2)Calificación de instalaciones del área de manufactura de semisólidos.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE INSTALACIONES
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE INSTALACIONES**

1)DESCRIPCION

AREA DE MANUFACTURA DE SEMISOLIDOS.

INSTALACION

OBJETIVO:

Calificar las instalaciones del área de Manufactura de semisólidos.

2)INFORMACION

2.1)Servicios

- *Vapor
 - *Luz eléctrica.
 - *Inyección y Extracción de aire.
 - *Agua potable y deionizada.
-

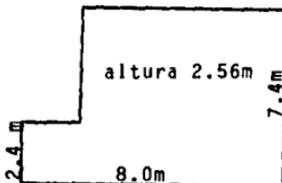
2.2)Limpieza

*Limpieza de areas limpias con extracción de aire y polvos.

2.3)Mantenimiento

*No existe un programa de mantenimiento para esta área.

2.4)Diagrama



3)EVALUACION

UNIDAD	DESCRIPCION	REQUERIMIENTOS
3.1 PISOS	Concreto con divisiones en el área de fabricación, en la de llenado el piso es de mosaico de marmol.	Deben ser de material impermeable, lisos, monoliticos, faciles de lavar, no deben desprender polvo y carecer de grietas, no atacable por Ácidos o Alcalis, resistente a los solventes, al paso de patines y soportar grandes pesos.
3.2 PAREDES	De concreto, cubiertas con pintura vinilica blanca.	Deben ser de material impermeable, lisas, no deben desprender polvo y carecer de grietas. Las uniones con el piso y pared-pared deben ser redondeadas.
3.3 TECHOS	Falso plafón con pintura de aceite de color blanco.	deben ser de superficie lisa y terminaciones sanitarias. Cielos rasos colgantes cuando se tiene la necesidad de paso de conductos.
3.4 VENTANAS Y PUERTAS	Ventaneria de canceleria con pintura vinilica blanca.	Deben ser lo más lisas posible sin molduras de limpieza difícil, no deben tener contramarcos. La estructura debe tener un ajuste directo con las paredes. Las ventanas deben de ser de cierre absoluto. La pintura de color claro.
3.5 ILUMINACION	Luz artificial por medio de balastras con lámparas de luz blanca.	La intensidad de luz debe ser homogénea en toda la superficie del sector, sin sombras.
3.6 VENTILACION	Se lleva a cabo a través de dos rejillas inyectandose un total de 199515 pies cúbicos/hr que propician 23 CH.	Se requiere que haya de 15 a 20 CH.

3.7 EXTRAC
CION.

Se realiza por medio de 3 campanas de extracción dando un total de 3917 pies cúbicos por minuto.

Se recomienda que se extraiga un 70% del aire inyectado.

4) OBSERVACIONES

El volumen de inyección y extracción se determinó experimentalmente empleando un anemometro AIRFLOW, modelo LCA 6000 realizando las mediciones durante tres días.

CH, abreviatura empleada para indicar los cambios de aire por hora.

- 3) Calificación del personal operativo del área de manufactura.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE PERSONAL
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE PERSONAL**

DESCRIPCION

PERSONAL OPERARIO DEL DEPARTAMENTO DE MANUFACTURA

PERSONAL

OBJETIVOS

Calificar al personal operario del departamento de manufactura de semisólidos.

2) INFORMACION

2.1) Módulo/proceso/sistema/procedimiento

Subárea de fabricación de semisólidos.

2.2) Funciones

Llevar a cabo la limpieza y sanitización del equipo y utensilios del departamento de semisólidos.

2.3) Responsabilidades

Realizar las actividades señaladas según el programa de limpieza y sanitización.

2.4) Entrenamiento

Se le proporciona al personal según los puntos señalados en los aspectos teóricos y prácticos.

2.5) Uniforme/equipo de seguridad

Uniforme blanco, guantes, cofia, mascarilla contra polvos.

2.6) Canales de comunicación

Jefe del departamento de semisólidos.

