

74



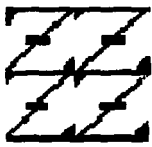
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**VALIDACION DE UN PROCESO DE
LLENADO ASEPTICO**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A:
JORGE VELAZQUEZ DURAN

ASESOR DE TESIS:
IBQ. VICTOR A. CORVERA PILLADO



Lo Humano Eje
de Nuestra Reflexión

MEXICO, D.F.

ABRIL DEL 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PAGINACION DISCONTINUA



VIVIENDA NACIONAL
AZTECA DE
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (ta) señor (ta):

VELÁZQUEZ DURÁN JORGE

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: VALIDACION DE UN
PROCESO DE LLENADO ASEPTICO

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE Q.F.B. MAURO ARRIETA SÁNCHEZ.
VOCAL* Q.F.B. GERARDO DEL VILLAR AMEZCUA
SECRETARIO I.B.O. VÍCTOR A. CORVERA PILLADO.
SUPLENTE Q.F.B. JUANA MA. DE LA PAZ LÓPEZ.
SUPLENTE Q.F.B. LETICIA CECILIA JUÁREZ.

[Handwritten signatures and initials over horizontal lines]

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 31 de enero de 2002.

[Handwritten signature]

Q.F.B. ROBERTO CRUZ GONZÁLEZ MELÉNDEZ
JEFE DE LA CARRERA

c c p Departamento de Control de Egresados
c c p Interesado

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

***A mi madre:
Ma. Isabel Velázquez Durán
por su apoyo y
por darme la oportunidad de seguir adelante.***

***A la QFB. Martha Cruz Méndez: Martis y Rodrigo
Gracias por existir.***

Lugar donde se realizó el Trabajo Experimental:

**Laboratorios Serono de México, S. A. de C. V.
Departamento de Producción**

Agradecimientos:

Agradezco al QFB. Benigno García Bello por su apoyo, revisión y enseñanza durante la elaboración del presente trabajo.

Agradezco al IBQ. Víctor A. Corvera Pillado por la revisión y apoyo incondicional durante todo el proyecto.

Agradezco Profundamente a la QFB Marcela Ruelas Vázquez por el apoyo, las correcciones y a la revisión final del trabajo. Gracias.

Agradezco también a:

QFB. Mauro Arrieta Sánchez.
QFB. Gerardo Del Villar Amescua.
Biol. Juana Ma. De La Paz López.
QFB. Leticia Cecilia Juárez.

Por las correcciones y valiosos comentarios durante la revisión.

INDICE GENERAL

	Página
I. INTRODUCCIÓN.	1
II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.	2 - 3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	4
IV. OBJETIVOS.	5
V. HIPÓTESIS DE TRABAJO.	6
VI. METODOLOGÍA.	7
VII. DIAGRAMA DE FLUJO.	8
VIII. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.	9
IX. REPORTE DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.	10
X. REPORTE DE CALIBRACIONES.	11
XI. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.	12
XII. REPORTE DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.	13
XIII. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.	14
XIV. REPORTE DE VALIDACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE FRASCO VIAL (3 ML).	15
XV. ANEXO: 1. MONITOREO MICROBIOLÓGICO	16
XVI. ANEXO: 2. PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO.	17
XVII. REPORTE DE VALIDACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE AMPOLLETA (3 ML).	18
XVIII. ANEXO: 1. MONITOREO MICROBIOLÓGICO.	19

	Página
XIX. ANEXO: 2. PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO.	20
XX. TABLA RESUMEN DE RESULTADOS	21
XXI. ANÁLISIS DE RESULTADOS.	22
XXII. CONCLUSIONES	22
XXIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23-24

I. INTRODUCCIÓN.

La contaminación microbiana en la industria farmacéutica representa un potencial peligro por dos razones. La primera los productos durante su fabricación pueden dañarse por: La versatilidad metabólica de los microorganismos para alimentarse de los ingredientes del producto y provocar que se modifique químicamente el producto y también la presencia del microorganismo, en consecuencia alterar la propiedad terapéutica. La segunda la contaminación presente es un serio peligro para el paciente, se puede causar una complicación al paciente dependiendo de la cantidad de microorganismos presentes, la patogenicidad del microorganismo, la vía de administración, la resistencia del paciente a la infección etc. ¹

Para proteger las medicinas y conservarlas por largos períodos de tiempo principalmente para inyectables es importante llenarlas en contenedores estériles y bien cerrados o sellados, para evitar cualquier contaminación (proceso de llenado aséptico).

En la década de los años 20 el llenado de medicamentos se realizaba manualmente y el sellado con un quemador de flama.

En la primer máquina llenadora las ampollitas eran colocadas a mano en la estación de llenado, en esta estación se llenaba automáticamente; la medicina era succionada por medio de una bomba desde el contenedor, posteriormente las ampollitas eran guiadas hacia la estación de cerrado donde el cuello de la ampollita se fundía y se sellaba sacándola en forma manual. Aún que la producción se aumentaba, el problema de contaminación se mantenía latente. ²

Actualmente la utilización de ampollitas cerradas y flujo laminar, han ayudado a que la operación de llenado sea más segura, la apertura de la ampollita cerrada se realiza en dos partes y solo por medio de flamas. Al principio una flama hace una pequeña incisión en la cabeza de la ampollita. En este paso las ampollitas están quietas, en la siguiente estación, la ampollita empieza a rotar y la pequeña incisión se agranda, por la flama de un segundo quemador, solo toma unas décimas de segundo y la apertura es suficientemente grande para permitir que la aguja de llenado pueda ser introducida en la ampollita sin tocar ninguna pared. En seguida la ampollita es llenada y cerrada en la misma manera como si fuera una ampollita abierta. ³

Por lo tanto es importante validar el proceso de llenado aséptico en los laboratorios farmacéuticos. Nuestra tarea consiste validar el proceso de llenado aséptico, con el equipo de nueva adquisición de marca: Rota-Verpackungstechnik, modelo: r 920/PA-G del laboratorio farmacéutico Serono de México, S. A. de C. V., el cual se utilizará en la producción de inyectables.

El equipo de llenado no se ha utilizado en la producción de la planta, para integrar el equipo al proceso de producción de inyectables se requiere la previa validación del proceso de llenado aséptico para asegurar la calidad predeterminada de los productos y el proceso se realice de manera consistente.

II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.

La validación de un proceso farmacéutico se define según:

F. Carleton: La validación establece evidencia documentada, que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico genera de manera consistente y reproducible un producto que cumpla con los atributos de calidad y especificaciones predeterminadas.⁷

NOM-164-SSA1-1998 Buenas prácticas de fabricación para fármacos: "Como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos".

FDA: "La validación de un proceso es el establecimiento de evidencia documentada que provee un alto grado de confianza que un proceso específico produce consistentemente un producto que reúne sus especificaciones y características de calidad predeterminadas".

El plan para la validación de un proceso farmacéutico incluye, calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño.

Calificación de Instalación (CI): Consiste en la calibración de los instrumentos de medición, instalación de los servicios, sistemas del equipo y conexiones que estén instalados de acuerdo con especificaciones, diagramas y/o plano arquitectónico.

Calificación de Operación (CO): demuestra que el equipo opera repetidamente dentro de los límites establecidos de operación.

Calificación de Desempeño (CD): se emplean pruebas para demostrar que un proceso es capaz de generar consistentemente un producto que cumpla con las especificaciones requeridas.

De acuerdo a la etapa del proceso o al tiempo que se genere el plan de validación, la validación se clasifica en:

Revalidación.

La revalidación se realizará cuando haya cambios en los componentes del proceso, cambios en empaque, cambios en formulación, que pudieran afectar las características del producto.

Validación Retrospectiva.

Es la evidencia documentada, basada en datos acumulados de producción, análisis y control de que un producto ya en distribución está siendo fabricado con efectividad.

Validación Concurrente.

Es utilizada cuando los datos existentes para una validación retrospectiva son inadecuados y no se ha hecho una validación prospectiva, cada lote en esta validación es aprobado

extensamente, cuando cumple los requisitos de control de calidad se aprueba para distribución comercial.

Validación Prospectiva.

Esta validación se realiza antes de distribución comercial de un producto nuevo, o de un producto hecho bajo un nuevo proceso, y que demuestre que las operaciones están bajo control. (aplicable a nuevos productos, reformulación o cambios de equipo o proceso).⁵

Documentación

El protocolo de validación es un documento científico que identifica las especificaciones del producto y establece la metodología y criterios de aceptación para las pruebas que se realizarán. Debe probar, documentar sistemática y lógicamente las condiciones y especificaciones que debe cumplir un equipo, sistema o proceso. El protocolo sirve como historial operacional del sistema, provee información del proceso de validación y es una referencia para resolver problemas del proceso.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la manufactura de inyectables en la industria farmacéutica, el proceso de llenado en un equipo nuevo no garantiza que se obtengan productos en condiciones asépticas. Este problema además de ser una invitación para obtener un producto de baja calidad, obliga a tener un riguroso incremento en los controles de proceso como: Evaluar los sistemas de aire y agua, calificación de área estéril (instalaciones), calificación de los equipos (horno, autoclave y liofilizadoras).

Como consecuencia de no establecerse los rangos de trabajo de los controles antes mencionados y del equipo de llenado como son velocidad y volumen de llenado bajo condiciones asépticas, y sin un apropiado mantenimiento preventivo y correctivo se tendrá una operación inconsistente . Por ende, la calidad del medicamento fabricado no será confiable, causará retraso en la producción y por consiguiente pérdidas económicas.

Por lo cual surge la necesidad de validar el proceso de llenado aséptico, para asegurar que el proceso genere consistentemente productos con una calidad predeterminada.”

IV. OBJETIVOS.

1. Calificar y documentar que el equipo utilizado en el proceso de llenado aséptico cumple con las características de diseño y que su instalación reúne las condiciones requeridas, para garantizar un proceso eficiente y seguro.
2. Realizar la validación del proceso de llenado aséptico de una planta farmacéutica.
3. Poseer una evidencia de que el proceso de llenado aséptico es una operación segura, repetible y confiable. Además de probar y documentar que este proceso mantiene la integridad del producto libre de contaminación microbiana.
4. Establecer la evidencia documentada que el equipo utilizado en el llenado aséptico es adecuado para el proceso, y que su limpieza, sanitización y manejo proporcionan productos con la calidad preestablecida (cumpla con especificaciones microbiológicas, físicas y químicas).

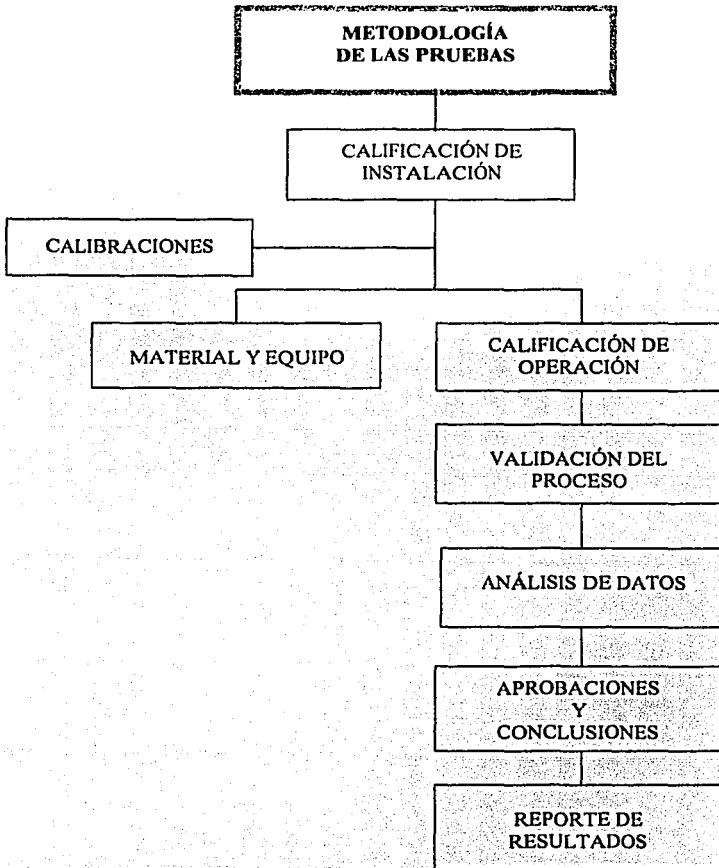
V. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La validación del proceso de llenado bajo condiciones asépticas cumple con las especificaciones, criterios de aceptación y requerimiento que logran asegurar que el proceso es seguro y consistente.

VI. METODOLOGÍA.

1. Realizar el protocolo de calificación de instalación.
2. Verificar los diagramas del equipo.
3. Realizar el programa de mantenimiento preventivo y correctivo del equipo.
4. Verificar las calibraciones de los instrumentos del equipo.
5. Realizar el reporte de calificación de instalación.
6. Realizar el protocolo de calificación de operación.
7. Realizar el procedimiento estándar de operación del equipo.
8. Realizar el procedimiento estándar de llenado aséptico.
9. Realizar el procedimiento estándar de control microbiológico del área aséptica.
10. Realizar el procedimiento estándar de preparación de medios de cultivo.
11. Realizar el reporte de calificación de operación.
12. Realizar el protocolo de validación del proceso de llenado aséptico.
13. Realizar el reporte de validación del proceso de llenado aséptico para frasco vial.
14. Realizar el reporte de validación del proceso de llenado aséptico para ampollita.

VII. DIAGRAMA DE FLUJO.



(T Loftus, A. Nash. Pharmaceutical process validation. New York: Marcel, 1984: 251-77.)⁶

VIII. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

**PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE
INSTALACIÓN**

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN.

ABRIL/1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN

OBJETIVO

RESPONSABILIDADES

PROCEDIMIENTO

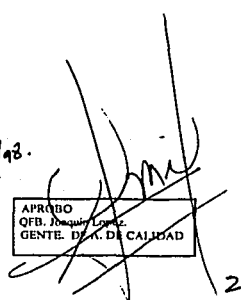
BIBLIOGRAFIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REALIZA:
QFB. José María D.
DEBOS VALDACIÓN

REVISÓ:
ING.  García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GENTE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB.  López.
GENTE DE CALIDAD

A.- INTRODUCCIÓN

Equipo de llenado: Máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik."

La máquina llenadora "Rota", tiene la combinación de llenado de frasco vial y ampolleta.

Para el llenado de frasco vial:

Los frascos, insertados o colocados en el alimentador de la máquina, son tomados automáticamente por el espiral (tornillo sinfín), que los conduce a la estrella giratoria, que es una estación de varios pasos. El primero llenado de frasco vial, seguido de gasificación y por último la inserción del tapón. Una vez que el contenedor ha sido taponado es transportado por un riel, para ser colectado, en una charola de acero inoxidable.

Para el llenado de ampolletas: son colocadas en el alimentador de la máquina que es ajustable a las charolas en que se transporta las mismas, son alimentadas a la estrella giratoria por alimentador en espiral, en la estrella giratoria son llenadas en dos estaciones de llenado las ampolletas, el primer paso es el abierto primario de la ampolleta, seguido de un abierto secundario y un precalentamiento, para no perder esterilidad de la ampolleta, llenado de la ampolleta, calentamiento secundario y sellado de la ampolleta, al termino del sellado las ampolletas pasan al contenedor para ser almacenadas.

Para el llenado de producto, es importante contar con flujo laminar para asegurar que la integridad del producto no es alterada en el proceso, la máquina llenadora Rota para producir este flujo laminar, cuenta con filtros Hepa, los cuales proveen de calidad de aire clase 100 durante el proceso con una velocidad de 0.45 m/seg. Además de contar con una cubierta de acrílico la cual impide que el ambiente controlado de la máquina, no se altere por factores externos.

Otro de los aditamentos con que cuenta la máquina llenadora es la extracción del aire caliente cuando el proceso genera por la combustión de gas (propano/butano) calor en exceso.

La versatilidad de la máquina llenadora para detectar si se encuentra contenedor para ser llenado impide que el producto se desperdicie y por lo tanto, el rendimiento de la producción sea mayor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZÓ:
QFB. J. J. Sánchez D.
DEPTO. DE VALIDACIÓN

24/11/88
REVISÓ:
QFB. Estigmo Garcia B.
DEPTO. DE PRODUCCIÓN

24/11/88
APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GENTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Joaquín Méz.
GENTE. DE CALIDAD

B.- OBJETIVO.

Calificar y documentar que el equipo utilizado en el proceso de llenado aséptico cumple con las características de diseño y que su instalación reúne las condiciones requeridas, para garantizar un proceso eficiente y seguro.

C.- RESPONSABILIDADES.

- 1.- Es responsabilidad del departamento de producción proporcionar todos los implementos necesarios (personal material, y equipo), para llevar acabo el protocolo de calificación de instalación.
- 2.- Es responsabilidad del departamento de producción (validación), efectuar los procedimientos del protocolo de calificación de instalación.
- 3.- Es responsabilidad del departatamento de mantenimiento proporcionar todos los implementos necesarios (personal, material y equipo), para llevar acabo el protocolo de calificación de instalación.

D.- PROCEDIMIENTO.

a) Describir el equipo para llenado aséptico (Máquina llenadora). Verificando los siguientes puntos.

1.- Máquina llenadora "Rota"

- 1.- Marca.
- 2.- Modelo.
- 3.- N° de serie.
- 4.- Año de construcción.
- 5.- Material de construcción:
 - 5.1.- Máquina llenadora.
 - 5.2.- Unidad de flujo laminar.

REALIZO: *[Firma]*
 QFB: Jorge Cárdenas D.
 DEPTO. DE CALIFICACIÓN
 24/11/99

REVISO: *[Firma]*
 ING. Ignacio García B.
 DEPTO. DE PRODUCCIÓN
 24/11/99

APROBO: *[Firma]*
 QFB: Gerardo del Villar A.
 GENTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO: *[Firma]*
 QFB: Joaquín J. J.
 GENTE. DE A. DE CALIDAD

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

2.- Especificaciones eléctricas.

- 2.1.- Voltaje de operación.
- 2.2.- Switch principal.
- 2.3.- Fusible principal
- 2.4.- Switch stop emergencia.
- 2.5.- Switch de puertas del gabinete.
- 2.6.- Switch control remoto.
- 2.7.- Switch selector.
- 2.8.- Lamparas:
- 2.8.1.- Tamaño.
- 2.8.2.- Voltaje.

3.- Rango de trabajo de maquina llenadora:

- 3.1.- Velocidad de llenado.
- 3.2.- Consumo de O₂.
- 3.3.- Presión de gas O₂.
- 3.4.- Consumo de gas (propano/butano).
- 3.5.- Presión de gas (propano/butano).
- 3.6.- Consumo gas inerte (nitrogeno).
- 3.7.- Presión de gas inerte (nitrogeno).

4.- Dimensiones.

- 4.1.- Dimensiones de la máquina:
- 4.1.1.- Ancho.
- 4.1.2.- Largo.
- 4.1.3.- Alto.
- 4.2.- Dimensiones de la campana de flujo laminar.
- 4.2.1.- Ancho.
- 4.2.2.- Largo.
- 4.2.3.- Alto.
- 4.3.- Dimensiones de las puertas (de acrílico), del gabinete.

5.- Motores del equipo de llenado.

- 5.1.- Motor (principal), Motor primera estación, Motor segunda estación:
- 5.1.1.- Marca:
- 5.1.2.- Modelo.
- 5.1.3.- Potencia.
- 5.2.- Motores unidad FL (Flujo laminar).
- 5.2.1.- Marca.
- 5.2.2.- Modelo.
- 5.2.3.- Potencia.

REALIZADO POR:
QFB, Jorge Velazquez D.
DISEÑO Y CALIFICACION

REVISADO POR:
ING. Domingo Garcia B.
JEFE DE PRODUCCION

APROBADO POR:
QFB, Gerardo del Villar A.
GENTE. DE PRODUCCION

APROBADO POR:
QFB, Joaquín López
GENTE. DE CALIDAD

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

24-IV-98

24-IV-98

6.- Flujometros, para gas, O₂, gas inerte (nitrógeno).

- 6.1.- Marca.
- 6.2.- Modelo.
- 6.3.- Rango.
- 6.4.- Unidades.
- 6.5.- Escala.

7.- Unidad de FL (Flujo laminar).

- 7.1.- Velocidad de flujo laminar:
- 7.2.- Filtros Hepa:
- 7.3.- Marca.
- 7.4.- Modelo.
- 7.5.- Especificaciones.
- 7.6.- Prefiltros:
 - 7.6.1.- Marca.
 - 7.6.2.- Modelo.
 - 7.6.3.- Especificaciones.
- 7.7.- Ventilador:
 - 7.7.1.- Marca.
 - 7.7.2.- Modelo.
 - 7.7.3.- Rango.
- 7.8.- Gabinete:
 - 7.8.1.- Puertas, material de construcción.
 - 7.9.- Switchs de cada puerta del gabinete.
 - 7.10.- Ajuste de velocidad de flujo laminar.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

8.- Manómetros: Gas inerte, O₂, Gas (propano/butano), Aire comprimido.