3)ANALISIS DE RIESGO

FALLAS	CAUSAS	ANALISIS DE RIESGO	ACCIONES
3.1 Utiliza- ción del equipo sucio.	inadecuada identifica- ción del e- quipo	Contaminación cruzada.	supervisar al perso- nal opera- rio.
	procedimi- ento inad- ecuado de limpieza.		Vigilar que el personal cumpla con los PAM's.
	contaminación por parte del perso- nal.		Validar el procedimi- ento de limpieza.
			Capacita- ción del personal.

4)EVALUACION DE PERSONAL

4.1)Aspectos teóricos

4.1.1) Introducción: definición de los Prácticas Adecuadas de Manufactura e importancia, personal involucrado, aplicación a nivel obrero, cuidado personal, procedimiento estándar de operación.

4.1.2) Descripción de puesto.

4.1.3) Características que debe observar el operario.

4.1.4) Importancia del orden y limpieza de las áreas y equipo y utensilios de trabajo.

4.1.5) Naturaleza de los productos que se fabrican en el laboratorio.

4.1.6) Generalidades: medicamentos, fabricación, materia prima, lote, no. de lote, cuarentena, concepto de calidad, producto semielaborado, producto terminado, contaminación cruzada.

4.1.7) Importancia de la identificación de los materiales y de su almacenaje.

4.1.8) Diferencia entre limpieza y sanitización.

4.1.9) Definición de detergente y sanitizante.

4.2) Aspectos prácticos

4.2.1) Importancia de la limpieza y sanitización de equipo cada vez que se finaliza la fabricación de un producto.

4.2.2) Importancia de la utilización de las tarjetas de identificación de equipo.

4.2.3) Importancia de la utilización del uniforme y equipo de seguridad.

4.2.4) Importancia de utilizar los materiales descritos para el procedimiento de limpieza.

4.2.5) Importancia de registrar la ejecución de la limpieza en la bitácora correspondiente.

5) CUESTIONARIO

1. Que son las Prácticas Adecuadas de Manufactura.

2. A que se refiere la contaminación cruzada y como puede prevenirse.

3. Describa las características que debe presentar su uniforme y equipo de seguridad empleados en su trabajo.

4. Cual es la función de un sanitizante.

5. Porque es importante la limpieza y sanitización del equipo y/o utensilios empleados en la fabricación de medicamentos.

6. Que importancia tiene el utilizar el uniforme y equipo de seguridad al realizar su trabajo.

7. Cual es la diferencia entre limpieza y sanitización.

8. Que es contaminación cruzada y como puede prevenirse.

9. Considera que es necesario realizar la limpieza y sanitización del equipo cada vez que se termina la fabricación de un medicamento.

10. Porque es importante utilizar cofia.

11. Mencione que es una bitácora.

12. Cual es la utilidad de registrar la limpieza del equipo en la bitácora correspondiente.

6) OBSERVACIONES

4) Calificación de los documentos que describen las operaciones requeridas para la limpieza del área y equipo de manufactura.

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1) DESCRIPCION

Limpieza de la marmita de 150 litros.

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el procedimiento de limpieza de la marmita de 150 litros.

2) FUNCIONES

2.1) Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de fabricación de semisólidos.

2.2) Propósito

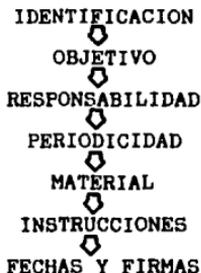
Describir la forma en la cual se deberá efectuar la limpieza y sanitización de la marmita.

2.3) Responsable

Jefe de semisólidos.

3) ESTRUCTURA

3.1) Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido critico

- a. Identificación
- b. Responsabilidad
- c. Periodicidad
- d. Material a utilizar
- e. Instrucciones
- f. Fechas

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1.La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2.El objetivo del documento es claro y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3.Es clara y especifica la responsabilidad asignada.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4.La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo la limpieza del equipo esta claramente establecida.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5.Los materiales a utilizar para la limpieza y sanitización son claros y específicos.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones descritas para la limpieza y sanitización son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

7. Las instrucciones del procedimiento de limpieza y sanitización presentan una secuencia lógica.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

8. Las operaciones descritas para la limpieza y sanitización pueden llevarse a cabo.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

9. Son claras las fechas de emisión y revisión del documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

10. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Operario de limpieza del departamento de semisólidos.
- b. Supervisor del departamento de control de calidad
- c. Supervisor del departamento de validación.