- 8.1.- Marca.
- 8.2.- Modelo.
- 8.3.- Rango.
- 8.4.- Unidades.
- 8.5.- Escala.

9.- Filtros para gas, O₂, Aire comprimido

- 9.1.- Marca.
- 9.2.- Modelo.
- 9.3.- Especificaciones.
- 9.4.- Tamaño de poro.

REALIZO:
QFB: Jorge Velasco O.
DIRECCION DE CALIFICACION

29-IV-99
REVISO:
ING. Gerardo Garcia B.
DIRECCION DE PRODUCCION

APROBO:
QFB: Gerardo del Villar A.
GENTE. DE PRODUCCION

APROBO:
QFB: Joaquin Lopez
GENTE. DE A. DE CANTIDAD

10.- Contadores.

- 10.1.- Contador de ampolletas.
10.2.- Contador del proceso por hora.

11.- Sistema de transporte:

- 11.1.- Ruedas o accesorios de transporte.
11.2.- Columnas de soporte.
11.3.- Pies de soporte.

12.- Sistema de detección de no ampolletas - no llenado.

- 12.1.- Switch indicadores. Indicador electromagnético de existencia de ampolleta.
12.2.- Brazos de pinzas centradoras y pinzas de sellado.

13.- Sistema dosificador:

- 13.1.- Velocidad de llenado de ampolletas y viales, (dependiente de la viscosidad del líquido).
13.2.- Ajuste para velocidad llenado de 1 ml- 30ml.
13.3.- Tamaño de Agujas de llenado ampolletas:
13.3.1.- Para 1 ml - 30 ml.
13.4.- Bombas:
13.4.1.- Marca.
13.4.2.- Modelo.
13.4.3.- Capacidad.
13.5.- Ajuste para Llenado de vial:
13.5.1.- Por diámetro de vial, y por ml.
13.6.- Ajuste de pinzas de sujeción de ampolletas.

14.- Sistema de gasificado de contenedores.

- 14.1.- Válvulas de paso gas inerte.
14.2.1.- Rotámetro:
14.2.2.- Sensor electromagnético.
14.2.3.- Flotador.
14.3.- Agujas para gasificado:
14.4.- Diámetro y longitud.
14.5.- Ajuste para gasificado.
14.6.- Estaciones de gasificado:
14.6.1.- Pre-gasificado.
14.6.2.- Post-gasificado.
14.7.- Gas utilizado:
14.7.1.- Especificaciones.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REALIZO
QFB Jorge Velazquez D.
DEPTO. VALIDACION

REVISO: ²⁴⁻¹¹⁻⁹⁸
ING. Benigno Garcia B.
JEFE DE PRODUCCION

APROBO:
QFB Gerardo del Villar A.
GENTE. DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Joaquin Lopez
GENTE. DE A. DE CALIDAD

14.8.- Filtro para esterilización de gas utilizado en el llenado:

- 14.8.1.- Marca.
- 14.8.2.- Modelo.
- 14.8.3.- Especificaciones.

15.- Estación de sopletes.

- 15.1.- N° de sopletes por estación.
- 15.2.- Material de construcción.
- 15.3.- Botón de ignición.
- 15.4.- Abierto primario.
- 15.5.- Abierto secundario y precalentamiento.
- 15.6.- Llenado de contenedor. (Parte del dosificado).
- 15.7.- Gasificado. (Parte del gasificado).
- 15.8.- Calentamiento secundario.
- 15.9.- Sellado de ampollita.
- 15.10.- Celda detectora de flama.
- 15.11.- Pinzas retiradoras de sobrante ampollita.

16.- Sistema giratorio.

- 16.1.- Estaciones provistas de impulsores giratorios para ampollitas:
- 16.2.- Componentes del sistema.

17.- Sistema de extracción.

- 17.1.1.- Bomba de sistema.
- 17.1.2.- Marca.
- 17.1.3.- Modelo.
- 17.1.4.- Potencia.
- 17.2.- Extractor.
- 17.3.- Colectores de extracción.
- 17.4.- Mangueras de extracción:
- 17.4.1.- Diametro y longitud de las mangueras.
- 17.4.2.- Material de construcción.

18.- Sistema de alimentación:

- 18.1.- Alimentador.
- 18.2.- Sinfin alimentador.
- 18.3.- Alimentador de presión.
- 18.4.- Estrella giratoria de acuerdo al tamaño del contenedor.
- 18.5.- Riel de transporte.

REALIZÓ:
QFB. Jorge Velazquez D.
DEPTO. VALIDACIÓN

REVISÓ:
ING. Benigno García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A.
GENTE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín Lopez
GENTE DE VALIDACIÓN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 18.6.- Esclusa final.
- 18.7.- Almacenado de ampolleta.

19.- Sistema de taponado.

- 19.1.- Switch selectivo.
- 19.2.- Insertor de tapones.
- 19.3.- Alimentador de tapones.
- 19.4.- Riel de transporte.

20.- Ubicación de la máquina llenadora "Rota", dentro del área estéril, de la Planta Serono de México. S.A. de C.V.

21.- Stok de refacciones de reemplazo de la máquina llenadora.

22.- Anexo de calibración de Manómetros del equipo de llenado.

F.- BIBLIOGRAFIA.

F Carleton, P Agalloco. Validation of aseptic pharmaceutical processes. New York: Marcel inc, 1986:17:46.

Manual de operación de máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik. Serono de México S.A. de C.V. 1998:01-83.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZO
QFB Jorge [Signature]
DEPTO. DE CALIDAD

REVISO
ING Bel [Signature]
JEFE DE PRODUCCION
2 A-14-86

APROBO
QFB Gerardo del Villar A [Signature]
GENTE DE PRODUCCION

APROBO
QFB Joaquin [Signature]
GENTE DE CALIDAD

IX. REPORTE DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

REPORTE DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

VALIDACIÓN DEL LLENADO ASÉPTICO

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

MAYO/1998

REALIZÓ
QFII José Velázquez B
DIFTO (AL) 17/5/98

REVISÓ
ING. Gerardo Garcia B
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFII Gerardo del Villar A
GTE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ
QFII Joaquín López
GTE DE CALIDAD 17/5

DESCRIPCIÓN DE EQUIPO UTILIZADO EN EL LLENADO ASÉPTICO.

1.- Máquina llenadora "Rota".

Marca: Rota Verpackungstechnik

Modelo: R 920/PA-G

N° de serie: R 920/104

Año de construcción: 1997.

Material de construcción: Acero inoxidable.

Gabinete: Material de construcción en acero inoxidable.

Puertas del gabinete: Material de construcción en acrílico.

2.- Especificación eléctrica

Switch principal:

Voltaje de operación: 3 X 220 V/60 Hz.

Voltaje de control: 24 VDC.

Modelo: 104

Amperaje: 3A

Consumo de energía: 0.7 KW.

Fusible principal: 6A

Watts: 650 W

Switch puertas de gabinete unidad FL.

Marca: Elobau.

Tipo: 30428112A

Modelo: 15/270AA

Con indicador led, abierto luz roja, Cerrado apagado.

Los switches de cada puerta del gabinete funcionan al abrir una de las puertas, para la máquina totalmente.

Switch de selecciones.

Posición 1:

Botón en operación de máquina continua.

Control de luz de la lámpara.

Botón en operación de máquina en stop en medio de las flamas.

Lámpara de la unidad de flujo laminar: 2 X 36 Watts.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

REALIZADO
CFL-404 Velazquez D
DEPTO VALIDACIÓN
19/11/16

REVISADO
ING. Humberto García B
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBADO
QFB Cepeda del Villar A
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBADO
QFB Joaquín López
GTE. DE CALIDAD
2/14

3.- Rango de trabajo de máquina llenadora:

Llenado de ampollitas: 0.2-30 ml, diámetro: 9-23.5 mm.

Para viales: Con dos estaciones: de 23.5 mm de diámetro \emptyset a una velocidad de 6000/h.Con una estación de 52 mm de diámetro \emptyset a una velocidad de 3000/h.Consumo de O₂: 56 KgL/hPresión de gas O₂: 15.90 Kg/cm² , (1.5 bar).

Consumo de gas (propano/butano): 8.15 Kgl/h

Presión de gas (propano/butano): 10.6 Kg/cm² , (1.0 bar).

Consumo gas inerte: 24.5 KgL/h

Presión de gas inerte: 3.18 Kg/cm² , (0.3 bar).**4.- Dimensiones (revisar diagrama de dimensiones).**

Se anexa diagramas.

5.- Motores del equipo de llenado.*Motor (principal).*

Motor de tres fases 400 volts, 50 ciclos.

Marca: Fender

Modelo: Z4256/1

Tipo: LKF02M1C4-L4NH.

KW: 0.37

Motor primera estación (Motovariador).

Marca: Dunkermotorem.

Tipo: KY52.1X60-Z.

N° : 888 26 01604

RPM: 2600.

Amp: 0.21

Variador.

Marca: Flender Himmel.

Tipo: LLF02/M1L4

N° : Z425056/1

Motor segunda estación.

Marca: Dunkermotorem.

Tipo: KY52.1X60-Z.

N° : 888 26 01604

RPM: 2600.

Amp: 0.21

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**REALIZÓ
QFB Jorge Alvarado
DEPTO. VALIDACIÓNREVISO
ING. Benigno Garcia B
JEFE DE PRODUCCIONAPROBO
QFB Gerardo del Villar A
GTE. DE PRODUCCIONAPROBO
QFB Juan Lopez
GTE. DE CALIDAD

2 Motores unidad FL (Flujo laminar).
 Marca: Stephan.
 Modelo: OGE 63N 12 - 2K
 Potencia: 230 v, 50 Hz, monofásico.

Motor de sistema de extracción:
 Marca. stephan.
 Modelo: VDE O53 0/1/72
 N° : 51284161.CJ-BIPS4
 Potencia: 220 V, 1.85 Amp, 0.25 KW.

6.- **Flujómetros, para gas, O₂, gas inerte (nitrógeno).** Para todos.

Marca: S/M
 Modelo. S/M
 Rango. 0-10
 Unidades: Sin unidades.
 Escala: 1

7.- **Unidad de FL (Flujo laminar).**

Marca de la unidad de flujo laminar: Bauj-Ahr.
 Año de construcción: 1997.

N° 109003

Modelo: K96.2028.

Velocidad de flujo laminar: 88.58 ftpm.

3 Filtros Hepa: Marco de acero inoxidable.

Marca: Hosch

Tipo: 915/915/66

Especificaciones. Eficiencia clase S (99.995%)

Dimensiones:

1pc 1525X610X69 mm

1pc 610X610X69 mm

1pc 305X610X69 mm

Prefiltros: Marco de cartón corrugado.

Marca: Hosch

Tipo: 597/597/47

Especificaciones. Eficiencia clase CP (90%)

Dimensiones:

3pcs 495X595X47 mm

Ajuste de velocidad de flujo laminar, se regula de 0 -100%

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZÓ
 QFB José Velázquez D
 DEPTO VALUACION
 12/1/96

REVISÓ
 ING. Domingo García B
 JEFE DE PRODUCCION

APROBO
 QFB Gerardo del Villar A
 GTE. DE PRODUCCION

APROBO
 QFB Joaquín López
 GTE. DE SA DE CALIDAD
 4/14

8.- Manómetros: Gas inerte, O₂, Gas (propano/butano), Aire comprimido.

De la máquina llenadora "Rota".

Manómetro para gas LP.
Manómetro tipo bourdon.
Marca: Wika.
Rango: 0-1.6
Unidades: bars
Escala: 1

Manómetro para oxígeno.
Manómetro tipo bourdon.
Marca: Wika
Rango: 0-1.6
Unidades: bars
Escala: 0.1

Manómetro para aire comprimido. (en este caso se utiliza nitrógeno filtrado por 0.22 micras).
Manómetro tipo bourdon.
Marca: Festo
Rango: 0-10
Unidades: bars
Escala: 1

Manómetros de los tanque de abastecimiento:
Nitrógeno: Manómetro de entrada.
Marca: Aga surex.
Tipo: bourdon
Rango: 0-260 Kg/cm²
Manómetro de salida:
Marca: Aga surex.
Tipo: bourdon
Rango: 0-28 Kg/cm²
Regulador de presión:
Marca: Aga.
Tipo: S/T

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Válvulas de paso gas inerte, (Aire comprimido).
Filtro regulador:
Marca: RELIEVING
Modelo: EAW11R
Presión de operación: 0.5 ~ 7 bars
Diámetro de entrada y salida 1/4 pulgada.
Válvulas O₂ y gas.
Marca: Wilkerson.
N°: ROO-C2-L40
Modelo: K96
Diámetro Ø de entrada y salida: 1/2 pulgada.

REALIZO
QFB José Velázquez D
DEPTO. VALIDACION

REVISO
ING. Gerardo C. Peña B
REFINERÍA DE PRODUCCION

APROBO
QFB Gerardo del Villar A
DTE DE PRODUCCION

APROBO
QFB Joaquín López
DTE DE CALIDAD

5/14

9.- Filtros para Aire comprimido (se utiliza nitrógeno).

Filtro para aire comprimido (utilizado para filtrar el nitrógeno).

Marca: SCHUMACCHER

Tipo: 6-2

Especificaciones: Presión de operación 18 bars.

Año de construcción 1996

Tamaño de poro: 0.22 micras

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

10.- Contadores.

Contador de ampolletas.

La máquina esta equipada con un contador de ampolletas llenas, utiliza la reflexión de luz como sensor, el cual puede ser ajustado de acuerdo al tamaño del contenedor.

11.- Sistema de transporte:

Ruedas o accesorios de transporte.

Las ruedas de la máquina llenadora son utilizadas para desplazar el equipo al lugar indicado para el proceso y aminorar el peso de la misma (peso neto del equipo es de 780 Kg), o para llevarla a su sitio definitivo.

Columnas de soporte.

Las columnas están provistas de tornillos los cuales pueden intercambiar el accesorio para el transporte de la máquina o que el equipo esté fijo.

Pies de soporte.

Sirven para fijar el equipo en el lugar adecuado donde se realizar el proceso.

12.- Sistema de detección de no ampolletas - no llenado.

Switch indicadores. Indicador electromagnético de existencia de ampolleta.

Brazos de pinzas centradoras y pinzas de sellado.

El indicador funciona cuando la pinza no sujeta ningún objeto (ampolleta) y hace contacto con el indicador electromagnético con un brazo de la misma pinza diseñado para tal efecto.

REALIZO
QFB Jorge Velazquez D
DEPTO. VALIDACION

REVISO
ING. Benjamin Garcia B
DEPTO DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Gerardo de la Cruz A
GTE. DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Jose Luis Lopez
GTE. DE A. DE CALIDAD

6/14

Switch para pinzas de centrado de ampollita.

Modelo SJL3,5-N

N° 01654S

U-BV-(Ri ca 1k Ohm).

Nota: Mecanismo igual para frasco vial.

13.- Sistema dosificador:

Velocidad de llenado de ampollitas y viales.

1-2 ml: ± 6000 ampollitas/h.

3 ml: ± 5500 ampollitas/h.

5 ml: ± 4500 ampollitas/h.

10 ml: ± 3700 ampollitas/h.

20 ml: ± 2200 ampollitas/h.

25 ml: ± 2000 ampollitas/h.

30 ml: ± 2000 ampollitas/h.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Ajuste para velocidad llenado de 1 ml- 30ml.

La máquina llenadora cuenta con un variador de velocidad, el cual se ajusta a la velocidad requerida para el tamaño de la ampollita.

Tamaño de Agujas de llenado ampollitas:

Para 1 ml - 30 ml.

Volumen de llenado ml	N°	Longitud de la aguja de llenado mm
1	5	60
2	5	60
3	5	60
5	6	60
10	6A	60
20	6A	60
25	6A	60
30	6A	60

Bombas: Para llenado de contenedores.

Tipo: Bombas rotatorias de pistón.

Marca: S/M

Modelo: S/M

Capacidad:

a) 0.2-2 ml.

b) 2-10 ml.

2 Bobinas de las bombas

Marca: Magnet-Schultz memminger

Tipo: 6FC035, 24 V, 100% ED, 6/55229

Las bombas pueden ajustarse por medio del control:

Marca: Hengstler.

Handwritten signature and date 7/11

REALIZÓ
QFB Jorge Velasco
DEPTO. VALIDACION

REVISÓ
ING. Benigno Garcia B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB Gerardo del Valle A.
GTE DE PRODUCCION

APROBO
QFB Joaquin Lopez
GTE DE CALIDAD

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO S.A. DE C.V.

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Ajuste con el boton de + o -, dependiendo el volumen a llenar. Puede visualizar la lectura en display.

Ajuste para Llenado de vial:
Por diámetro de vial, y por ml.

Vial Ø/ml	Altura de vial	Llenado y gasificado		Escala
		Escala de agujas		
		Longitud Aguja 60 mm	longitud Aguja 70mm	
16.5/2	38	0.8	1.8	5.7
22/5	44	1.3	2.3	5.7
24/10	45	1.0	2.0	6.0
51/100	94.5	5.5	6.5	10.0
16/3	35		1.4	5.3
21.5/5	42.5		1.8	5.7
21.5/10	50.5		2.5	5.7

14.- Sistema de gasificado de contenedores.

Rotámetro: Realiza la operación de gasificado a los frascos viales y ampollitas, cuenta con un sensor electromagnético el cual detecta un flotador que se desplaza según la presión de gas suministrado y tiende a regresar por un lapso de tiempo breve (el tiempo requerido para llenar la ampollita de gas), a su regreso el sensor detecta el flotador y el gasificado se detiene, para pasar a la siguiente fase del proceso.

Ajuste para gasificado:

Estaciones de gasificado: Se cuenta con dos estaciones de gasificado, la primera ocurre cuando la ampollita pasa por el abierto secundario y antes de ser llenada (Pre-gasificado). El segundo gasificado (Post-gasificado) se realiza inmediatamente después de que la ampollita ya ha sido llenada, antes de ser sellada.

Gas utilizado: El gas utilizado para realizar el gasificado debe ser inerte al producto y que previamente se ha esterilizado pasándolo por membrana 0.22 micras. Actualmente se utiliza nitrógeno.

15.- Estación de sopletes.

Nº de sopletes por estación. La máquina llenadora cuenta con 10 sopletes repartidos de la siguiente manera:

REALIZO
QFB Jorge Velazquez
DEPTO. VALIDACION

REVISO
ING. Domingo de la H.
DEPTO. DE PRODUCCION

APROBO
QFB Gerardo del Villar A
GTR. DE PRODUCCION

APROBO
QFB Joaquin Lopez
GTE. DE A. DE CALIDAD

18/14

<u>N° de sopletes</u>	<u>Estaciones</u>
2	Abierto primario.
2	Abierto secundario.
2	Pre calentamiento bajo abierto secundario.
2	Calentamiento anterior al sellado
2	Sellado de ampolleta.

Material de construcción: Construidos en material de laton. diámetro: 8 mm

Botón de ignición. Realiza la operación de permitir el encender los sopletes manualmente.

Abierto primario.

Calienta la punta de la ampolleta para realizar la apertura de punta la ampolleta a un sin tener giro alguno.

Abierto secundario y pre calentamiento bajo el abierto secundario.

Realiza la apertura de la ampolleta con giro, para tener la uniformidad en el abierto de la ampolleta. A su vez calienta la ampolleta para detener una posible contaminación hacia el interior de la ampolleta, y retirar la humedad existente dentro de la ampolleta.

Llenado de contenedor. (Parte del dosificado).

Gasificado. (Parte del gasificado).

Calentamiento anterior al sellado: Retira la humedad posible que pudiera ser atrapada en el interior de la ampolleta antes de pasar al sellado.

Cerrado de ampolleta: La ampolleta es tomada por la punta gira y es calentada por el soplete cuando la ampolleta completamente se calienta y se comienza a fundir, la pinza estira el cuello de la ampolleta, el cerrado ocurre como consecuencia de la fuerza de tensión que tiene el vidrio logrando colapsar la punta al separarse en dos. las pinzas giran y desechan el sobrante.

Celda detectora de flama: Cuando la flama existente en la estación de sellado por alguna razón se apaga y no detecta la celda el calor producido por la flama, se detiene la alimentación automática total de gas, para prevenir una posible explosión.

16.- Sistema giratorio.

Estaciones provistas de impulsores giratorios para ampolletas: Realizan la función de girar a la ampolleta cuando el abierto secundario se está realizando con esto

REALIZÓ
QFB Jorge Vasquez B
DEPTO VALIDACION

REVISÓ
ING. Benigno Garcia B
GTE DE PRODUCCION

APROBO
QFB Gerardo del Villar A
GTE DE PRODUCCION

APROBO
QFB Joaquín López
GTE DE A. DE CALIDAD

se garantiza que la ampollita quede uniformemente abierta. La segunda estación que cuenta con este sistema es el de sellado, por calentamiento uniforme que tiene que sufrir la ampollita para un sellado uniforme.

Componentes del sistema.

El sistema cuenta con poleas propulsoras de movimiento diseñadas para no provocar la ruptura o maltrato a la ampollita. Para producir el movimiento se cuenta con motores (anteriormente descrito, para las dos estaciones), poleas y bandas que le dan velocidad adecuada a la ampollita.

17.- Sistema de extracción.

Componentes del sistema.

Extractor. Ubicado en la parte inferior de la máquina por la segunda estación.

Colectores de extracción, ubicadas en abierto de ampollitas y en el sellado de ampollitas, extrayendo el calor liberado por la utilización de sopletes durante el proceso.

Mangueras de extracción: Conectadas a cada colector y finaliza su conexión en el extractor, este último desaloja el aire caliente hacia la parte inferior de la máquina.

Diámetro de 60 mm de las mangueras de extracción y de 80 mm la manguera de salida del extractor.

Material de construcción: Realizada en silicon para alta temperatura.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

18.- Sistema de alimentación:

Alimentador. Provisto de un sistema ajustador para recibir el recipiente que transporta los contenedores (ampollitas o frascos viales).

Sinfin alimentador. Conduce los contenedores hacia la estrella giratoria.

Alimentador de presión, o contrapeso de los contenedores puestos en el alimentador.

Estrella giratoria de acuerdo al tamaño del contenedor, se cambia según el diámetro requerido por el contenedor. Recorre los contenedores por las diferentes estaciones de llenado.

Riel de transporte. Son depositados los contenedores por la estrella giratoria.

Esclusa final. Retira los contenedores de la estrella, por la varilla expulsora y los coloca en el riel de transporte. Almacenado de ampollita. Son almacenadas las ampollitas que han pasado por el proceso de llenado, una vez que el expulsor las coloca en este almacén. Las ampollitas pueden ser retiradas colocando una charola en la parte inferior de almacén.

REALIZÓ

QFB Jesús Vázquez
DEPTO. VALIDACIÓN

REVISÓ

ING. Enrique Cereza B
DTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO

QFB Gerardo del Villar
DTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO

QFB Joaquín López
DTE. DE CALIDAD

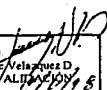
10/14

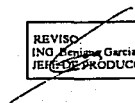
19.- Sistema de taponado.


La máquina llenadora cuenta con un sistema de taponado. El sistema puede ser programado para colocar el tapón, sin presionarlo totalmente, los componentes son los siguientes: Insertor de tapones, alimentador de tapones, riel de conducción hacia el insertor de tapones y vibrador. El insertor de tapones, coloca los tapones en los frascos viales, tomándolos del alimentador de tapones, son conducidos a través del riel de transporte, hacia el almacén de contenedores.

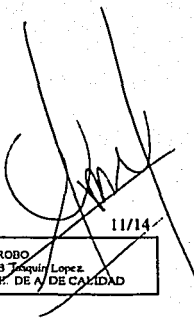
20.- Ubicación de la máquina llenadora "Rota", dentro del área estéril, de la Planta Serono de México. S.A. de C.V.

Se anexa diagrama con la ubicación del equipo de llenado en área estéril, de la planta Serono de México S.A. de C.V.

REALIZÓ 
 QFB José Velázquez D.
 DEPTO. VALIDACIÓN

REVISÓ 
 INO Inés Encinas García B.
 JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO 
 QFB Gerardo del Villar A.
 QTE. DE PRODUCCIÓN

11/14
 APROBO 
 QFB Joaquín López.
 QTE. DE A. DE CALIDAD

21.- Stok de refacciones de reemplazo de la máquina llenadora.

Alimentador circular de tapones 3 ml	1
Alimentador circular de tapones 5 ml	1
Insertor de tapones	1
Riel 3 ml.	1
Riel 5-10 Ø 21.5 ml	1
Embolos lubricadores	3
Llave mariposa 206681	1
Agujas de llenado 6B	2
Agujas de llenado 11	3
Agujas de llenado 5	1
Porta agujas	1
Varilla expulsora 5-10 ml Ø 21.5 ml	1
Varilla expulsora 3 ml Ø 16.5 ml	1
Estrella giratoria 3 ml	1
Estrella giratoria 3 ml (de plastico)	1
Estrella giratoria 6 ml (de plastico)	1
Tornillo sinfin 5-10 ml	1
Banda para estaciones giratorias.	1
Resorte 40 mm, Ø 9 mm.	2
Resorte 230 mm, Ø 10 mm.	4
Resorte 195 mm, Ø 10 mm.	2
Resorte 205 mm, Ø 8 mm.	2
Resorte 195 mm, Ø 10 mm.	2
Resorte 180 mm, Ø 9 mm.	2
Resorte 115 mm, Ø 15 mm.	2
Resorte 138 mm, Ø 7 mm.	2
Resorte 60 mm, Ø 26 mm.	2
Resorte 60 mm, Ø 18 mm.	2
Resorte 85 mm, Ø 17 mm.	4
Resorte 57 mm, Ø 7 mm.	2

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZÓ
 QFB Jorge Valenzuela D
 DEPTO. FABRICACION

REVISÓ:
 ING. Beatriz Cecilia B.
 JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
 QFB Gerardo del Villar A.
 CTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO
 QFB Maximiliano Lopez
 CTE. DFA DE CALIDAD

1244

Resorte 23 mm, Ø 8 mm.	1
Resorte 16 mm, Ø 6 mm.	4
Resorte 23 mm, Ø 6 mm.	2
Resorte 20 mm, Ø 6 mm.	1
Resorte 28 mm, Ø 10 mm.	2
Resorte 30 mm, Ø 7 mm.	5
Boquilla de soplete, abierto primario	1
Boquilla de soplete, de calentamiento	1
Empaque circulares Ø 20 mm	7
Tornillos allen largo 15 mm, Ø4 mm	4
Motor 24 V 100% EB	1
Modelo MSM 6/55362 GTAFO2N20A01	
Abrazadera 70-90 mm	2
Bobina bombas	1
Marca: Magnet-Schultz memminger	
Tipo: 6FC035, 24 V, 100% ED, 6/55229	
Llantas de transporte de ampolleta, Ø 22 mm	6
Switch para pinzas de centrado de ampolleta	1
Modelo SJL3,5-N	
N° O1654S	
U-BV-(Ri ca 1k Ohm).	
Fusible 0.5 A, 250 V	3
Fusible 0.4 A, 250 V	3
Fusible 8 A, 250 V	3
Fusible 6 A, 250 V	3
Fusible 6.3 A, 250 V	3
Micro switch Marca Romania, 220 V 4 A, tipo: 3480 A.	2
Pistón para bomba de llenado 879	1
jeringa para llenado 879	1
Pistón 890	1
jeringa 890	1
Pistón 892	1
jeringa 892	1
Pistón 894	1

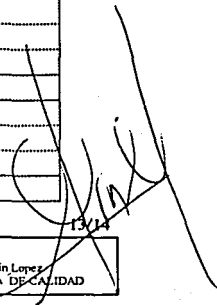
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZÓ
 QFB Jorge Valdez
 DEPTO. VALIDACION

REVISÓ
 ING. Emilio Garcia B.
 JEFE DE PRODUCCION

APROBO
 QFB Gerardo Valle A.
 GTE. DE PRODUCCION

APROBO
 QFB Joaquin Lopez
 GTE. DE A. DE CALIDAD



jeringa 894	1
Tuercas 16 mm para boquillas.	8
Tornillo sinfin 3 ml Ø 16.5 ml	2
Varilla guía para frasco 3 ml	1
Varilla guía para frasco 5 ml	1
Varilla para ampolleta 3 ml	1
Boquillas para geringa (conectores de manguera).	4

22.- Anexo de certificados de calibración de manómetros de la máquina llenadora.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- F Carleton, P Agalloco. Validation of aseptic pharmaceutical processes. New York: Marcel inc, 1986:17:46.
- 2.- Manual de operación de máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik. Serono de México S.A. de C.V. 1998:01-83.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

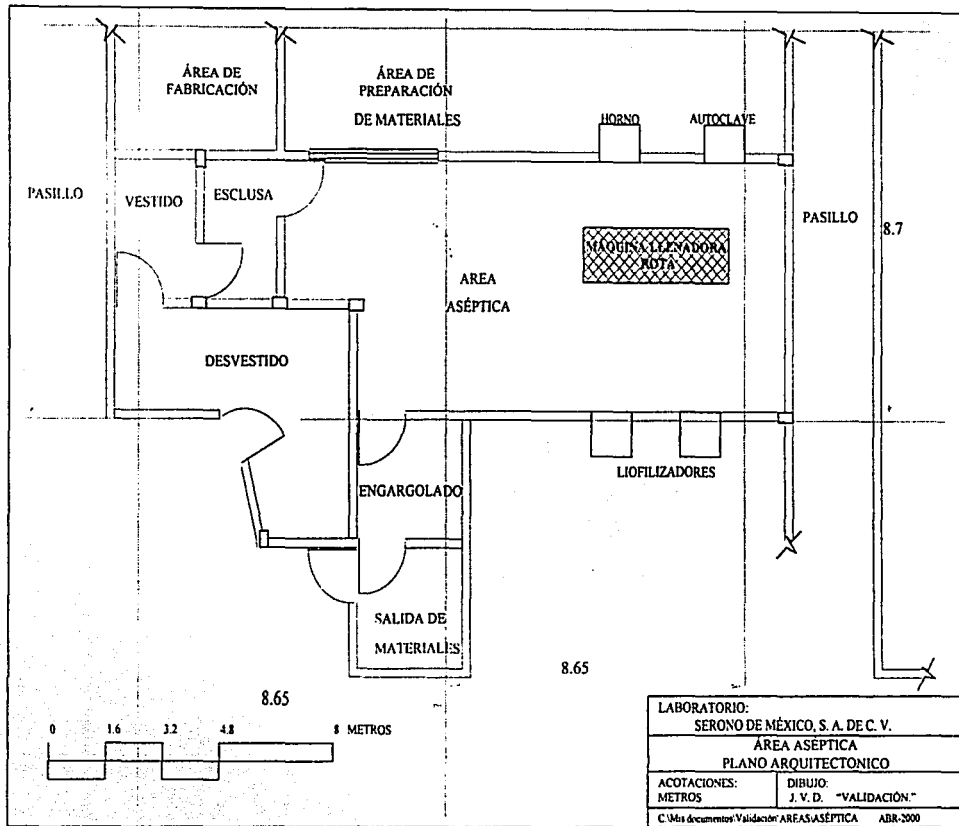
REALIZÓ
QFB Jorge Velazquez D
DEPTO. V.M. IDENTIFICACIÓN

REVISÓ
ING. Gerardo Garcia B
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB Gerardo del Villar A
OTE DE PRODUCCIÓN

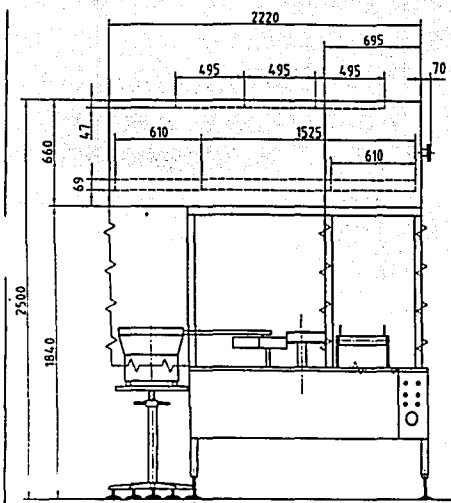
APROBO
QFB Juan Lopez
OTE DE A. DE CALIDAD

14/14



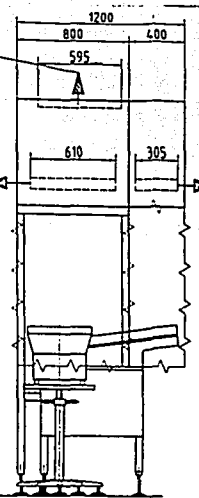
LABORATORIO: SERONO DE MEXICO, S. A. DE C. V.	
AREA ASEPTICA PLANO ARQUITECTONICO	
ACOTACIONES: METROS	DIBUJO: J. V. D. "VALIDACION."
C:\Mis documentos\Validacion\AREAS ASEPTICA ABR-2000	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

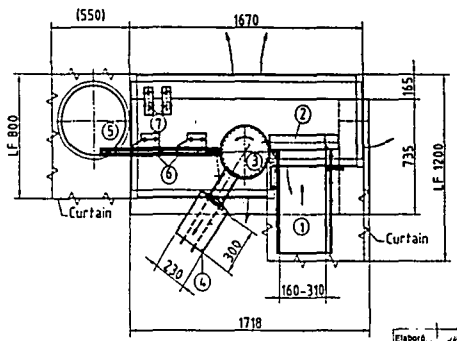


Pre-Filter 3pcs.
size 495x595x47

HEPA-Filter
size 1525x610x69
and size 610x610x69



HEPA-Filter
size 305x610x69



- ① Conducto alimentador
- ② Alimentador sinfin.
- ③ Proceso giratorio.
- ④ Conducto de almacenaje
- ⑤ Alimentador de tapones.
- ⑥ Linea conductora
- ⑦ Bombas de llenado

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE LLENADO ASÉPTICO

CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN: DIMENSIONES DEL EQUIPO.

EQUIPO: MAQUINA LLENADORA ROTA R320PA-G

Elaboró: *[Signature]*
D.P.B. Jarama Velasco
Departamento de Validación

Verificó: *[Signature]*
D.P.B. Benavente B.
Jefatura de Producción

Autorizó: *[Signature]*
ING. Gerardo del Villar A.
Directivo de Producción

Aprobó: *[Signature]*
ING. Alfonso López
D. G.A. de Calidad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

16

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

DEPARTAMENTO DE: PRODUCCIÓN	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO EQUIPO: MÁQUINA LLENADORA "ROTA"	FECHA: 23 DE JUNIO DE 1998	PAGINA: 1 DE 2
--------------------------------	--	-------------------------------	-------------------

TAREA	DIARIO	SEMANAL	MENSUAL	TRIMESTRAL	ANUAL	OTRO
UNIDAD DE FLUJO LAMINAR (UFL).						
Mantener la UFL siempre libre, que permita la circulación libre del aire	■					
Verificar las lámparas que enciendan correctamente en silencio y que no parpadeen.			■			
Verificar la apariencia de todos los fusibles, al reemplazarlos cerciorece de que el switch esté en off.			■			
Realizar la limpieza de las superficies de acero inoxidable.		■				
Realizar el cambio de prefiltros y/o cuando estén perforados.				■		
Realizar el cambio de filtros HEPA						■ DE 2 AÑOS
Realizar el monitoreo de filtros HEPA.	■					
MANTENIMIENTO GENERAL DE LA MÁQUINA						
Lubricar el motor y los mecanismos de transmisión				■		
Limpiaar la estrella y polea giratoria.	■					
Al modificar el equipo de ampolletas a frasco o viceversa, realizar la limpieza de las piezas y el equipo						■ EN CADA CAMBIO
Realizar limpieza de alimentador , nel y salida de ampolletas	■					
Checar el avance de las pinzas que retiran el sobrante de la ampolleta. (realizar limpieza y engrasado)	■					
Realizar limpieza de poleas de goma que mueven las ampolletas en las estaciones de sellado y preca'entamiento	■					
Verificar, limpiar y lubricar el soporte de las pinzas que retiran el sobrante de ampolletas	■					
Verificar, limpiar y lubricar el mecanismo que da movimiento a las agujas de llenado	■					
Verificar los cables que dan movimiento a las pinzas del sellado, que no se encuentren en mal estado.	■					

REALIZÓ
OPB JORGE VALDEZ
DEPTO DE PRODUCCION

REVISÓ
ING JORQUIN BELTRAN
JEFE DE MANTENIMIENTO

REVISÓ
ING BENIGNO PARRA
JEFE DE PRODUCCION

APROBÓ
ING JORGE VALDEZ
GERENTE DE IIC Y MANT

APROBÓ
OPB OSWALDO DEL VALLE
GERENTE DE PRODUCCION

FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

DEPARTAMENTO DE: PRODUCCIÓN	PROGRAMA DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO EQUIPO: MÁQUINA LLENADORA "ROTA"	FECHA: 23 DE JUNIO DE 1998	PAGINA: 2 DE 2
---------------------------------------	---	--------------------------------------	--------------------------

TAREA	DIARIO	SEMANAL	MENSUAL	TRIMESTRAL	ANUAL	OTRO
Verificar y de ser necesario tensar las bandas dentadas de transmisión						
Retirar, limpiar y engrasar el avance de las pinzas que retiran el sobrante de ampollita.						
Limpia y engrasar el soporte de las poleas giratorias de precalentamiento y sellado.						
Realizar limpieza y lubricación de todos los soportes.						
Realizar limpieza y lubricación de todas las levas.						
Realizar una revisión de la máquina, de todas las partes móviles, verificar un correcto funcionamiento						
Verificar el voltaje de alimentación						
Verificar piezas sometidas a fricción y cambiarlas cuando sea necesario.						De preferencia utilizar repuestos originales.
Verificar que no existan fugas en la instalación de gas						

OBSERVACIONES: Nota: No realice lubricación con aceite mineral, no realice mezclas con aceite mineral con aceite mineral con lubricante sintético, solo utilice lubricante sintético.

REALIZÓ:
QFB. JORGE V. GÓMEZ
DEPTO. DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. J. S. SUTRAN
JEFE DE MANTENIMIENTO

REVISÓ:
BENIGNO CARDO
JEFE DE PRODUCCIÓN

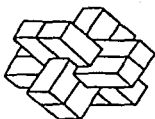
APROBO:
ALBERTO...
GERENTE DE ING. Y MANT.

APROBO:
QFB. GERARDO DESTILLAR
GERENTE DE PRODUCCIÓN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

18

X. REPORTE DE CALIBRACIONES.



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-036-98

FECHA: 08/MAY/1998

INFORME DE CALIBRACION DE VACUOMETRO DIGITAL

EMPRESA: ING. ENRIQUE GARCIA REYNOSO

REPRESENTANTE: ING. ENRIQUE GARCIA REYNOSO

IDENTIFICACION: MARCA: OMEGA MODELO: DPG-500
SERIE: 409-016-0029 CODIGO: S/C

ALCANCE DE MEDICION: 0 psi A -14 psi

CLASE DE EXACTITUD: SERIE B C-0,2

DIVISION MINIMA: 1 psi RESOLUCION: 1 psi

INSPECCION: ADECUADA

REALIZADO POR: IQ ANDRES DE LA LLAVE HERNANDEZ

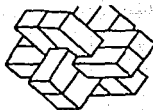
DICTAMEN: APROBADO CUMPLE CON LA NORMA

VIGENCIA: DOCE MESES

PROXIMA CALIBRACION: 08 DE MAYO DE 1999

PR-2 1/4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-036-98

FECHA: 08/MAY/1998

PROCEDIMIENTOS QUE APLICAN

- Procedimiento No.: MTPR006

ESPECIFICACIONES DE INSTRUMENTOS:

PATRON DE REFERENCIA:

(X) CALIBRADOR DE VACIO:

Marca: AMETEK (BOMBA), USG (VAC) Serie: 10/91(BOMBA) 0893 (VAC)

Intervalo: 0 a 67 73 kPa Incertidumbre: 1.6 %ET

Fecha de calibración: 29/SEP/97 Vigencia: 1 año

CRITERIOS DE ACEPTACION

El instrumento se considera dentro de especificaciones si cumple con el error máximo permitido de acuerdo a su clase de exactitud (0.2 % ESCALA TOTAL).

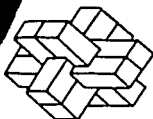
TABLA DE LECTURAS

INSTRUMENTO PATRON	ASCENSO		DESCENSO	
	LEC-1	LEC-2	LECT-1	LECT-2
-2,0000	-2	-2	-2	-2
-4,0000	-4	-4	-4	-4
-6,0000	-6	-6	-6	-6
-8,0000	-8	-8	-8	-8
-10,0000	-10	-10	-10	-10

PR-2

2/4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-036-98

FECHA: 08/MAY/1998

TABLA DE LECTURAS

INSTRUMENTO PATRON	LECTURAS EN (kPa.).			
	ASCENSO		DESCENSO	
	LEC-1	LEC-2	LECT-1	LECT-2
13,8	13,8	13,8	13,8	13,8
27,6	27,6	27,6	27,6	27,6
41,4	41,4	41,4	41,4	41,4
55,2	55,2	52,2	55,2	55,2
69,0	69,0	69,0	69,0	69,0

R E S U L T A D O S

PUNTOS DE CALIBRACION	ERROR RELATIVO (%) EXACTITUD	
	LECT-1	LECT-2
	-2,0000	0,0
-4,0000	0,0	0,0
-6,0000	0,0	0,0
-8,0000	0,0	0,0
-10,0000	0,0	0,0

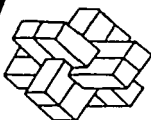
ERROR RELATIVO (%) DE HISTERESIS: 0,00

ERROR RELATIVO (%) DE REPETIBILIDAD: 0,00

PR-2

3/4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-036-98

FECHA: 08/MAY/1998

Hermeticidad: ADECUADA

Ajuste a cero: ADECUADO

Temperatura de Trabajo: 25.4°C

Humedad Relativa: 59.7%

OBSERVACIONES:

- Las unidades del instrumento estan dadas en psi, para convertir a KPa (Unidades del SI) multiplicar por: 6.8947.