6) OBSERVACIONES

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1)DESCRIPCION

Limpieza del homogenizador

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el procedimiento de limpieza del homogenizador.

2)FUNCIONES

2.1)Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de fabricación de semisólidos.

2.2)Propósito

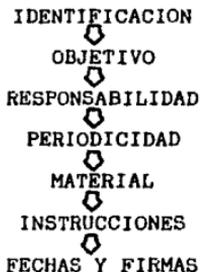
Describir la forma en la cual se deberá efectuar la limpieza y sanitización del homogenizador.

2.3)Responsable

Jefe de semisólidos.

3)ESTRUCTURA

3.1)Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido crítico

- a. Identificación
- b. Responsabilidad
- c. Periodicidad
- d. Material a utilizar
- e. Instrucciones
- f. Fechas

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1.La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2.El objetivo del documento es claro y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3.Es clara y especifica la responsabilidad asignada.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4.La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo la limpieza del equipo esta claramente establecida.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5.Los materiales a utilizar para la limpieza y sanitización son claros y específicos.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones descritas para la limpieza y sanitización son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

7. Las instrucciones del procedimiento de limpieza y sanitización presentan una secuencia lógica.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

8. Las operaciones descritas para la limpieza y sanitización pueden llevarse a cabo.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

9. Son claras las fechas de emisión y revisión del documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

10. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Operario de limpieza del departamento de semisólidos.
- b. Supervisor del departamento de control de calidad
- c. Supervisor del departamento de validación.

6) OBSERVACIONES

**VALIDACION DE CONTROL AMBIENTAL DE HIDROCORTISONA
ESTUDIOS DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION
PROTOCOLO DE CALIFICACION DE DOCUMENTACION**

1)DESCRIPCION

Limpieza de la máquina llenadora

DOCUMENTO

Objetivo

Calificar el documento que describe el procedimiento de limpieza de la máquina llenadora.

2)FUNCIONES

2.1)Módulo/procedimiento/sistema/proceso

Módulo de fabricación de semisólidos.

2.2)Propósito

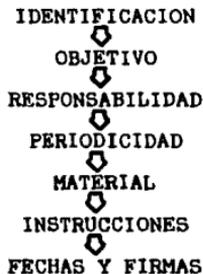
Describir la forma en la cual se deberá efectuar la limpieza y sanitización de la máquina llenadora.

2.3)Responsable

Jefe de semisólidos.

3)ESTRUCTURA

3.1)Diagrama



4)ANALISIS DE RIESGO

4.1)Contenido crítico

- a. Identificación
- b. Responsabilidad
- c. Periodicidad
- d. Material a utilizar
- e. Instrucciones
- f. Fechas

5)EVALUACION DEL DOCUMENTO

5.1)Cuestionario

1. La identificación del documento es clara y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

2. El objetivo del documento es claro y entendible.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

3. Es clara y específica la responsabilidad asignada.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

4. La periodicidad con la cual se debe llevar a cabo la limpieza del equipo esta claramente establecida.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

5. Los materiales a utilizar para la limpieza y sanitización son claros y específicos.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

6. Las instrucciones descritas para la limpieza y sanitización son claras y entendibles.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

7. Las instrucciones del procedimiento de limpieza y sanitización presentan una secuencia lógica.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

8. Las operaciones descritas para la limpieza y sanitización pueden llevarse a cabo.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

9. Son claras las fechas de emisión y revisión del documento.

SI__ NO__ COMENTARIOS_____

10. Describa las sugerencias que ayuden a mejorar el contenido del documento.

5.2) Personal

- a. Operario de limpieza del departamento de semisólidos.
- b. Supervisor del departamento de control de calidad
- c. Supervisor del departamento de validación.