RECOMENDACIONES: Calibrarse nuevamente en doce meses

CONCLUSIONES: Aprobado

BIBLIOGRAFIA:

- X NMX-CH-003-SCFI-1993, " INSTRUMENTOS DE MEDICION DE PRESION, VACUOMETROS Y MANOVACUOMETROS INDICADORES Y REGISTRADORES CON ELEMENTO ELASTICO (INSTRUMENTOS ORDINARIOS)".
- X NOM-013-SCFI-1993, "INSTRUMENTOS DE MEDICION MANOMETROS CON ELEMENTO ELASTICO ESPECIFICACIONES".

APROBACIONES:

REALIZADO POR

NOMBRE: IQ ANDRÉS DE LA LLAVE H.
CARGO: GERENTE DE PRESION

APROBADO POR

TFI GABRIELA MATA ALANIS
DIRECTOR DE METROLOGIA

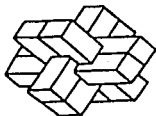
ESTE INFORME UNICAMENTE ES VALIDO PARA EL INSTRUMENTO IDENTIFICADO ANTERIORMENTE Y BAJO LAS CONDICIONES DE TRABAJO ESPECIFICADAS EN EL MISMO.

SE PROHIBE LA REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL DE ESTE DOCUMENTO SIN PREVIA AUTORIZACION DE PROFETEC, S.A. DE C.V.

PR-2

4/4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-035-98

FECHA: 08/MAY/1998

. INFORME DE CALIBRACION PARA MANOMETRO DIGITAL

EMPRESA: ING. ENRIQUE GARCIA REYNOSO

REPRESENTANTE: ING. ENRIQUE GARCIA REYNOSO

IDENTIFICACION: MARCA: OMEGA MODELO: DPG-500
SERIE: 409-016-0029 CODIGO: S/C

ALCANCE DE MEDICION: 0 psi a 500 psi

CLASE DE EXACTITUD: SERIE B C 0,2

DIVISION MINIMA: 1 psi RESOLUCION: 1 psi

INSPECCION: APROBADA

REALIZADO POR: IQ ANDRES DE LA LLAVE HERNANDEZ

DICTAMEN: APROBADO CUMPLE CON LA NORMA

VIGENCIA: DOCE MESES

PROXIMA CALIBRACION: 08 DE MAYO DE 1999

PR-2

1/4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



PROFETEC

PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-035-98
FECHA: 08/MAY/1998

PROCEDIMIENTOS QUE APLICAN

- Procedimiento No.: MTPR003

ESPECIFICACIONES DE INSTRUMENTOS:

PATRON DE REFERENCIA:

CAL-PAL:

Marca: AMETEK

Serie: 069224-200

Intervalo: 0 a 1 378 94 kPa

Incertidumbre: 0,2 %ET

Fecha calibración: 24/JUL/97

Vigencia: 1 año

PROCEDIMIENTOS QUE APLICAN

- Procedimiento No.: MTPR006

CRITERIOS DE ACEPTACION

El instrumento se considera dentro de especificaciones si cumple con el error máximo permitido de acuerdo a su clase de exactitud (0,2 % ESCALA TOTAL).

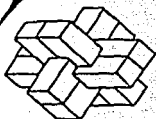
TABLA DE LECTURAS

INSTRUMENTO PATRON	LECTURAS EN (psi)			
	ASCENSO LEC-1	LEC-2	DESCENSO LECT-1	LECT-2
30,00	29	29	29	29
60,00	59	59	59	59
90,00	89	89	89	89
120,0	120	119	120	120
150,0	150	150	150	150

PR-2

2/4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-035-98

FECHA: 08/MAY/1998

TABLA DE LECTURAS

INSTRUMENTO PATRON	ASCENSO		DESCENSO	
	LEC-1	LEC-2	LECT-1	LECT-2
206,84	199,95	199,95	199,95	199,95
413,68	406,80	406,80	406,80	406,80
620,52	613,60	613,60	613,60	613,60
827,36	827,40	820,50	827,40	827,40
1034,21	1034,20	1034,20	1034,20	1034,20

RESULTADOS

PUNTOS DE CALIBRACION	ERROR RELATIVO (%) EXACTITUD	
	LECT-1	LECT-2
30,00	0,2	0,2
60,00	0,2	0,2
90,00	0,2	0,2
120,00	0,0	0,2
150,00	0,0	0,0

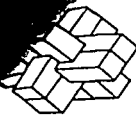
ERROR RELATIVO (%) DE HISTERESIS: 0,2

ERROR RELATIVO (%) DE REPETIBILIDAD: 0,2

PR-2

3/4

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



PROFETEC
PROFESIONALES EN TECNOLOGIA, S.A. DE C.V.



REFERENCIA: PR-035-98
FECHA: 08/MAY/1998

Hermeticidad: ADECUADA

Ajuste a cero: ADECUADO

Temperatura de Trabajo: 25.1°C

Humedad Relativa: 60.4%

OBSERVACIONES:

- Se ajuste de -2 a 0 psi y 154 a 150 psi
- Las unidades del instrumento estan dadas en psi, para convertir a KPa (Unidades del SI) multiplicar por: 6.8947

RECOMENDACIONES: Calibrarse nuevamente en doce meses

CONCLUSIONES: Aprobado

BIBLIOGRAFIA:

- NMX-CH-003-SCFI-1993, " INSTRUMENTOS DE MEDICION DE PRESION, VACUOMETROS Y MANOVACUOMETROS INDICADORES Y REGISTRADORES CON ELEMENTO ELASTICO (INSTRUMENTOS ORDINARIOS) ".
- NOM-013-SCFI-1993, "INSTRUMENTOS DE MEDICION MANOMETROS CON ELEMENTO ELASTICO ESPECIFICACIONES".

APROBACIONES:

REALIZADO POR

APROBADO POR

NOMBRE: IQ ANDRES DE LA LLAVE H.
 CARGO: GERENTE DE PRESION.

TFI GABRIELA MATA ALANIS
 DIRECTOR DE METROLOGIA

ESTE INFORME UNICAMENTE ES VALIDO PARA EL INSTRUMENTO IDENTIFICADO ANTERIORMENTE Y BAJO LAS CONDICIONES DE TRABAJO ESPECIFICADAS EN EL MISMO.

SE PROHIBE LA REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL DE ESTE DOCUMENTO SIN PREVIA AUTORIZACION DE PROFETEC, S.A. DE C.V.

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

MILLIPORE

**CERTIFICADO
DE
CALIBRACION**

Equipo :	Integritest II Plus, Catálogo XEIP11000
Número de Serie :	2342
Manómetro calibrado en libras/pulgada cuadrada clave 001.	
Fecha de Calibración :	Junio 16, 1998
Hora :	19: 18 Hrs.
Prueba realizada por :	Q.B.P. Jesús Guzmán Lara.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CALIBRATION

INTEGRITEST II

SERIAL # 2342
GAUGE 001
DATE 06-16-1998
LINE 19175100
TESTED BY
JESUS GUISMAN L.

FEED VALUE OK
BYPASS VALVE OK
TRAP VALVE OK
SAMPLE VALVES OK
EXHAUST VALVE OK
LED INDICATORS OK
DISK READ / WRITE . OK
XDCR SPAN 0.25 PSI
+/- 0.50 MAX.
ABSOLUTE XDCR 0.15 PSI
+/- 0.60 MAX.
DIFF XDCR 0.00 PSI
+ 0.04 - 0.00 MAX.
DELTA PRESS -1.15 PSI
+/- 0.75 MAX.
INTERNAL LEAK 0.02 PSI
0.10 PRIMARY MAX.
0.04 SECONDARY MAX.
NEEDLE VALVE @ 18.5 LPM
5 - 20 Recommended
MECHANICAL
LATCH TIGHT ✓
SLIDES TIGHT ... ✓
TUBING FIT ✓
PRINTER COVER .. ✓
SCREEN TIGHT ... ✓
MODULE POSITION .. ✓
PRINTER FUNCTION ✓

! " # \$ % ' () * + , - . / 0 1 2 3 4 5 6 7
8 9 : ; < = > ? @ A B C D E F G H I J K L M N O

P Q R S T U V W X Y Z [\] ^ _ ` a b c d e f g
h i j k l m n o p q r s t u v w x y z { | } ~

APPEARANCE ✓

PASSED

Signature *Jesus Guzman*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MILLIPORE

**CERTIFICADO
DE
CALIBRACION**

Mueble cerrado	Correcto
Cierre de la pantalla	Correcto
Conexiones de tubería	Correcto
Cubierta de la impresora	Correcto
Cierre de la cubierta	Correcto
Posición del módulo	Correcto
Función de la impresora	Correcto
Apariencia	Adecuada
Resultado	Aprobado

Atentamente


Q.F.I. José Antonio Ayala Flores.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MILLIPORE

CERTIFICADO DE CALIBRACION

RESULTADOS

Equipo	Resultado
Válvula de Alimentación	Adecuado
Válvula de Bypass	Adecuado
Válvula de Trampa	Adecuado
Válvulas de Muestreo	Adecuado
Válvula de Salida	Adecuado
Indicadores de funciones	Adecuado
Lectura de clave del disco	Adecuado

Equipo	Resultado	Resultado
Transductor span XDCR	0.35 Psi	± 0.60 Psi
Transductor absoluto	0.15 Psi	± 0.60 Psi
Transductor diferencial	0.20 Psi	+ 0.04 - 0.02
Presión diferencial	- 0.13 Psi	± 0.75 Psi
Fugas internas		
Circuito primario	0.02 Psi	0.1 Psi
Circuito secundario	0.04 Psi	0.06 Psi
Válvula de aguja	18.5 Lpm	5.20 Lpm

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTRUMENTACION AVANZADA JR S.A. DE .C.V.

INFORME DE CALIBRACION

Cliente. Serono de México, S A. de C.V.
Av. Rio Churubusco No. 658
Col. El Sifón
09400, MEXICO D.F

Folio: 2081098

Equipo: Contador de partículas **Modelo:** 200L mca. Met One **No. de serie:** 90052743A

Fecha de Calibración: 22 de Octubre de 1998

Este equipo fué calibrado utilizando los siguientes estándares de tamaño de partículas con trazabilidad NIST.

Fabricante	Tamaño um	Desv. est.	Material	Lote
Duke Sci.	0.304	± 6 nm	Latex	16939
Duke Sci.	0.519	± 5 nm	Latex	18249
Duke Sci.	2.5	+ 0.5 um	Cristal	18845
Duke Sci.	5.10	+ 0.5 um	Cristal	18821
Duke Sci.	10.90	+ 1.1 um	Cristal	17129

Los métodos de calibración seguidos, cumplen con lo establecido en los procedimientos de la norma ASTM F649-80.

Próxima calibración recomendada: 22 de Abril de 1999

Por esto medio hacemos constar que el instrumento cumple con los siguientes procedimientos:

- Inspección visual de todos sus componentes
- Prueba de operación a la temperatura especificada para cada instrumento.

Reporte de calibración: El instrumento cumple con las especificaciones indicadas por el fabricante, encontrándose bajo funcionamiento óptimo.

Firma del responsable de la calibración.

Nota: Los resultados expresados en este informe de calibración son válidos en las condiciones bajo las cuales se efectuaron las mediciones. Se prohíbe la reproducción de este informe sin el permiso expreso del laboratorio.

Hoja: 1 de 3

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



INSTRUMENTACION AVANZADA JR S.A. DE .C.V.

Resultados

Respuesta del instrumento

Estándar	Tamaño	Voltaje
Mca. um		mV
Duke Sci.	0.304	10
Duke Sci.	0.519	19
Duke Sci.	2.5	300
Duke Sci.	5.1	800
Duke Sci.	10.9	4,500

Valores ajustados para cada canal

Canal	Tamaño	Voltaje actual	Voltaje ajustado
No.	um	mV	mV
1	0.3	9.85	9.84
2	0.5	17.08	18.03
3	1.0	60.20	58.85
4	2.0	249.1	212.26
5	5.0	1,039	773.33
6	10.0	4,110	3,615

Reporte de parámetros de referencia:

Nivel de ruido: 9 mV Corriente de la lámpara: 109.2 mA

Voltaje de la lámpara: n/a V Voltaje de referencia para la calibración: n/a mV

Prueba de cero conteos con filtro de 0.2 um. Cumple

Funcionamiento del cronómetro: Cumple

Flujo : 1.0 scfm

Flujo medido: 1.0 scfm +/- 0.01 scfm. Incertidumbre: 1.0 %

Flujo ajustado: 1.0 scfm +/- 0.01 scfm. Incertidumbre: 1.0 %

Observaciones: El instrumento se ajustó dentro de las especificaciones con respecto a la exactitud del instrumento

Instrumentos utilizados

Instrumento	Marca	No. de serie	Precisión	Fecha de cal.	Vencimiento
Multímetro	Hewlett P	JP35001238	± 0.2%	28-01-98	28-04-99
Flujómetro	Sierra Inst	25895	± 2%	18-09-98	18-09-99
Osciloscopio	Titachi	5113550	± 5%	14-09-98	14-09-99

Trazabilidad

Estándares de microsferas	NIST
Flujómetro	NIST
Multímetro	I M P > CENAM
Osciloscopio	INyMET > CENAM

Responsable: Biol. Alejandro Torres

Revisó: Ing. Rubén Torres Lázari

Hoja 2 de 3

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GmbH + Co. KG
Postfach 20
Rheinstrasse 8
D-79660 Wehr 2,
Tele: 793 323
Fax 07761/567-126
Tel. (07761) 567-0



PRÜFZERTIFIKAT

Certificate

Customer: SERONO
MEXICO
KOM-NR. 45.305/96

Order-No.: 905568 LF-Nr. 109008 K.96.2028

Type / Model: LF-Unit for Machine-No.: R 920 /
Stainless Steel

Year built: February 1997

HEPA-Filter: 1 pc 1525 x 610 x 69 mm
1 pc 610 x 610 x 69 mm
1 pc 305 x 610 x 69 mm

Pra-Filter 3 pcs 495 x 495 x 47 mm

Electrical equipment in accordance with the attached circuitry diagram and list of equipment.

LF-velocity in new condition: 0.45 m/s

Transformer position in new condition:

Special remarks: /

Acceptance measurement: This unit conforms and mode of operation with the specification of US-Federal-Standard 209d, Class 100, and the Guidelines of VDI 2083, Class 3, respectively. The design and mode of operation have been tested by operational in-house checks.
Air cleanness test with a particle counter.

Date: 24.02.1997

Inspector

(Signature)
(Name)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Servicios Integrales Lazer

Sergio Alejandro Torres Lazarín

CERTIFICADO DE CALIBRACION

Compañía: Serono de México S.A. de C.V.
Av. Rio Churubusco No. 658
Col. El Sifón

Folio: 21497

Deleg., MEXICO D.F.

Equipo: Contador de partículas
No. de Ser. 90052743A

Modelo: 200L mca. Met One

Fecha de Calibración: 10/17/97

Este equipo fué calibrado utilizando los siguientes estándares de tamaño de partículas con trazabilidad NIST.

Fabricante	Tamaño	Dev. est.	Material	Lote
	um			
Duke Sci. 0.304	± 6 nm	Latex	16939	
Duke Sci. 0.519	± 5 nm	Latex	18249	
Duke Sci. 2.5	± 0.5 um	Cristal	18645	
Duke Sci. 5.10	± 0.5 um	Cristal	18821	
Duke Sci. 10.90	± 1.1 um	Cristal	17129	
Duke Sci. 20.60	± 1.4 um	Cristal	17127	

Los métodos de calibración seguidos, cumplen con lo establecido en los procedimientos de la norma USP 23-NF 18 [788].

Próxima calibración recomendada: 10/17/98

Por este medio hacemos constar que el instrumento cumple con los siguientes procedimientos:

- Inspección visual de todos sus componentes.
- Prueba de operación a la temperatura especificada para cada instrumento.

Reporte de calibración: El instrumento cumple con las especificaciones indicadas por el fabricante, encontrándose en funcionamiento óptimo.

Firma del responsable de la calibración.

Nota: Los resultados expresados en este informe de calibración son válidos en las condiciones bajo las cuales se efectuaron las mediciones. Se prohíbe la reproducción de este informe se el permiso expreso del laboratorio.

Hoja: 1 de 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SCI **servicontrol industrial**

VENTA, INSTALACION Y MANTENIMIENTO DE INSTRUMENTOS DE MEDICION Y CONTROL INDUSTRIAL

INFORME DE CALIBRACION

DATOS DEL USUARIO		REFERENCIA ARCHIVO	INF3A.98
RAZON SOCIAL:	SERONO DE MEXICO, S.A. DE C.V.		
DOMICILIO:	AVENIDA RIO CHURUBUSCO No.658 Col.EL SIFON		
GIRO:	LABORATORIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS		
EMISION:	SEPTIEMBRE 1998	VENCE:	MARZO 1999
		VIGENCIA:	6 MESES

DATOS DEL INSTRUMENTO PATRON

INSTRUMENTO:	Manovacúmetro Patrón		
SERIE:	9510	MARCA:	Omega
		MODELO:	DP500G
CERTIFICACION OFICIAL:	VARIABLE: Presión	RANGO:	-14/500 PSI
		INTERVALO:	1.00
NUMERO:	PR-35/36-98	EMISOR:	Profesionales en tecnología, S.A.

DATOS GENERALES DE LA CALIBRACION

NORMA O METODO EMPLEADO:	COMP.	TEMP:	20°C.	H/R:	40%
GRAFICA:	NO	EVENTO:	NORMAL	EN:	LABORATORIO
OBSERVACIONES:	SE INCLUYEN EN ESTE INFORME TRES MANOMETROS. DEL EQUIPO DE LLENADORA ROTA				
ESTE INFORME SE COMPONE DE	4	HOJAS, INCLUYENDO LA PORTADA. Y AMPARA LOS FOLIOS:			
	25, 26, 27.				

FIRMA

RESPONSABLE

FIRMA

RESPONSABLE DEL AREA

ESTE INFORME DE CALIBRACION INCLUYE LOS DATOS REQUERIDOS PARA CONFIAR LA RECOMENDACION SHC-D-2:1989, ASI COMO LA RECOMENDACION SHC-D-1:1988 NO PUEDE SER MODIFICADO EN FORMA PARCIAL O TOTAL SIN LA AUTORIZACION PREVIA DEL LABORATORIO DE METROLOGIA DEL SISTEMA NACIONAL DE CALIBRACION DE LA SUBDIRECCION DE METROLOGIA DIRECCION GENERAL DE NORMAS, SECOFI

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SCI **servicontrol industrial**

VENTA, INSTALACION Y MANTENIMIENTO DE INSTRUMENTOS DE MEDICION Y CONTROL INDUSTRIAL

INFORME DE CALIBRACION

DATOS DEL INSTRUMENTO

		FOLIO		25	
NOMBRE		MANOMETRO BOURDON			
AREA		LABORATORIO			
UBICACION		AREA ESTERIL			
EQUIPO		LLENADORA ROTA			
MARCA		FESTO		EMISION	
MODELO		S/M		30 de September de 1998	
SERIE		S/N		PROXIMO	
RANGO		0 10		30 de March de 1999	
ESCALA		0.5		VIGENCIA	
				6 MESES	
				UNIDADES	
				BARS	

COMPARACION DE LECTURAS

LECTURAS DEL INSTRUMENTO				DESVIACION DEL INSTRUMENTO CALIBRADO		ERROR PORCENTUAL
ANTES		DESPUES		ANTES	DESPUES	%
PATRON	A CALIBRAR	PATRON	A CALIBRAR			
0	0	0	0	0	0	0
4	4	4	4	0	0	0
6	6	6	6	0	0	0
8	8	8	8	0	0	0

RESULTADO

PERSONAL Y FIRMAS

CALIBRADO	SI	CONTRATISTA	SERVICONTROL INDUSTRIAL
REPARADO	NO	CALIBRO	ING. ADAN LOPEZ
REEMPLAZADO	NO	APROBADO POR	O.F.B. BENINGNO GARCIA
FUERA DE SERVICIO	NO	Vo. B. AREA	O.F.B. BENINGNO GARCIA
APROBADO	SI	No. de hojas	1/1

OBSERVACIONES:

NIGUNA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SCI **servicontrol industrial**

VENTA, INSTALACION Y MANTENIMIENTO DE INSTRUMENTOS DE MEDICION Y CONTROL INDUSTRIAL

INFORME DE CALIBRACION

DATOS DEL INSTRUMENTO

		FOLIO		27	
NOMBRE		MANOMETRO BOURDON			
AREA		LABORATORIO			
UBICACION		AREA ESTERIL			
EQUIPO		LLENADORA ROTA			
MARCA	WIKA	SERVICIO	EMISION	30 de Septiembre de 1998	
MODELO	S/M			PROXIMO	30 de March de 1999
SERIE	S/N	VIGENCIA			6 MESES
RANGO	0 1.6	UNIDADES		BARS	
ESCALA	0.1				

COMPARACION DE LECTURAS

LECTURAS DEL INSTRUMENTO				DESVIACION DEL INSTRUMENTO CALIBRADO		ERROR PORCENTUAL %
ANTES		DESPUES		ANTES	DESPUES	
PATRON	A CALIBRAR	PATRON	A CALIBRAR			
0	3	0	0	3	0	0
0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0
1	1	1	1	0	0	0
1.5	1.5	1.5	1.5	0	0	0

RESULTADO

PERSONAL Y FIRMAS

CALIBRADO	SI	CONTRATISTA	SERVICONTROL INDUSTRIAL
REPARADO	NO	CALIBRO	ING. ADAN LOPEZ
REEMPLAZADO	NO	APROBADO POR	O.F.B. BENINGNO GARCIA
FUERA DE SERVICIO	NO	Ve De AREA	O.F.B. BENINGNO GARCIA
APROBADO	SI	No. de hojas	1/1

OBSERVACIONES: NINGUNA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INFORME DE CALIBRACION

RAZON SOCIAL: SERONO DE MEXICO, S.A. DE C.V.
DOMICILIO: AVENIDA RIO CHURUBUSCO No.658 Col.EL SIFON
GIRO: LABORATORIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS
EMISION: 08-Sep-97 VENCE: 08-Sep-98 VIGENCIA: UN AÑO

DATOS DEL INSTRUMENTO PATRON

INSTRUMENTO: Manovacuómetro Patrón
SERIE: 9510 MARCA: Omega MODELO: DP500G
VARIABLE: Presión RANGO: -14/500 INTERVALO: 1.00
PSI
CERTIFICACION OFICIAL:
NUMERO: PR-131-97 EMISOR: Profesionales en tecnología, S.A.