6) OBSERVACIONES

VI. RESULTADOS

Siguiendo la metodología indicada, se encontró que el papel filtro Whatman No.42 posee una eficiencia adecuada y no presenta interferencia con el método colorimétrico empleado, de igual manera el material de esponja utilizado para el muestreo en superficie se considera adecuado para el muestreo debido a que no presenta interferencia significativa con el método colorimétrico.

Una vez elegidos los materiales de muestreo se evaluó el método para la detección de hidrocortisona en superficie y aire y se determinó que al introducir las variables que intervienen en el muestreo la exactitud y precisión se afectan considerablemente, por lo tanto y en base a los resultados obtenidos para cada método se determinó la ecuación que describe el comportamiento de cada uno para establecer a partir de que valor de lectura de absorbancia se detecta hidrocortisona en el área muestreada.

No obstante para complementar esta determinación y asegurar que se controlan adecuadamente: el tratamiento y manipulación de las muestras y el tiempo de reacción, se establecieron límites de absorbancia máxima permisible para los blancos de filtro y esponja así como también la diferencia que debe existir entre los valores de absorbancia obtenidos para los blancos que se trabajarán durante el análisis.

Finalmente, tomando en consideración los criterios de evaluación y los límites reportados se estableció el método general para la toma de muestras en superficie y aire.

Con respecto a la calificación de las instalaciones se emitieron los reportes de cada evaluación como lo indica la metodología, en ellos se denotaron los resultados de los puntos evaluados según el protocolo. Para las instalaciones de las áreas de muestreo, pesadas y fabricación se hizo incapie en tres puntos que se consideran fundamentales: terminaciones sanitarias, sistema de inyección y extracción de aire y sistema colector de polvos, resaltando el balance de presión en el área de manufactura, la ubicación de la campana extractora y la capacidad de extracción de

la misma.

En cuanto a la evaluación del personal se elaboraron los reportes correspondientes encontrandose que la evaluación realizada no es funcional para el personal a nivel operativo ya que en su mayoría presentan dificultades para expresar ciertos aspectos técnicos por lo que se considera necesario complementar el método de evaluación para compensar este problema.

Para la calificación de documentos, se emitieron de igual manera los reportes para cada uno de estos teniendose como puntos importantes las conclusiones y sugerencias realizadas y evaluadas por el personal que se encuentra involucrado con las actividades descritas en el documento, tales puntos permitieron que se realizaran las correcciones correspondientes para contar con documentos que cumplan con la función para la cual fueron diseñados.

Referente a la calificación de los procedimientos de muestreo, surtido y limpieza de áreas y equipo se realizó la evaluación de los mismos encontrandose que durante el muestreo y surtido de hidrocortisona se detecta esta en superficie pero no en aire debido a que la cantidad de partículas que se desprenden no son suficientes para que el equipo alcance a captarlas. Una vez que se realizó la limpieza de las áreas se muestreo nuevamente en superficie y aire encontrandose que en ninguna de las muestras se detecta hidrocortisona por lo tanto y en base a los resultados obtenidos se concluye que el método de limpieza es adecuado.

Para la calificación de los procedimientos de limpieza del equipo de manufactura se muestrearon los puntos criticos una vez que se realizo la limpieza del equipo que estuvo en contacto con la hidrocortisona encontrandose que no se detectan residuos de la misma cuando se lleva a cabo la limpieza de acuerdo al procedimiento correspondiente.

VII CONCLUSIONES

La metodología y los materiales empleados para la detección de hidrocortisona en superficie y aire se consideran aceptables en base a los resultados obtenidos, no obstante es un método que requiere de cuidado en la manipulación de las muestras y de control en el tiempo de reacción para obtener resultados satisfactorios. El método requiere de un tiempo largo que lo hace poco funcional por lo que no se recomienda para análisis rutinario de área o equipo.

Los protocolos realizados para cada uno de los parámetros son recomendables a excepción del empleado para la evaluación del personal, se sugiere complementarlo con una evaluación teórico-práctica.

De manera general la validación prospectiva para el control ambiental de hidrocortisona permitió denotar mediante las calificaciones realizadas ciertos aspectos en cuanto a personal, instalaciones y documentación que deberán ser corregidos para tener cada uno de estos parámetros bajo control y así poder establecer las políticas a seguir para evitar que se produzcan problemas de contaminación cruzada y se fabriquen medicamentos hormonales y no hormonales en una misma área cumpliendo con las normas establecidas por las autoridades sanitarias.

ANEXO I

INDICE DE FIGURAS

No. de Figura	Descripción.
1	Diseño de las instalaciones de una área de pesadas.
2	Factores que afectan la Calidad de conformancia.
3	Reacción de identificación de la molécula de hidrocortisona.
4	Diagrama de flujo para la obtención del método general para la toma de muestras en aire y superficie.
5	Diagrama del muestreador ambiental Staplex y de los componentes para determinar la eficiencia de retención del papel filtro.
6	Muestreador para superficie.
7	Diagrama de flujo para la calificación general.
8	Diagrama de flujo para la calificación en el módulo de muestreo de materia prima.

9

Diagrama de flujo para la calificación en el módulo de surtido de materia prima.

10

Diagrama de flujo para la calificación en el módulo de fabricación.

BIBLIOGRAFIA

1. Carreón I; Validación de Procesos Farmacéuticos no Estériles; Taller de Validación; Searle de México S.A de C.V; México D.F, 1987.
2. Sordo, R; Validación de Procesos; Taller de Validación; Norwich, S.A de C.V.; México, D.F. 1987.
3. Harder, S; The Validation of Cleaning Procedures; Dto Pharmaceutical Corporation. Pharmaceutical Technology Conference'83; New York 1983.
4. Román, G.; Validación de Procesos para Productos no Estériles; Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 18(3)1987.
5. Salazar, M; Diseño de Nuevas Plantas Farmacéuticas, Aplicación de los "GMP".; Cien. Ind. Farm., 6(3)1987, pp 103-104.
6. Bustamante C; Las Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica, Elaboración de Formas Farmacéuticas Líquidas Orales Bajo los Lineamientos de los G.M.P.; Laboratorios Liomont, S.A de C.V.
7. García, J; Requisitos mínimos de diseño, Dimensiones y Acabado Sanitario de un Laboratorio de Fabricación Farmacéutica; Laboratorios Vidar, S.A; México, D.F.; 1985.
8. Martindale. The Extra Pharmacopeia; 26 edition; The Pharmaceutical Press England, 1972. pp 448.
9. The Merck Index Windholz M, 9 edition; Merck &Co, Inc. United States of America, 1976. pp 629-630.

10. Jackson, J.; **Clark's Isolation and Identification of Drugs** Moffat A.C; 2 Edition; The Pharmaceutical Press London, 1986; pp 665.
11. Higuchi, T; **Pharmaceutical Analysis**; Brochman Hansen E, Interscience Publishers; United States of America, 1981. pp 72-75, 79
12. Meyers, H; **Manual de Farmacología Clínica**; 3 edición; Editorial El Manual Moderno S.A; México, D.F, 1977.
13. Goth, A; **Farmacología Médica, Principios y Conceptos**; 8 edición; Editorial Interamericana; Impreso en México 1976.
14. Goodman and Gilman; **Bases Farmacológicas de la terapéutica**; 5 edición; Editorial Interamericana; México, 1978.
15. Alcántara A, **Validación Prospectiva para el Control Ambiental de Hormonas**, Laboratorio de Aplicaciones Farmacéuticas S.A. de C.V., México D.F., 1988.
16. Cavenaghi, L; **Statistical Evaluation of the Results Obtained with the Analytical Methods Used for the Quality Control of Medicines**; Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(14)1987, pp 2571-2615.
17. Alcántara A ; **Manual de Organización y Procedimientos del Departamento de Validación**; Laboratorio de Aplicaciones Farmacéuticas S.A de C.V; México, D.F. 1987.
18. **Guía de Procedimientos Adecuados de Manufactura Farmacéutica**, CIPAM, 2 edición, México D.F. 1986.
19. Havrella, A; **Fundamentos de Calefacción, Ventilación y Acondicionamiento de aire**; Libros McGraw-Hill de México, S.A de C.V; México D.F., 1981; pp 255-266.