DATOS GENERALES DE LA CALIBRACION

NORMA O METODO EMPLEADO: COMP. TEMP: 20°C. H/R: 40%
GRAFICA: NO EVENTO: NORMAL EN: LABORATORIO
OBSERVACIONES: SE INCLUYEN EN ESTE INFORME TRES MANOMETROS,
DEL EQUIPO DE LLENADORA ROTA

ESTE INFORME SE COMPONE DE 4 HOJAS, INCLUYENDO LA PORTADA. Y
AMPARA LOS FOLIOS:

25, 26, 27.

FIRMA

RESPONSABLE TÉCNICO

FIRMA

RESPONSABLE DEL AREA

ESTE INFORME DE CALIBRACION INCLUYE LOS DATOS REQUERIDOS PARA CUMPLIR LA RECOMENDACION SNC-D-2-1989, ASI COMO LA RECOMENDACION SNC-D-1-1988 NO PUEDE SER MODIFICADO EN FORMA PARCIAL O TOTAL SIN LA AUTORIZACION PREVIA DEL LABORATORIO DE METROLOGIA DEL SISTEMA NACIONAL DE CALIBRACION DE LA SUBIRECCION DE METROLOGIA. DIRECCION GENERAL DE NORMAS. SECOFI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INFORME DE CALIBRACION

DATOS DEL INSTRUMENTO

		FOLIO	25
NOMBRE	MANOMETRO BOURDON		

AREA	LABORATORIO		
UBICACION	LABORATORIO		
EQUIPO	LLENADORA ROTA		

MARCA	FESTO	SERVICIO	EMISION	8 de September de 1997
MODELO	S/M			
SERIE	S/N	PROXIMO		8 de September de 1998
RANGO	0 10		VIGENCIA	UN AÑO
ESCALA	1	UNIDADES	BARS	

COMPARACION DE LECTURAS

LECTURAS DEL INSTRUMENTO				DESVIACION DEL INSTRUMENTO CALIBRADO		ERROR PORCENTUAL
ANTES		DESPUES		ANTES	DESPUES	%
PATRON	A CALIBRAR	PATRON	A CALIBRAR			
0	0	0	0	0	0	0
4	4	4	4	0	0	0
6	6	6	6	0	0	0
8	8	8	8	0	0	0

RESULTADO

PERSONAL Y FIRMAS

CALIBRADO	SI	CONTRATISTA	SERVICONTROL INDUSTRIAL
REPARADO	NO	CALIBRO	ING. ADAN LOPEZ
REEMPLAZADO	NO	APROBADO POR	Q.F.B. BENINGNO GARCIA
FUERA DE SERVICIO	NO	Vo. Bo. AREA	Q.F.B. BENINGNO GARCIA
APROBADO	SI	No. de hojas	1/1

OBSERVACIONES: NIGUNA

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

INFORME DE CALIBRACION

DATOS DEL INSTRUMENTO

		FOLIO	26
NOMBRE	MANOMETRO BOURDON		

AREA	LABORATORIO		
UBICACION	LABORATORIO		
EQUIPO	LLENADORA ROTA		

MARCA	WIKA		SERVICIO	EMISION	8 de September de 1997
MODELO	S/M				PROXIMO
SERIE	S/N			UN AÑO	
RANGO	0	1.6	VIGENCIA	UN AÑO	
ESCALA	0.1		UNIDADES	BARS	

COMPARACION DE LECTURAS

LECTURAS DEL INSTRUMENTO				DESVIACION DEL INSTRUMENTO CALIBRADO		ERROR PORCENTUAL
ANTES		DESPUES		ANTES	DESPUES	%
PATRON	A CALIBRAR	PATRON	A CALIBRAR			
0	3	0	0	3	0	0
0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0
1	1	1	1	0	0	0
1.5	1.5	1.5	1.5	0	0	0

RESULTADO

PERSONAL Y FIRMAS

CALIBRADO	SI	CONTRATISTA	SERVICONTROL INDUSTRIAL
REPARADO	NO	CALIBRO	ING. ADAN LOPEZ
REEMPLAZADO	NO	APROBADO POR	Q.F.B. BENINGNO GARCIA
FUERA DE SERVICIO	NO	Vo. Bo AREA	Q.F.B. BENINGNO GARCIA
APROBADO	SI	No. de hojas	1/1

OBSERVACIONES: NINGUNA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INFORME DE CALIBRACION

DATOS DEL INSTRUMENTO

		FOLIO	27
NOMBRE	MANOMETRO BOURDON		
AREA	LABORATORIO		
UBICACION	LABORATORIO		
EQUIPO	LLENADORA ROTA		
MARCA	WIKA	SERVICIO	EMISION
MODELO	S/M		8 de September de 1997
SERIE	S/N		PROXIMO
RANGO	0	1.6	8 de September de 1998
ESCALA	0.1	VIGENCIA	UN AÑO
		UNIDADES	BARS

COMPARACION DE LECTURAS

LECTURAS DEL INSTRUMENTO				DESVIACION DEL INSTRUMENTO CALIBRADO		ERROR PORCENTUAL
ANTES		DESPUES		ANTES	DESPUES	%
PATRON	A CALIBRAR	PATRON	A CALIBRAR			
0	3	0	0	3	0	0
0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0
1	1	1	1	0	0	0
1.5	1.5	1.5	1.5	0	0	0

RESULTADO

PERSONAL Y FIRMAS

CALIBRADO	SI	CONTRATISTA	SERVICONTROL INDUSTRIAL
REPARADO	NO	CALIBRO	ING. ADAN LOPEZ
REEMPLAZADO	NO	APROBADO POR	Q.F.B. BENINGNO GARCIA
FUERA DE SERVICIO	NO	Vo. Bo. AREA	Q.F.B. BENINGNO GARCIA
APROBADO	SI	No. de hojas	1/1

OBSERVACIONES: NINGUNA

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

XI. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

**PROTOCOLO
DE
CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN
DEL
PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO**

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO

CONTENIDO

**OBJETIVO
RESPONSABILIDADES
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
PROCEDIMIENTO
BIBLIOGRAFIA**

30/JUNIO/1998

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

En la calificación de operación se realizan pruebas e inspecciones para verificar que el equipo, las instalaciones, sistemas y procesos que intervienen en el llenado aséptico operen de manera correcta, además de determinar si los controles de calidad son establecidos de manera adecuada.

A.- OBJETIVO.

- 1.- Poseer una evidencia documentada de que el proceso de llenado aséptico es una operación consistente.
- 2.- Verificar, que el equipo, los sistemas de alerta y de control operan de manera correcta. Establecer los límites y rangos de operación de la máquina llenadora de forma adecuada que permitan un proceso consistente.

B.- RESPONSABILIDADES.

- 1.- Es responsabilidad del departamento de mantenimiento proporcionar todos los implementos necesarios (personal, material, equipo, etc.), para llevar a cabo el protocolo de calificación de operación.
- 2.- Es responsabilidad del departamento de producción, efectuar los procedimientos como establece el protocolo de calificación de operación.
- 3.- Es responsabilidad del departamento de almacén proporcionar todos los insumos necesarios (material, materia prima, etc.), para realizar la calificación de operación.
- 4.- Es responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, verificar y aprobar este documento.
- 5.- Es responsabilidad de la Gerencia de Producción, verificar y aprobar este documento.

REALIZÓ:
QFB. FREDY VILLAR
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. JUAN CARLOS BARRERA
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín López
GTE. DE CALIDAD

C.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

1.- Velocidad de llenado de contenedores:

Ampolletas

- 1 ml \equiv 6000 ampolletas/h
- 3 ml \equiv 5500 ampolletas/h
- 5 ml \equiv 4500 ampolletas/h

Viales

Hasta 23 ml \equiv 5000 viales/h

2.- Volumen a llenar de contenedores:

Para ampolleta:

- Límite superior: 1.150 g.
 - Media: 1.100 g.
 - Límite inferior: 1.050 g.
- (valores solo para ésta prueba)

Para frasco vial:

- Límite superior: 1.010 g.
- Media: 1.000 g.
- Límite inferior: 0.990 g.

3.- El peso de los contenedores debe de cumplir con:

- Capacidad de proceso Cp del peso de las ampolletas = 1.33, para asegurar el 100% dentro de las especificaciones del proceso.
- Consideraciones:
- Cp > 1.22 = Proceso eficiente.
- Cp < 1.00 = Proceso no eficiente.

4.- Carta de control para el llenado de las ampolletas y/o frasco: Cuando más de dos puntos se salen de los límites se considera un proceso no eficiente.

5.- Tamaño de las agujas de llenado: N° 5, longitud 60 mm

6.- Tamaño de bombas de llenado: 0.2 - 2.7 ml

REALIZÓ:
QFB. Felipe Velázquez D.
SUNILAR DE CALIDAD

REVISÓ:
ING. Mariana García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. José María López.
GTE. DE A CALIDAD

7.- De acuerdo al diámetro \varnothing 8 mm y al tamaño de la bomba de llenado. Ajustar la carrera del embolo de las bombas: visualizar en pantalla de acuerdo a la siguiente tabla:

Necesidad de dosis ml	Escala de la bomba	Ajuste la carrera del embolo en pantalla
0.2		
0.5		
1.0	20	255
1.5		
2.0	41	400
25		

8.- La altura de las ampollitas selladas es = 57 ± 2 mm, para ampollitas de 2 ml, para ampollita de 3 ml es = 62 ± 2 mm. Utilizar el comparador para altura de ampollitas.

9.- Presión de área aséptica, esclusas y salidas.

- La presión del área aséptica será siempre la mayor, cada esclusa directa al área, tendrá una presión mayor a 0.2 in de H_2O , en la siguiente área en sentido de salir del área aséptica, tendrá una presión menor a la anterior en 0.2 in de H_2O .

10.- Humedad relativa: de 25 a 40%.

11.- Temperatura: de $18^{\circ}C$ a $24^{\circ}C$.

12.- Prueba de hermeticidad: Para productos en envases sellados a la flama: Realizar la prueba a todas las muestras. El contenido no debe presentar ningún cambio de color.

13.- Velocidad de flujo laminar debe ser de $90 \text{ ft/min} \pm 20\%$.

14.- Los filtros de la unidad de flujo laminar del equipo de llenado se clasifican como clase 100; tanto en área total como en perímetro, monitoreado durante un minuto de muestreo.

Nota: Todos los equipos y sistemas deberán estar funcionando al menos 24 horas antes de efectuar la prueba. Límite: Clase 100 exactamente abajo de los flujos laminares.

REALIZADO
QFB. *[Firma]*
ALCALDE DE PRODUCCIÓN

REVISADO
ING. *[Firma]*
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBADO
QFB. Gerardo del Villar
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBADO
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

Clasificación de áreas.

Clase 100	:	100	partículas > de 0.5 micras/pie ³
Clase 1 000	:	1 000	partículas > de 0.5 micras/pie ³
Clase 10 000	:	10 000	partículas > de 0.5 micras/pie ³

D.- PROCEDIMIENTO.

- 1.- Hora de inicio de proceso: _____ Hrs
- 2.- Contenedores disponibles para el proceso: _____
- 3.- Utilizar el procedimiento de operación del equipo de llenado "Máquina llenadora Rota".
- 4.- Realizar el control de llenado por peso, de la descarga de contenedores c/15 minutos.

Muestras / Pesos g.	1	2	3	4	5
Bomba 1					
Bomba 2					

- 5.- Ajustar la lectura de dosificación, en la escala de las bombas de llenado:

Necesidad de dosis ml	Lectura de la escala de bombas	Volumen promedio a llenar.	Ajuste de la escala
0.5	6.5		
1.0	20.0		
2.0	40.0		

- 6.- Verificar las agujas de llenado en: N°. _____, Longitud _____ mm.

- 7.- Tamaño de las bombas de llenado: _____ ml

- 8.- **Verificar y calificar los siguientes puntos:** (Los marque según corresponda).

- 8.1.- El proceso de abertura primaria: Adecuado , No Adecuado .

REALIZÓ
QFB. José Velasco
AJUSTAR DUEÑO DE VES

REVISÓ
ING. J. Medina
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. Gerardo Del Villa A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. José Velasco
GTE. DE A. DE CALIDAD

8.2.- La abertura secundaria que asegura la entrada de la aguja de llenado:
Adecuado , No Adecuado .

8.3.- El correcto sellado de las ampolletas. Adecuado , No Adecuado .

8.4.- La altura de ampolletas con el calibrador para las mismas, cada 15 minutos calificar de la siguiente manera: b = bajo, a = alto, dl = dentro de los límites.

Muestras/ Sopletes.	1	2	3	4	5
Soplete 1					
Soplete 2					

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.5.- El paro de la máquina al utilizar el switch de emergencia: Si , No .

8.6.- El paro de la máquina al abrir una de las puertas de acrílico de la máquina llenadora (Operación en automático).
Si En todas las puertas. No .

8.7.- El adecuado funcionamiento del switch de mano. Si , No .

8.8.- El adecuado funcionamiento de la máquina en automático. Si , No .

8.9.- La velocidad de aire de la unidad de flujo laminar. Ver procedimiento PR-010.
Velocidad: _____ ft/min.

8.10.- Verificar la presión en los manómetros de alimentación hacia el área:

SERVICIO	PRESIÓN DE ALIMENTACIÓN
Gas	
Nitrógeno	
Oxígeno	
Aire comprimido	

Nota: Actualmente se sustituye al aire comprimido por nitrógeno.

REALIZO
QFB. José Antonio D.
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISO
ING. Ignacio García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. Joaquín Torres
GTE. DE A. DE CANTIDAD

8.11.- Ajuste en pantalla para la caída del embolo de las agujas de llenado.

Necesidad de dosis ml	Ajuste la carrera del embolo en pantalla
1.00 g	

8.12.- La humedad relativa en área aséptica: _____.

8.13.- La temperatura en área aséptica: _____.

8.14.- Los rangos de operación máximos, mínimos y promedio (real de trabajo) de:

• Flujómetros

Flujómetro	Soplete	Lectura promedio	Rango de operación	
			mínimo	máximo
1 gas	Sellado			
2 oxígeno				
3 gas	Precalentamiento antes de sellado			
4 oxígeno				
5 gas	Precalentamiento bajo abierto (II)			
6 oxígeno				
7 gas	Abertura (II) secundaria			
8 oxígeno				
9 gas	Abertura primaria			
10 oxígeno				

• Manómetros

Manómetro	Oxígeno	Gas	Nitrógeno	Aire Comprímido
Mínimo:				
Máximo:				
Promedio				
Trabajo real				

REALIZÓ:
QFB. José Luis López
ALMACÉN DE MATERIAS PRIMAS

REVISÓ:
ING. Alejandro Peña B.
DIRECCIÓN DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo Villar A.
DIRECCIÓN DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín López
DIRECCIÓN DE A. RECALIDAD

- Velocidad de llenado de contenedores.

Mínimo	
Máximo	
Promedio	

- Vibradores:

Vibrador	Rango de operación	
	Máximo	Mínimo
Delantero (Salida del tapón hacia el contenedor)		
Trasero		
Alimentador de tapones		

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

8.15.- Hora de fin de proceso de llenado: _____.

8.16.- Tiempo de proceso: _____.

9.- Realizar los siguientes cálculos:

9.1.- Cantidad de piezas estimadas por llenar en el lapso de tiempo: _____ pzs.

9.2.- Cantidad de piezas llenadas durante el proceso: _____ pzs.

9.3.- Contenedores no llenados: _____ pzs.

9.4.- Contenedores rotos en el proceso: _____ pzs.

9.5.- Merma total, por piezas llenadas vs las piezas rotas, mal selladas y/o taponadas: _____.

10.- Realizar el conteo de partículas de área y contorno, para los filtros de la unidad de flujo laminar de la máquina llenadora en cada llenado aséptico.

REALIZO
QFB. Jorge V. Rodríguez D.
AUXILIAR DE PRODUCCION

REVISO
ING. Gerardo S. Arce B.
GTE. DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Gerardo S. Arce B.
GTE. DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Joaquín Arce
GTE. DE A. DE CALIDAD

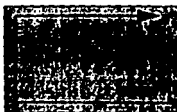
A.- Realizar el conteo a 15 cm de distancia de cada filtro, tomando como muestra de un minuto, realizar un recorrido con el muestreador del Met One 200L en forma de zig zag según se muestra en la figura A y se debe cumplir la especificación del área que cubre dicho filtro.

B.- Realizar la segunda evaluación con el conteo en todo el contorno del filtro, como se muestra en la siguiente figura B. Con el mismo periodo de tiempo y distancia.

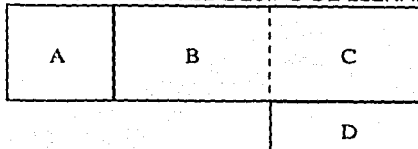
FIGURA A



FIGURA B



FILTROS HEPA DEL EQUIPO DE LLENADO.



Areas:

A = Área de taponado.

B y C = Área de llenado.

D = Alimentación de contenedores.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

FILTRO	MUESTREO		CLASE
	CONTORNO	ÁREA	DEL FILTRO
A			
B			
C			

REALIZADO:
GEB. - José Valdivia D.
AJUDANTE DE PRODUCCIÓN

REVISADO:
ING. - Humberto Arellano B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBADO:
QFB. - Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBADO:
QFB. - Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

FILTRO	MUESTREO		CLASE
	CONTORNO	ÁREA	DEL FILTRO
D			

11.- Realizar la prueba de hermeticidad para los contenedores llenados y/o producidas. Ver procedimiento PDO-035.

12.- Realizar carta de llenado por peso de las ampoletas, pesadas durante el proceso.

13.- Calculo de Cp del peso de contenedores, obtenido durante el proceso. tomando en consideración d₂, Según la siguiente formula:

Formula:

$$Cp = (LSE-LIE)/6(\sigma)$$

$$\sigma = R/d_2$$

Donde:

Cp = capacidad de proceso.

LSI = Límite superior de especificación.

LIE = Límite inferior de especificación.

σ = Desviación estándar para muestras individuales.

R = Media de rangos.

d₂ = Desviación estándar (Valor dependiente del tamaño de muestra). Se anexa tabla de valores, ver tabla 1.

14.- Verificar las presiones diferenciales de área aséptica en in de H₂O de:

Área	Presión diferencial
Area aséptica	
Esclusa	
Vestidor	
Desvestido	
Engargolado	
Salida de materiales	

REALIZÓ:
QFB: José Celso R.
ÁREA DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. Rodríguez R.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

Tabla 1

Tamaño de La muestra	Desviación Estándar = d_2
2	1.128
3	1.693
4	2.059
5	2.326
6	2.534
7	2.704
8	2.847
9	2.970
10	3.078
11	3.173
12	3.258
13	3.336
14	3.407
15	3.472
20	4.629

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

E.- BIBLIOGRAFIA.

F Carleton, P Agalloco. Validation of aseptic pharmaceutical processes. New York: Marcel inc, 1986:17:46.

Berry R, Roberto Nash. Pharmaceutical process validation 2a. ed. New York: Marcel dekker inc, 1993: 25-89.

Manual de operación de máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik. Serono de México S.A. de C.V. 1998:01-83.

REALIZO:
QFB Jorge Velázquez
AUXILIAR DE PRODUCCION

REVISO:
ING. Gerardo García B
JEFE DE PRODUCCION

APROBO:
QFB Gerardo García B
Jefe de PRODUCCION

APROBO:
QFB Juanita Lopez
GTE. DE A. DE CALIDAD

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-017 No. de Rev. 2

Título: OPERACIÓN DE MAQUINA LLENADORA "ROTA"

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 1 de 8

A. OBJETIVO

Establecer un procedimiento de operación para el llenado adecuado de ampolleta y frasco en máquina llenadora "Rota"

B. ALCANCE:

Aplica al departamento de producción.

C. GENERALIDADES.

Una parte esencial en la producción de inyectables es el proceso de llenado aséptico, el control de la contaminación en los cuartos limpios, en el equipo, materias primas y contenedores son importantes para fabricar de manera exitosa productos farmacéuticos, que deberá realizarse virtualmente de forma aséptica. Uno de los pasos importantes para el proceso es el procedimiento de operación del equipo de llenado, la operación del equipo de manera adecuada y correcta, se reflejará en menor pérdida económica, tiempo y esfuerzo.

D. RESPONSABILIDAD

- 1 Es responsabilidad del jefe producción garantizar que este procedimiento se encuentra en el sitio donde se realiza el proceso.
- 2 Es responsabilidad del supervisor de producción asegurarse que este procedimiento lleve a cabo y por consecuencia, se aplique y se realice.
- 3 El operador tiene la responsabilidad de realizar esta operación como se indica en dicho procedimiento.

E. MATERIALES Y REACTIVOS.


- | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1. Ampolletas estériles y/o frasco. | 4. Llave surta de 10-9 mm. | 7. Llave española de 21-22 mm. |
| 2. Solución a llenar | 5. Llave española de 4 mm. | 8. Llave española 6-7 mm |
| 3. Charolas | 6. Desarmador plano | |

F. EQUIPO DE PROTECCION Y PRECAUCIONES.

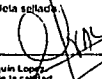
1. Comando de área aséptica.
2. Guantes para limpieza.
3. Cubeta de 10 L., de acero inoxidable.
4. Goggles o lentes de seguridad.


G. PROCEDIMIENTO

1. Identificar el área con nombre del producto, N° de lote, cantidad técnica (piezas), fecha de inicio y proceso.
2. Verificar que la estrieta, la guía, vanilla expulsora correspondan en tamaño con la ampolleta a llenar.
3. De no ser así cambiarlas por el tamaño adecuado y realizar los ajustes del cabezal para obtener la altura necesaria para todas las estaciones del proceso, por medio de los tornillos situados en la base del cabezal.
4. Colocar un contenedor de acero inoxidable, para recibir el sobrante de la ampolleta sellada.

Elabora: 
J. F. B. José Velázquez D.
Asesor de Producción

Verifica: 
G. F. B. Guillermo García B.
Asesor de Producción

Autoriza: 
ING. Joaquín López
G. de A. de la Catedral.

Autoriza: 
ING. Gerardo del Villar
Gerente de Producción

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO STANDARD DE OPERACION

Codigo: P00-042

Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA"

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1998

Reemplaza: Nuevo

Página: 2 de 8

- 5 Encendido de la máquina
- 6 Encender la campana de flujo laminar presionando el botón-indicador blanco (fan on), que se encuentra en el tablero de la unidad de FL (Flujo laminar).
- 7 Encender la luz de la unidad de FL, con el botón de Light.
Ver diagrama figura 1.
- 8 Coloque en posición el switch selector de la máquina llenadora en posición 1. Ver figura 2.
- 9 Armado de bombas de llenado:
- 10 Inserte el pistón con el cuerpo de la jeringa de acuerdo al número de serie que corresponda para las dos piezas, por ejemplo: jeringa n° 869, con pistón n° 869.
- 11 Coloque los conectores de manguera de las líneas de succión y descarga.
- 12 Coloque las jeringas en la base del control electromecánico, apretando el seguro para las jeringas.
- 13 Inserte el pistón con el control electromecánico, verifique que ajusten perfectamente y asegúrelas con el cople del control electromecánico bajandolo hasta escuchar un clip.
Ver figura 3.
- 14 Inserte la manguera del sifón en el conector de succión de la jeringa.
- 15 Inserte la manguera de descarga en el conector de manguera.
- 16 En el extremo contrario coloque una válvula de flotador.
- 17 Enseguida coloque un pedazo de manguera, y conecte la aguja del calibre adecuado.
- 18 Realizar la misma operación para la segunda bomba de llenado apartir del punto 10.
Purgue las bombas de llenado de la manera siguiente:
- 19 Coloque las agujas de llenado en un vaso de precipitado de 100 ml estéril, cubierto con papel aluminio.
- 20 Coloque los switch de las bombas (1 Y 2) en posición 1. Ver figura 2.
- 21 Encienda la máquina con el control remoto
- 22 Cuando el líquido por llenar salga uniformemente, pare la máquina con el control remoto. Coloque los switch de las bombas en posición 0
- 23 Coloque la aguja en el porta aguja de la máquina, verifique que este centrada a las pinzas de centrado de ampollita. (Una las pinzas centradoras de ampollita con el control remoto).
- 24 Coloque las ampollitas por llenar en el alimentador para contenedores, coloque el contrapeso de las ampollitas.

Elaboró:
Q.F.B. Jorge Vázquez D.
Departamento de Producción

Verificó:
Q.F.B. Benigno García B.
Departamento de Producción

Aprobó:
ING. José A. López,
Q. de A. de la Calidad.

Aprobó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción.

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Codigo: PR-017 No. de Rev : 2

Título: OPERACIÓN DE MAQUINA LLENADORA "ROTA"

Departamento: Producción

Fecha de emisión: - 20/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 3 de 8

- 25 Abrir las válvulas de alimentación para oxígeno, nitrógeno y gas que se encuentran en el techo del área aséptica.
- 26 Abrir las válvulas de paso de gas y oxígeno de la máquina "Rota". (Ver figura 4)
- 27 Abrir la llave de gas del flujómetro de precalentamiento antes del sellado (3er flujómetro)
- 28 Con el botón de ignición encender el soplete de precalentamiento que tiene el bulbo de termostato. (Permite el flujo constante de gas).
- 29 Una vez encendido abrir la llave de oxígeno (4o. flujómetro).

Tabla n° 1

Flujómetro	Soplete	Lectura de flujómetro
1 gas		0 1/2
2 oxígeno	Sellado	0
3 gas	Precalentamiento antes de sellado	4 1/2
4 oxígeno		0
5 gas	Precalentamiento bajo abierto II	4 1/2
6 oxígeno		0
7 gas	Abierto (II)	0
8 oxígeno	secundario	4 1/2
9 gas	Abertura primaria	0
10 oxígeno		4 1/2

- 30 Realizar el encendido de los demás sopletes de la misma forma, abriendo la válvula de los flujómetro que corresponda, ver figura 4
- 31 12 Regular la llama de los sopletes consultando la tabla n° 1
- 32 Abrir la válvula de paso de la máquina llenadora del gas inerte (nitrógeno).
- 33 Conectar la manguera para el gasificado (de dos vías) a la salida del gas (nitrógeno).
- 34 Conectar las agujas de gasificado a la manguera.
- 35 Colocar las agujas en el porta agujas.
- 36 Abrir la válvula del flujómetro y regule la salida del gas inerte, colocar el indicador en el n° 4 de la escala del flujómetro.
- 37 Realizar una prueba de abierto, llenado y sellado de ampollita (de 15 ampollitas)
- 38 Colocar el switch de infed screw en posición I, switch (I Inching, II Operating) en posición I y switch de bombas en posición I

Elaboró:
G.F.B. Joaquín López B.
Asistente de Producción

Verificó:
G.F.B. Joaquín López B.
Jefe de Operación

Autorizó:
ING. Joaquín López B.
C. de A. de la calidad

Aprobó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Planta

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-017 No. de Rev.: 2

Título: OPERACION DE MÁQUINA LLENADORA "ROTA".

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 4 de 8

- 39 Oprimir el boton de control remoto para correr las ampollitas de prueba.
- 40 Verificar que las agujas de llenado apenas rebasen el cuello de la ampollita.
- 41 Una vez terminado el proceso oprimir el switch de infeed crew en posición de 0, para detener la alimentación de ampollitas
- 42 Verificar el tamaño adecuado de las ampollitas con el calibrador de altura, la ampollita no debe de exceder los límites superior e inferior. (De acuerdo al tipo y tamaño de contenedor por llenar).
- 43 Verificar el peso de la ampollita en la balanza analítica, abrir la ampollita pesarla, tire el contenido de la ampollita y pesar nuevamente, la diferencia de los pesos será el peso del líquido llenado (Volumen a llenar).
- 44 Verificar los límites del volumen a llenar en el procedimiento de fabricación del producto por fabricar.
- 45 Si la altura de la ampollita no se encuentra dentro de los límites y/o el volumen tambien se encuentra fuera de especificaciones, reportar al supervisor para realizar los ajustes pertinentes.

Proceso en automático

- 46 Colocar los switch (I: lincing, II: operating), en posición II.
- 47 Colocar el switch (Infeed, screw), en posición I.
- 48 Presionar el botón verde start para comenzar el proceso.
- 49 Verificar el peso de las ampollitas cada 15 minutos, verificando que se encuentre dentro de los límites.
- 50 Cuando las ampollitas que se estan despidiendo en el colector de ampollitas son demasiadas retirarlas con ayuda de una charola que se coloca en la parte inferior del mismo.
- 51 Mantener siempre alimentada la máquina llenadora, de ampollitas para no parar el proceso.
- 52 Al termino del llenado apagar los sopletes con las válvulas de los flujómetros, cerrar primero la válvula del gas y despues la válvula del oxigeno.
- 53 Cerrar la válvula de flujómetro para el gas inerte (nitrógeno).
- 54 Cerrar las válvulas de gas, gas inerte (nitrógeno) y de oxigeno de la máquina llenadora.
- 55 Cerrar las válvulas de gas y oxigeno que alimentan la máquina llenadora (se encuentran en el techo).
- 56 Retirar el sobrante de ampollitas no llenadas, colocarlas en una charola.
- 57 Retirar las ampollitas llenadas que se encuentran en el colector para las mismas y colocarlas en una charola.

Elaboró:
D.F.B. Jorge Magallon D.
Auxiliar de Producción

Verificó:
D.F.B. Santiago Garcia B.
Jefe de Producción

Autorizó:
ING. Joaquin Lopez
G. de A. de la caldera

Autorizó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerente de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-017 No. de Rev. 2

Título: OPERACION DE MAQUINA LLENADORA 'ROTA'

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

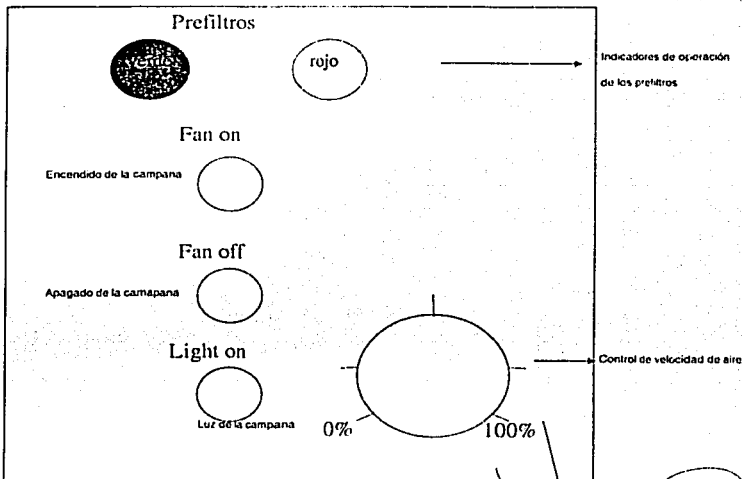
Página: 5 de 8

- 58 Realizar la limpieza del equipo de llenado, junto el sobrante de ampollitas selladas.
- 59 Realizar la limpieza de la maquina llenadora como lo indica el PDO-041.
- 60 Identificar las ampollitas llenadas con el nombre, n° de lote y fecha del producto.
- 61 Anotar la actividad realizada en la bitacora de la maquina llenadora 'Rota'.

H. DIAGRAMAS

Figura 1

Controles de la unidad de flujo laminar FL.



Elabora: *[Signature]*
O.F.B. de Ingeniería D
Área de Producción

Verifica: *[Signature]*
O.F.B. de Ingeniería D
Área de Producción

Autoriza: *[Signature]*
ING. Joaquin Lopez
O. de A. de la calidad

Autoriza: *[Signature]*
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-017 No. de Rev.: 2

Título: OPERACIÓN DE MAQUINA LLENADORA "ROTA".

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

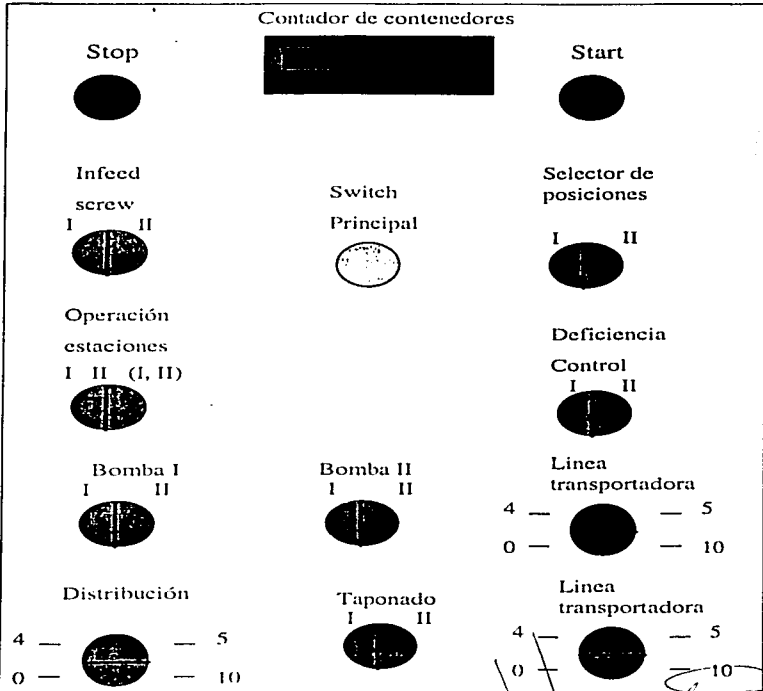
Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 6 de 8

Figura 2

Tablero de control del equipo de llenado



Elaboró:
O.F.B. Jorge Velázquez
Auxiliante de Producción

Verificó:
O.F.B. Benigno García B.
Jefatura de Producción

Autorizó:
ING. Joaquín López
G. de A. de la calidad

Autorizó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-017 No. de Rev.: 2

Título: OPERACION DE MAQUINA LLENADORA "ROTA"

Departamento: Produccion

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

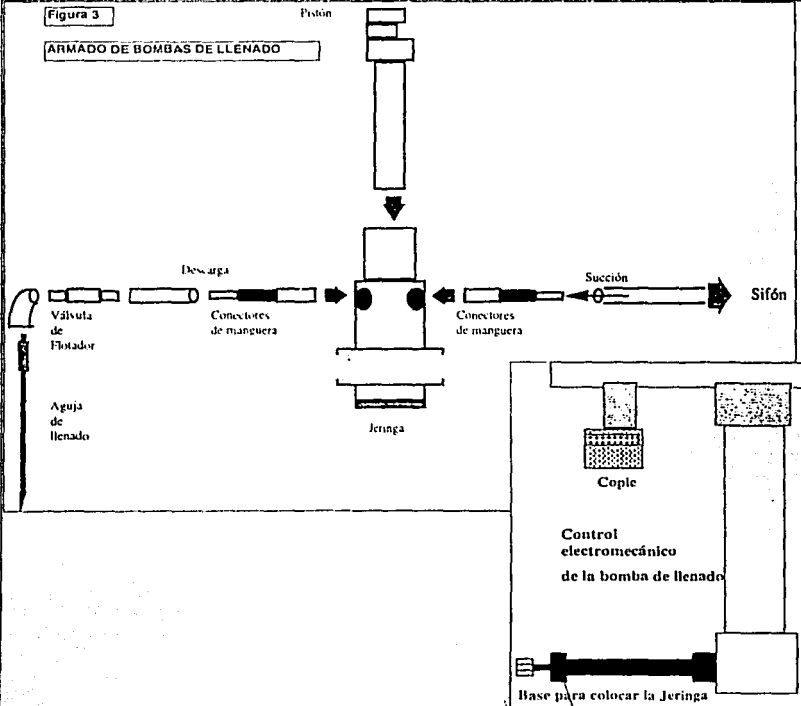
Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 7 de 8

Figura 3

Piston

ARMADO DE BOMBAS DE LLENADO



Elaboró:
O.F.B. Jorge *[Signature]*
Auxiliar de Producción

Verificó:
O.F.B. Genoveva García B.
Jefatura de Producción

Autorizó:
ING. Joaquín López
C. de A. de la Calidad

Autorizó:
ING. Gerardo del Villar
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR 017 No. de Rev. 2

Título: OPERACIÓN DE MÁQUINA LLENADORA "ROTA".

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 8 de 8

Figura 4

Fujómetros

37 Válvula de paso de Oxígeno, para flujómetros.

38 Válvula de paso de gas, para flujómetros.

41 Válvula de paso de gas

43 Válvula de paso de oxígeno

44 Válvula de paso de gas

46 Válvula de paso de oxígeno

47 Válvula de paso de gas

49 Válvula de paso de oxígeno

50 Válvula de paso de gas

52 Válvula de paso de oxígeno

53 Válvula de paso de gas

55 Válvula de paso de oxígeno

56 Flujoómetro apertura primaria, oxígeno.

57 Flujoómetro apertura primaria, gas

58 Flujoómetro abierto secundana, oxígeno.

59 Flujoómetro abierto secundano, gas

60 F. precalentamiento bajo apertura I, oxígeno.

61 F. precalentamiento bajo apertura II, gas

62 F. precalentamiento antes de sellado, oxígeno.

63 F. precalentamiento antes de sellado, gas

64 F. sellado, oxígeno.

65 F. sellado, gas

37 Válvula de paso de oxígeno

38 Válvula de paso de gas

I. Nota:
N/A

J.- BIBLIOGRAFIA / REFERENCIA

1 Garcia B. Procedimientos generales para elaborar procedimientos PDOG-001, Serono de México S. A. de C. V. 1987.

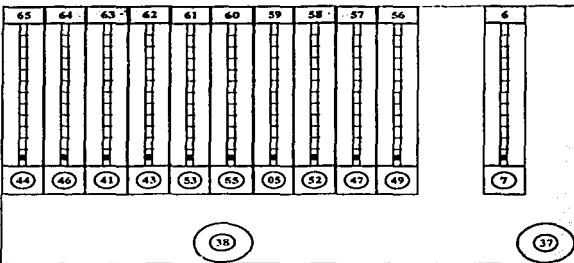
2 Manual de máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik, Serono de México S.A. de C.V. 1998.

Elaboró:
G.F.B. Jorge Velázquez D
Asesor de Producción

Verificó:
G.F.B. Domingo Garza B.
Jefe de Producción

Autorizó:
ING. Joaquín López
G. de A. de la calidad

Autorizó:
ING. Gerardo del Villar
Gerencia de Planta



7. Válvula de gas inerte
8. Flujoómetro de gas inerte (nitrógeno).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-016 No. de Rev.: 2

Título: LIMPIEZA DE MÁQUINA "ROTA".

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/ 1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Ago/1999

Página: 1 de 2

A. OBJETIVO

Establecer un procedimiento de limpieza y sanitización; para asegurar la confiabilidad del procedimiento para evitar la contaminación por operaciones previas que puedan afectar la calidad del producto.

B. ALCANCE:

Aplica al departamento de producción.

C. GENERALIDADES.

Para prevenir la presencia en un producto de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otros procesos de manufactura correspondientes a otros productos en el equipo de llenado Debe de proporcionarse al personal que realiza la limpieza, las instrucciones para eliminar los residuos indeseables que se generaron al término de un proceso.

Existen diferentes sanitizantes como: alcohol isopropílico al 70%, peróxido de hidrógeno del 3-10% durante 2 horas, formaldehído al 2%, con 3 horas de exposición y hipoclorito de sodio al 1%, 30 min a pH = 6.

D. RESPONSABILIDAD

Es responsabilidad del jefe de producción asegurarse que éste procedimiento se encuentre en el sitio donde se realiza el proceso

Es responsabilidad del supervisor de producción asegurarse que este procedimiento se lleve a cabo y por consecuencia se aplique y se realice.

El operador tiene la responsabilidad de realizar esta operación como se indica en dicho procedimiento.

E. MATERIALES Y REACTIVOS.

a. Alcohol isopropílico al 70%.

b. Aire comprimido estéril.

c. Contenedor de acero inoxidable.

d. Lenzos de tela (poliéster algodón 80-20%)

F. EQUIPO DE PROTECCION Y PRECAUCIONES

a) Mascarilla.

b) Goggles.

c) Guantes contra álcalis y ácido.

G. PROCEDIMIENTO

a. Al término del proceso de llenado y sellado.

b. En la válvula de alimentación de aire comprimido conectar la manguera del soplete.

1. Abrir la válvula de alimentación de aire comprimido, sujetando con la mano libre al soplete.

c. Sopletar con aire comprimido el desperdicio de vidrio generados por el proceso.

d. Recoger los vidrios generados con ayuda de un lenzo y depositarlos en un contenedor de acero inoxidable

e. Realizar un barrido con ayuda de un lenzo de tela los residuos que no retirados con el aire (doblado en varias partes para no cortarse).

Elaboro:
O.F.B. Jorge Velázquez B.
Departamento de Sanitización

Verifico:
O.F.B. Benigno García B.
Jefe de Producción

Autorizo:
ING. Joaquín López,
C. de A. de la calidad

Autorizo:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PR-016 No. de Rev.: 2

Título: LIMPIEZA DE MÁQUINA "ROTA".

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/ 1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Ago/1999

Página: 2 de 2

- f. Aplicar alcohol isopropilico al 70%, en toda la superficie del equipo de llenado, utilizando un aspirador.
- g. Realizar la limpieza con un lenzo de tela para tal efecto
- h. Aplicar alcohol sobre las estaciones de llenado (solo cuando esten fnas, para no quemarse con los sopletes y realizar la limpieza con el lenzo.
- i. Aplicar alcohol isopropilico a las puertas del gabinete y realizar el secado de las mismas con el trapo
- j. Realizar la limpieza de la misma forma en exterior de la máquina llenadora
- k. Dejar encendido el flujo laminar del equipo de llenado.
- l. Anotar la operación realizada en la bitácora de la máquina llenadora "Rota".
- m. Limpieza de los prefiltros
 - 1 En la parte superior del equipo de llenado se encuentra, la entrada alimentación del aire, para los prefiltros.
 - 2 Con un lenzo seco retire con cuidado las particulas de polvo que pudieran estar sobre el filtro
 - 3 Trate de recargarse lo suficiente solo para retirar la contaminación acumulada.
 - 4 Realizar la limpieza de los prefiltros cada tres meses.

H.- ESQUEMA O DIAGRAMA.


N/A

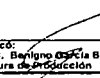
I. NOTA:


N/A


J.- BIBLIOGRAFIA / REFERENCIA

Comisión Interinstitucional de prácticas adecuadas de manufactura para la industria farmacéutica. Guía de procedimientos adecuadas de manufactura farmacéutica. 3a ed. México, 1989: 4-12.

Elaboró: 
G.F.B. Jorge Velazquez B.
Departamento de Investigación

Verificó: 
G.F.B. Beligno Ospina B.
Jefatura de Producción

Aprobó: 
ING. Joaquín López.
C. de A. de la calidad

Autorizó: 
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO STANDARD DE OPERACION

Codigo: PDO-042

Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA".

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1998

Reemplaza: Nuevo

Página: 1 de 8

A OBJETIVO

Establecer un procedimiento de operación para el llenado adecuado de ampolleta en máquina llenadora Rota.

B GENERALIDADES.

Una parte esencial en la producción de inyectables es el proceso de llenado aséptico, el control de la contaminación en los cuartos limpios, en el equipo, materias primas y embases son importantes para fabricar de manera exitosa productos farmacéuticos, que debiera realizarse virtualmente estéril. Uno de los pasos importantes para el proceso es el procedimiento de operación del equipo de llenado, la operación del equipo de manera adecuada y consistente, se reflejara en menor pérdida de tiempo y esfuerzo.

C RESPONSABILIDAD

- 1 Será responsabilidad del jefe de producción asegurarse que se aplique y realice este procedimiento.
- 2 El operador tiene la responsabilidad de realizar esta operación como se indica en dicho procedimiento.

D MATERIALES Y REACTIVOS.

- | | | |
|------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1 Ampolletas estériles | 4. Llave mixta de 10-9 mm. | 7. Llave española de 21-22 mm. |
| 2 Solución a llenar | 5. Llave española de 4 mm. | 8. Llave española 6-7 mm |
| 3 Charolas | 6. Desarmador plano | |

E EQUIPO DE PROTECCION Y PRECAUCIONES.

- 1 Comando de área estéril
- 3, Cubeta de 10 L., de acero inoxidable.
- 2 Brocha para limpieza.

F. PROCEDIMIENTO

- 1 Identifique el área con nombre del producto, lote, n° de piezas, fecha y proceso.
- 2 Verifique que la estrella, la guía, varilla expulsora correspondan en tamaño con la ampolleta a llenar.
- 3 De no ser así cambie las por el tamaño adecuado y realice los ajustes del cabezal para obtener la altura necesaria para todas las estaciones del proceso, por medio de los tornillos situados en la base del cabezal.
- 4 Colocar una cubeta de acero inoxidable, donde cae el sobrante de la ampolleta sellada.

Elaboró: *[Signature]*
Q.F.B. Jorge Velázquez
Dpto. de Producción

Verificó: *[Signature]*
Q.F.B. Benigno García B.
Unidad de Producción

Aprobó: *[Signature]*
ING. Joaquín López,
D. de C. de la Calidad

Aprobó: *[Signature]*
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACION

Código: PFI-017 No. de Rev.: 2

Título: OPERACIÓN DE MAQUINA LLENADORA "ROTA"

Departamento: Producción

Fecha de emisión: 26/Ago/1998

Reemplaza: Nuevo

Próxima revisión: Mayo/1999

Página: 2 de 8

- 5 Encender la máquina de acuerdo a los siguientes pasos:
- 6 Encender la campana de flujo laminar presionando el botón-indicador blanco (fan on), que se encuentra en el tablero de la unidad de FL (Flujo laminar)
- 7 Encender la luz de la unidad de FL, con el botón de Light on.
Ver diagrama figura 1.
- 8 Colocar en posición el switch selector de la máquina llenadora en posición 1. Ver figura 2.
- 9 Armar las bombas de llenado:
- 10 Bomba A: Insertar el pistón con el cuerpo de la jeringa del número de serie igual para las dos piezas, por ejemplo: jeringa n° 869, con pistón n° 869.
- 11 Colocar los conectores de manguera de las líneas de succión y descarga.
- 12 Colocar las jeringas en la base del control electromecánico, apretando el seguro para las jeringas.
- 13 Insertar el pistón con el control electromecánico, verificar que ajusten perfectamente y asegúrelos con el cople del control electromecánico bajándolo hasta escuchar un clic.
Ver figura 3.
- 14 Insertar una de las mangueras de la "Y", a la manguera del sión en el conector de succión de la jeringa, para la bomba A.
- 15 Insertar la manguera de descarga en el conector de manguera.
- 16 En el extremo contrario colocar una válvula de flotador.
- 17 Enseguida colocar un pedazo de manguera, y conectar la agua del calibre adecuado.
- 18 Realizar la misma operación para la bomba B de llenado apartir del punto 10.
Purgar las bombas de llenado de la manera siguiente:
- 19 Colocar las aguas de llenado en un vaso de precipitado de 100 ml desprogenizado, cubierto con papel aluminio.
- 20 Colocar los switch de las bombas (1 Y 2) en posición 1. Ver figura 2.
- 21 Encender la máquina con el control remoto.
- 22 Cuando el liquido por llenar salga uniformemente, parar la máquina con el control remoto. Colocar los switch de las bombas en posición 0
- 23 Colocar la agua en el porta agua de la máquina, verificar que este centrada a las pinzas de control de ampollita.
(Una las pinzas contridoras de ampollita con el control remoto).
- 24 Colocar las ampollitas por llenar en el alimentador para contenedores, colocar el contrapeso de las ampollitas.

Elaboró: J. J. P.
O.F.B. Jorge Velázquez D.
Auxiliar de Producción

Verificó: D. G. B.
O.F.B. Demargio García B.
Auxiliar de Producción

Autorizó: J. J. P.
ING. Joaquín Topal C.
C. de A. de la fábrica

Autorizó: J. J. P.
ING. Osvaldo del Villar A.
Gerente de Producción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO STANDARD DE OPERACION

Codigo: PDO-042

Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA"

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1998

Reemplaza: Nuevo

Página: 3 de 8

- 25 Abra las válvulas de paso de oxígeno, nitrógeno y gas, que se encuentran en el techo del área estéril.
- 26 Abra las válvulas de paso de gas y oxígeno de la máquina "Rota". (Ver figura 4).
- 27 Abra la llave de gas del flujómetro de precalentamiento antes del sellado (3er flujómetro).
- 28 Con el botón de ignición encender el soplete de precalentamiento que tiene el bulbo de termostato. (Permite el flujo constante de gas).
- 29 Una vez encendido abrir la llave de oxígeno (4o. flujómetro).

Tabla n° 1

Flujómetro	Soplete	Lectura de flujómetro
1 gas		6 1/2
2 oxígeno	Sellado	9
3 gas	Precalentamiento antes de sellado	4 1/2
4 oxígeno		3
5 gas	Precalentamiento bajo abierto II	4 1/2
6 oxígeno		3
7 gas	Abierto (II) secundario	9
8 oxígeno		4 1/2
9 gas	Abertura primaria	9
10 oxígeno		4 1/2

- 30 Realice el encendido de los demás sopletes de la misma forma, abriendo la válvula de los flujómetro que corresponda, ver figura 4
- 31 Regule la flama de los sopletes consultando la tabla n° 1
- 32 Abra la válvula de paso de la máquina llenadora del gas inerte (nitrógeno).
- 33 Conecte la manguera para el gasificado (de dos vías) a la salida del gas (nitrógeno).
- 34 Conectar las agujas de gasificado a la manguera.
- 35 Coloque las agujas en el porta agujas.
- 36 Abra la válvula del flujómetro y regule la salida del gas inerte, colocar el indicador en el n° 4 de la escala del flujómetro.
- 37 Realizar una prueba de abierto, llenado y sellado de ampollita (de 15 ampollitas)
- 38 Colocar el switch de infeed screw en posición I, switch (I Inching, II Operating) en posición I y switch de bombas en posición I

Elaboró:
Q.F.B. Jorge Velázquez O.
Departamento de Producción

Verificó:
Q.F.B. Berlingo García B.
Departamento de Producción

Aprobó:
ING. Joaquín López.
Q. de A. de Calidad.

Aprobó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Planta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO STANDARD DE OPERACION

Codigo: PDO-042

Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA"

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1988

Reemplaza: Nuevo

Página: 4 de 8

- 39 Oprima el botón de control remoto para correr las ampoletas de prueba.
- 40 Verifique que las agujas de llenado apenas rebasen el cuello de la ampolleta.
- 41 Una vez terminado el proceso oprima el switch de infeed crew en posición de 0, para detener la alimentación de ampoletas
- 42 Verifique el tamaño adecuado de las ampoletas con el calibrador de altura, la ampolleta no debe de exceder los límites superior e inferior.
- 43 Verifique el peso de la ampolleta en la balanza analítica, abra la ampolleta pesela, tire el contenido de la ampolleta y pesar nuevamente, la diferencia de los pesos será el peso del del liquido llenado (Volumen a llenar)
- 44 Verifique los límites del volumen a llenar en el procedimiento de fabricación del producto por fabricar.
- 45 Si la altura de la ampolleta no se encuentra dentro de los límites y/o el volumen tambien se encuentra fuera de especificaciones, reporte al supervisor para los ajustes pertinentes.

Proceso en automático

- 46 Coloque los switch (I: inching, II: operating), en posición II.
- 47 Coloque el switch (Infeed, screw), en posición I
- 48 Presione el botón verde start para comenzar el proceso
- 49 Verifique el peso de las ampoletas cada 15 minutos, verificando que se encuentre dentro de los límites.
- 50 Cuando las ampoletas que se estan depositando en el colector de ampoletas son demasiadas retirelas con ayuda de una charola que se coloca en la parte inferior del mismo.
- 51 Mantenga siempre alimentada la máquina llenadora, de ampoletas para no parar el proceso.
- 52 Al termino del llenado apague los sopletes con las válvulas de los flujómetros, cerrar primero la válvula del gas y despues la válvula del oxígeno.
- 53 Cierre la válvula de flujómetro para el gas inerte (nitrógeno).
- 54 Cierre las válvulas de gas, gas inerte (nitrógeno) y de oxígeno de la máquina llenadora
- 55 Cierre las válvulas de gas y oxígeno que alimentan la máquina llenadora (se encuentran en el techo).
- 56 Retire el sobrante de ampoletas no llenadas, colóquelas en una charola
- 57 Retire las ampoletas llenadas que se encuentran en el colector para las mismas y colóquelas en una charola

Elaboró:
Q.F.B. Jorge Velázquez
Deplo de Producción

Verificó:
Q.F.B. Benigno Cavela B.
Jefatura de Producción

Autorizó:
ING. Joaquín López
G. de A. de la Calidad.

Autorizó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO STANDARD DE OPERACION

Código: PDO-042

Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA".

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1998

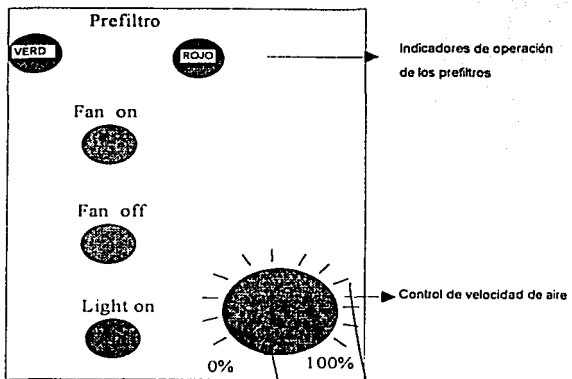
Reemplaza: Nuevo

Página: 5 de 8

- 58 Realice la limpieza del equipo de llenado, junte el sobrante de ampollitas selladas.
- 59 Realice la limpieza de la máquina llenadora como lo indica el PDO-041.
- 60 Identifique las ampollitas llenadas con el nombre, n° de lote y fecha del producto.
- 61 Anote la actividad realizada en la bitacora de la máquina llenadora "Rota".

G. DIAGRAMAS
figura 1

Controles de la unidad de flujo laminar FL.



Elaboró: *José D. Velázquez*
G.F.B. José Velázquez
Dpto. de Producción.

Verificó: *Berlinda García B.*
G.F.B. Berlinda García B.
Jefatura de Producción

Autorizó: *[Signature]*
ING. Joaquín López
G. de A. de Calidad

Aprobó: *[Signature]*
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO "MANTENIMIENTO OPERATIVO"

Codigo: PDO-042

Titulo: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA".

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1998

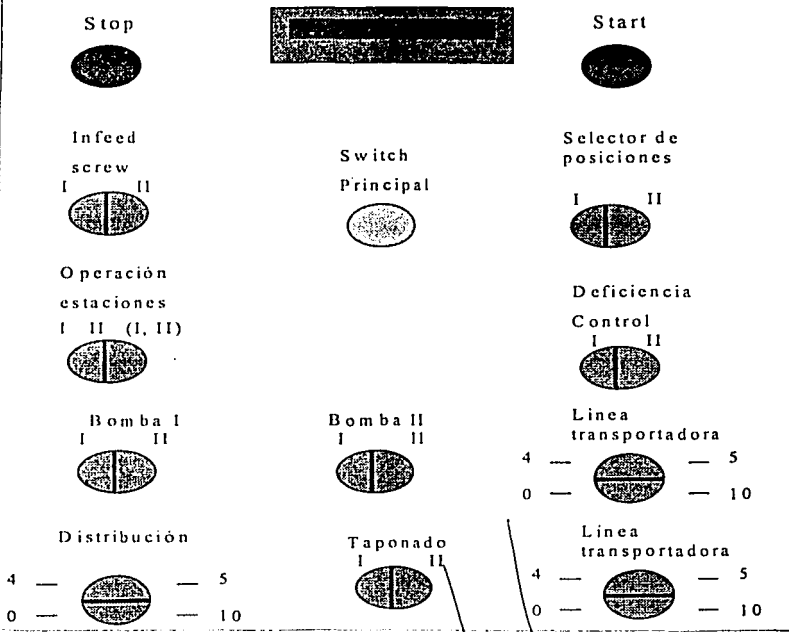
Reemplaza: Nuevo

Página: 6 de 8

Figura 2

Tablero de control del equipo de llenado

Contador de contenedores



Elaboró: *[Signature]*
C.F.B. Jorge Valdez B.
Dep. de Producción

Verificó: *[Signature]*
C.F.B. Benigno Garcia B.
Lietatura de Producción

Aprobó: *[Signature]*
ING. Joaquín Lopez,
C. de A. de Calidad

Aprobó: *[Signature]*
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ERONO DE MEXICO, S.A. de C.V.

PROCEDIMIENTO STANDARD DE OPERACION

Codigo: PDO-042

Título: PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN DE LLENADO DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA"

DEPARTAMENTO DE PRODUCCION

Fecha de emisión: MAYO, 1998

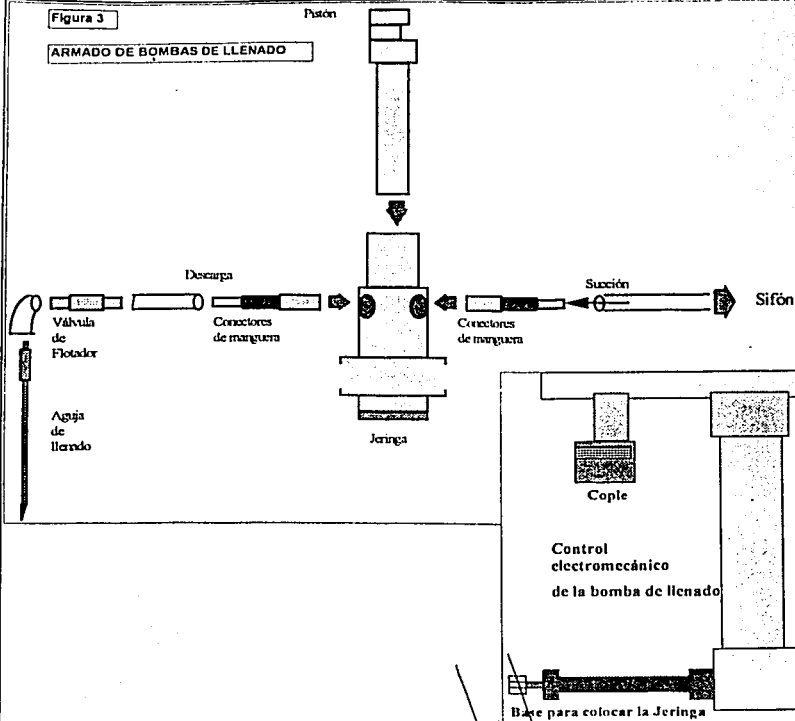
Reemplaza: Nuevo

Página: 7 de 8

Figura 3

Pistón

ARMADO DE BOMBAS DE LLENADO



Elaboró:
C.F.B. Jorge Aguiláquez D.
Dpto de Producción

Verificó:
C.F.B. Benigno García B.
Definitor de Producción

Autorizó:
ING. Joaquín López
D. de A. de Calidad

Autorizó:
ING. Gerardo del Villar A.
Gerencia de Producción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO

PROCEDIMIENTO

Código: PDO-042

TÍTULO: PROCEDIMIENTO PARA ELABORAR EL MONTAJE DE AMPOLLETA EN MÁQUINA LLENADORA "ROTA".

Fecha de emisión: MAYO, 1988

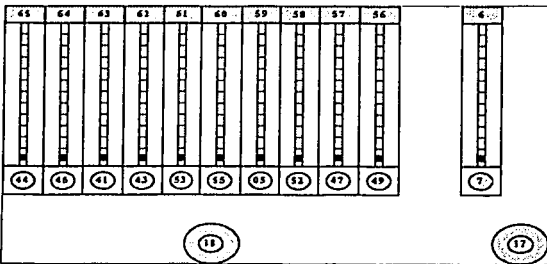
DEPARTAMENTO

Página: 8 de 8

Revisión

Flujómetros

- Figura 4
- 37 Válvula de paso de Oxígeno, para flujómetros
 - 38 Válvula de paso de gas, para flujómetros.
 - 41 Válvula de paso de gas
 - 43 Válvula de paso de oxígeno
 - 44 Válvula de paso de gas
 - 46 Válvula de paso de oxígeno
 - 47 Válvula de paso de gas
 - 49 Válvula de paso de oxígeno
 - 50 Válvula de paso de gas
 - 52 Válvula de paso de oxígeno
 - 53 Válvula de paso de gas
 - 55 Válvula de paso de oxígeno
 - 56 Flujómetro apertura primaria, oxígeno.
 - 57 Flujómetro apertura primaria, gas
 - 58 Flujómetro abierto secundaria, oxígeno.
 - 59 Flujómetro abierto secundario, gas
 - 60 F. precalentamiento bajo apertura II, oxígeno.
 - 61 F. Precalentamiento bajo apertura II, gas
 - 62 F. precalentamiento antes de sellado, oxígeno.
 - 63 F. precalentamiento antes de sellado, gas
 - 64 F. sellado, oxígeno.
 - 65 F. sellado, gas
 - 37 Válvula de paso de oxígeno
 - 38 Válvula de paso de gas
 - 7 Válvula de gas inerte



H.- BIBLIOGRAFIA / REFERENCIA

- 1 Garcia B. Procedimientos generales para elaborar procedimientos PDOG-00. Serono de México S. A. de C. V. 1987
- 2 Manual de máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik. Serono de México S. A. de C.V. 1998"

Elaboró:
 Q.F.B. Jorge Velázquez D.
 Depto de Producción

Verificó:
 Q.F.B. Benigno García B.
 Jefatura de Producción

Autorizó:
 ING. Joaquín J. G. de A. de la Salceda

Revisó:
 ING. Galindo de Viteri
 Gerencia de Planta.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

XII. REPORTE DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

**REPORTE
DE
CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN**

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO

CONTENIDO

**OBJETIVO
RESPONSABILIDADES
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
RESULTADOS
BIBLIOGRAFIA**

30/JULIO/1998

A.- OBJETIVO.

- 1.- Poseer una evidencia documentada de que el proceso de llenado aséptico es una operación confiable.
- 2.- Verificar, que el equipo, los sistemas de alerta y de control operan de manera correcta. Establecer los límites y rangos de operación de la máquina llenadora de forma adecuada que permitan un proceso consistente.

B.- RESPONSABILIDADES.

- 1.- Es responsabilidad del departamento de mantenimiento proporcionar todos los implementos necesarios (personal, material, equipo, etc.), para llevar a cabo el protocolo de calificación de operación.
- 2.- Es responsabilidad del departamento de producción, efectuar los procedimientos como establece el protocolo de calificación de operación.
- 3.- Es responsabilidad del departamento de almacén proporcionar todos los insumos necesarios (material, materia prima, etc.), para realizar la calificación de operación.
- 4.- Es responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, verificar y aprobar este documento.
- 5.- Es responsabilidad de la Gerencia de Producción, verificar y aprobar este documento.

C.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

- 1.- Velocidad de llenado de contenedores:
 Ampolletas
 1 ml \cong 6000 ampolletas/h
 3 ml \cong 5500 ampolletas/h
 5 ml \cong 4500 ampolletas/h

Viales
 hasta 23 ml \cong 5000 viales/h

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

REALIZÓ:
 QFB. Jorge Meléndez C.
 ALUMBRADO W. RAMÓN

REVISÓ:
 ING. Leonardo Galicia B.
 JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
 QFB. Gerardo del Villar A.
 GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO
 QFB. Joaquín López.
 GTE. DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

A.- OBJETIVO.

- 1.- Poseer una evidencia documentada de que el proceso de llenado aséptico es una operación confiable.
- 2.- Verificar, que el equipo, los sistemas de alerta y de control operan de manera correcta. Establecer los límites y rangos de operación de la máquina llenadora de forma adecuada que permitan un proceso consistente.

B.- RESPONSABILIDADES.

- 1.- Es responsabilidad del departamento de mantenimiento proporcionar todos los implementos necesarios (personal, material, equipo, etc.), para llevar acabo el protocolo de calificación de operación.
- 2.- Es responsabilidad del departamento de producción, efectuar los procedimientos como establece el protocolo de calificación de operación.
- 3.- Es responsabilidad del departamento de almacén proporcionar todos los insumos necesarios (material, materia prima, etc.); para realizar la calificación de operación.
- 4.- Es responsabilidad de la Gerencia de Aseguramiento de Calidad, verificar y aprobar esté documento.
- 5.- Es responsabilidad de la Gerencia de Producción, verificar y aprobar esté documento.

C.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 1.- Velocidad de llenado de contenedores:

Ampolletas

1 ml \cong 6000 ampolletas/h

3 ml \cong 5500 ampolletas/h

5 ml \cong 4500 ampolletas/h

Viales

hasta 23 ml \cong 5000 viales/h

REALIZÓ:
QFB. Jorge Meléndez G.
ALUMBRADO VIAL/2014/08/08

REVISÓ:
ING. R. [Firma] R.
JEFE DE PRODUCCION

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCION

APROBÓ:
QFB. Juan [Firma] R.
GTE. DE ASESORIA DE CALIDAD

2.- Volumen de llenado de contenedores:

Para ampollita:

- Límite superior: 1.150 g.
 - Media: 1.100 g.
 - Límite inferior: 1.050 g.
- (valores solo para ésta prueba)

Para frasco vial:

- Límite superior: 1.010 g.
- Media: 1.000 g.
- Límite inferior: 0.990 g.

3.- Carta de control para el llenado de las ampollitas y/o frasco: Cuando más de dos puntos se salen de los límites se considera un proceso no eficiente.

4.- Tamaño de las agujas de llenado: N° 5, longitud 60 mm

5.- Tamaño de bombas de llenado: 0.2 - 2.7 ml

6.- De acuerdo al diámetro \varnothing 8 mm y al tamaño de la bomba de llenado. Ajustar la carrera del embolo de las bombas en pantalla de acuerdo a la siguiente tabla:

Necesidad de dosis ml	Escala de la bomba	Ajuste la carrera del embolo en pantalla
0.2		
0.5		
1.0	20	255
1.5		
2.0	41	400
2.5		

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.- La altura de las ampollitas selladas = 57 ± 2 mm. para ampollitas de 2 ml. Utilizar el comparador para altura de ampollitas.

8.- Presión de área aséptica, esclusas y salidas.

- La presión del área aséptica será siempre la mayor, cada esclusa directa al área, tendrá una presión mayor a 0.2 in de H₂O, en la siguiente área en

REALIZADO:
QFB. José Luis Rodríguez D.
AJUSTAR POR PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. María B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín López A.
GTE. DE CALIDAD

sentido de salir del área aséptica, tendrá una presión menor a la anterior en 0.2 ln de H₂O.

9.- Humedad relativa: de 25 a 40%.

10.- Temperatura: de 18°C a 24°C.

11.- Prueba de hermeticidad: Para productos asépticos es en envases sellados a la flama: Realizar la prueba a todas las muestras. El contenido no debe presentar ningún cambio de color.

12.- Velocidad de flujo laminar debe ser de 90 ft/min. ± 20%. (Límite superior 108 ft/min, límite inferior 73 ft/min).

13.- Los filtros de la unidad de flujo laminar del equipo de llenado se clasifican como clase 100, monitoreado durante un minuto de muestreo.

Nota: Todos los equipos y sistemas deberán estar funcionando al menos 24 horas antes de efectuar la prueba. Límite: Clase 100 exactamente abajo de los flujos laminares.

D.- RESULTADOS.

FECHA: 30/04/98

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1.- Hora de inicio de proceso: 12.58 Hrs

2.- Contenedores disponibles para el proceso: 4020

3.- Velocidad de llenado de contenedores: 5400

4.- Utilizar el procedimiento de operación del equipo de llenado "Máquina llenadora Rota".

5.- Realizar el control de llenado por peso, de la descarga de contenedores c/15 minutos.

Muestras / Pesos g.	1	2	3	4	5
Bomba 1	1.102	1.082	1.072	1.081	
Bomba 2	1.080	1.079	1.097	1.010	

REALIZÓ
QFB José A. Velázquez J.
ALMACÉN DE FARMACIA

REVISÓ
ING. Demetrio C. B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. Joaquín...
GTE. DE A. DE CALIDAD

El dato de la bomba n° 2 = 1.010 sale fuera del límite inferior para volumen de llenado. Ver carta de control para llenado.

6.- Ajustar la lectura de la escala para las bombas de llenado:

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Necesidad de dosis ml	lectura de la escala de bombas	Volumen promedio a llenar.	ajuste de la escala
0.5	6.5	N/A	N/A
1.0	20.0	1.0 ml	23
2.0	40.0	N/A	N/A

7.- Verificar las agujas de llenado en N°. 6 , Longitud 60 mm.

8.- Tamaño de las bombas de llenado: 0.2-2.7 ml

9.- **Verificar y calificar los siguientes puntos:** (Los marque según corresponda).

9.1.- El proceso de abertura primaria: Adecuado , No Adecuado .

9.2.- El proceso de abertura secundaria que asegura la entrada de la aguja de llenado: Adecuado , No Adecuado .

9.3.- El correcto sellado de las ampollitas. Adecuada , No Adecuada .

9.4.- La altura de ampollitas con el calibrador para las mismas, cada 15 minutos califique de la siguiente manera: b = bajo, a = alto, dl = dentro de los límites.

Muestras/ Sopletes.	1	2	3	4	5
Soplete 1	dl	dl	dl	dl	
Soplete 2	dl	dl	dl	dl	

REALIZÓ:
QFB. *[Firma]*
ALMACÉN DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. *[Firma]* García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

[Firma]
APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. *[Firma]*
GTE. D.N.A. LOCALIDAD

9.5.- Se realiza el paro de la máquina cuando al utilizar el switch de emergencia.
Si , No .

9.6.- Se realiza el paro de la máquina cuando se abre una de las puertas de acrílico de la máquina llenadora (Operación en automático).
Si En todas las puertas. No .

9.7.- Es adecuado el funcionamiento del switch de mano. Si , No .

9.8.- Funciona la máquina en automático. Si , No .

9.9.- Realizar la medición de la velocidad de aire de la unidad de flujo laminar.
Velocidad: 74.8 ft/min.

9.10.- Verificar la presión en los manómetros de alimentación hacia el área :

SERVICIO	PRESIÓN DE ALIMENTACION
Gas	1.6 Kg/cm ²
Nitrógeno	4 bar (4.24 Kg/cm ²)
Oxígeno	2 bar (2.12 Kg/cm ²)
Aire comprimido	8.0 bar (8.48 Kg/cm ²)

9.11.- Ajuste en pantalla para la caída del embolo de las agujas de llenado.

Necesidad de dosis ml	Ajuste la carrera del embolo en pantalla
1.00 g	300
-	-
-	-

9.12.- La humedad relativa en área aséptica: 30 %

9.13.- La temperatura en área aséptica: 24 °C .

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZO:
QFB. Jorge S. ...
AUXILIAR DE ...

REVISO:
ING. ...
JEFES DE PRODUCCION

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCION

APROBO:
QFB. ...
GTE. DE A. DE CALIDAD

9.14.- Reporte los rangos de operación máximos, mínimos y promedio (real de trabajo) de:

* Flujómetros.

Flujómetros	Soplete	Lectura promedio de flujómetro	Rango de operación	
			mínimo	máximo
1 gas	sellado	9.0	8.8	9.5
2 oxígeno		6.5	6.0	6.7
3 gas	Precalentamiento antes de sellado	6.0	5.8	6.5
4 oxígeno		4.5	4.3	4.7
5 gas	Precalentamiento bajo abierto (II)	7.0	6.8	7.5
6 oxígeno		4.5	4.3	4.8
7 gas	Abierto (II) secundario	9.0	8.8	9.5
8 oxígeno		4.5	4.3	4.7
9 gas	Abertura primaria	9.0	8.8	9.5
10 oxígeno		4.5	4.3	4.7

Nitrógeno

Flujómetros	Lectura promedio	Rango de operación	
		mínimo	máximo
1 Nitrógeno	4.5	3.5	6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

* Manómetros, (bar).

Manómetro	Oxígeno	Gas	Nitrógeno	Aire comprimido
Mínimo:	0.50	0.15	-	5.5
Máximo:	1.50	1.50	-	6.5
Promedio	1.20	1.20	-	6.0

REALIZÓ:
QFB. Jorge Ymazú, D.
AUXILIAR DE PRODUCCION

REVISÓ:
ING. Berenguela B
JEFE DE PRODUCCION

APROBO:
QFB. Gerardo del Valle A.
GTE. DE PRODUCCION

APROBO:
QFB. Joaquín Pérez
GTE. DE A. DE CALIDAD

*** Velocidad de llenado de contenedores.**

Rango	Velocidad pzas/h
Mínimo	5300
Máximo	5800
Promedio	5400

*** Vibradores (sistema de taponado).**

	Máximo	Promedio	Mínimo
Primer vibrador	9.5	7	6
Segundo vibrador	9.5	7	6
Alimentador de taponos	9.5	6	6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

9.15.- Hora de fin de proceso de llenado: 14:20 Hrs.

9.16.- Tiempo de proceso: 82 min.

10.- Realizar los siguientes cálculos:

10.1.- Cantidad de piezas estimadas por llenar en el lapso de tiempo:
7380 pzs.

10.2.- Cantidad de piezas llenadas durante el proceso: 3300 pzs.

10.3.- Contenedores no llenados: 325 pzs.

10.4.- Contenedores rotos en el proceso: 395 pzs.

10.5.- Merma total, por piezas llenadas vs las piezas rotas y/o mal selladas:
9.82 %

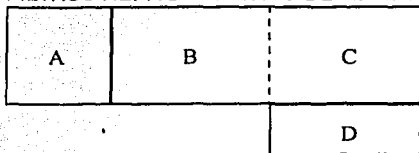
REALIZO
QFB. Jorge Velázquez
ALMILANERÍA

REVISO
ING. Hugo...
JFE DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. Gerardo del...
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

11.- Realizar el conteo de partículas de área y contorno, para los filtros de la unidad de flujo laminar de la máquina llenadora en cada llenado. N/A.
FILTROS HEPA DEL EQUIPO DE LLENADO.



Areas:

A = Área de taponado.

B y C = Área de llenado.

D = Alimentación de contenedores.

RESULTADOS

FILTRO	MUESTREO		CLASE
	CONTORNO	AREA	DEL FILTRO
A	1	1	100
	1	3	
B	0	0	100
	1	0	
C	1	0	100
	3	0	
D	0	1	100
	0	0	

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

12.- Realizar la prueba de hermeticidad para las ampollitas llenadas y/o producidas. N/A.

13.- Realizar carta de llenado por peso de los contenedores, pesados durante el proceso. R = Se anexa carta de control.

14.- Cálculo de Cp del peso de contenedores, obtenido durante el proceso. Tomar en consideración d_2 . R.- $C_p = 1.56$, obtenidos durante el proceso: tomando en consideración $d2 = 2.847$, con $n = 8$.

Formula:

$$C_p = (LSE - LIE) / 6(\sigma)$$

$$\sigma = R / d_2$$

Donde:

C_p = capacidad de proceso.

REALIZO:
 QFB. Jorge Velázquez D.
 AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISO:
 ING. Benigno García B.
 JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
 QFB. Gerardo del Villar A.
 GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
 QFB. Joaquín López
 GTE. DE A. DE SEGURIDAD

15.- Verificar las presiones diferenciales de área aséptica en in de H₂O de:

Área	Presión diferencial
Área aséptica	0.24
Esclusa	0.20
Vestidor	0.012
Desvestido	0.05
Engargolado	0.20
Salida de materiales	.011

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

D.- RESULTADOS.

FECHA: 27/05/98

- 1.- Hora de inicio de proceso: 17.28 Hrs.
- 2.- Contenedores disponibles para el proceso: 6120
- 3.- Velocidad de llenado de contenedores: 5400
- 4.- Utilizar el procedimiento de operación del equipo de llenado "Máquina llenadora Rota".
- 5.- Realizar el control de llenado por peso, de la descarga de contenedores c/15 minutos.

REALIZÓ
QFB. Jorge Valenzuela D.
AYUDANTE DE PRODUCCIÓN

REVISÓ
ING. Enrique Peña B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ
QFB. Joaquín López
GTE. DE CALIDAD

Muestras / Pesos g.	1	2	3	4	5
Bomba 1	1.105	1.069	1077	1.070	1.077
	1.103	1.093	1.079	1.077	1.075
Bomba 2	1.076	1.094	1.094	1.099	1.092
	1.093	1.103	1.098	1.097	1.097

6.- Ajustar la lectura de la escala para las bombas de llenado:

Necesidad de dosis ml	Lectura de la escala de bombas	Volumen promedio a llenar.	Ajuste de la escala
0.5	6.5	N/A	N/A
1.0	20.0	1.0 ml	23
2.0	40.0	N/A	N/A

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

7.- Verificar las agujas de llenado en N°. 5 , Longitud 60 mm.

8.- Tamaño de las bombas de llenado: 0.2-2.7 ml

9.- Verificar y calificar los siguientes puntos:

9.1.- El proceso de abertura primaria: Adecuado , No Adecuado .

9.2.- El proceso de abertura secundaria que asegura la entrada de la aguja de llenado.
Adecuada , No Adecuada .

9.3.- El correcto sellado de las ampollitas. Adecuada , No Adecuada .

9.4.- La altura de ampollitas con el calibrador para las mismas, cada 15 minutos califique de la siguiente manera: b = bajo, a = alto, dl = dentro de los límites.

Muestras/ Sopletes.	1	2	3	4	5
Soplete 1	dl	dl	dl	dl	
	dl	dl	dl	dl	
Soplete 2	dl	dl	dl	dl	
	dl	dl	dl	dl	

REALIZÓ
QFB. Jorge Valdivia B.
AUXILIAR DE PRODUCCION

REVISÓ
ING. Beatriz Patricia B.
JEFE DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Gerardo del Villar
GTE. DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. L. CANTIDAD

9.5.- Se realiza el paro de la máquina cuando al utilizar el switch de emergencia. Si , No .

El switch de emergencia no se encuentra funcionando, por accidente de trabajo se encuentra roto.

9.6.- Se realiza el paro de la máquina cuando se abre una de las puertas de acrílico de la máquina llenadora (Operación en automático).

Si En todas las puertas. No .

9.7.- Es adecuado el funcionamiento del switch de mano. Si , No .

9.8.- Funciona la máquina en automático. Si , No .

9.9.- Realizar la medición de la velocidad de aire de la unidad de flujo laminar. Velocidad: 79.7 ft/min. Operando el equipo al 90%.

9.10.- Cual es la presión en los manómetros de alimentación hacia el área:

SERVICIO	PRESIÓN DE ALIMENTACIÓN
Gas	1.6 Kg/cm ²
Nitrógeno	4 bar (4.24 Kg/cm ²)
Oxígeno	2 bar (2.12 Kg/cm ²)
Aire comprimido	8.0 bar (8.48 Kg/cm ²)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

9.11.- Ajuste en pantalla para la caída del embolo de las agujas de llenado.

Necesidad de dosis ml	Ajuste la carrera del embolo en pantalla
1.00 g	300
-	-
-	-

9.12.- La humedad relativa en área aséptica: 20%

9.13.- La temperatura en área aséptica: 26°C

REALIZÓ:
QFB. Jorge Villar A.
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. Ricardo García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín Torres
GTE. DE A. DE CALIDAD

9.14.- Reporte los rangos de operación máximos, mínimos y promedio (real de trabajo) de:

* Flujómetros.

Flujómetro	Soplete	Lectura de flujómetro	Rango de operación	
			mínimo	máximo
1 gas	sellado	9.0	8.8	9.5
2 oxígeno		6.5	6.0	6.7
3 gas	Precalentamiento antes de sellado	6.0	5.8	6.5
4 oxígeno		4.5	4.3	4.7
5 gas	Precalentamiento bajo abierto (II)	7.0	6.8	7.5
6 oxígeno		4.5	4.3	4.8
7 gas	Abierto (II) secundario	9.0	8.8	9.5
8 oxígeno		4.5	4.3	4.7
9 gas	Abertura primaria	9.0	8.8	9.5
10 oxígeno		4.5	4.3	4.7

Nitrógeno

Flujómetro	Lectura promedio	Rango de operación	
		mínimo	máximo
1 Nitrógeno	4.5	3.5	6

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

* Manómetros, (bar).

Manómetro	Oxígeno	Gas	Nitrógeno	Aire comprimido
Mínimo:	0.50	0.15	-	5.5
Máximo:	1.50	1.50	-	6.5
Promedio	1.20	1.20	-	6.0

REALIZÓ:
QFB Jorge Velázquez
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. Cecilia García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. D. C. A. U. A. D.

* Velocidad de llenado de contenedores.

Rango	Velocidad pzas/h
Mínimo	5300
Máximo	5000
Promedio	5440

* Sistema de taponado.

	Máximo	Promedio	Mínimo
Primer vibrador	N/A		
Segundo vibrador	N/A		
Alimentador de taponos	N/A		

9.15.- Hora de fin de proceso de llenado: 18:45 Hrs.

9.16.- Tiempo de proceso: 1:17 Hrs.

10.- Realizar los siguientes cálculos:

10.1.- Cantidad de piezas estimadas por llenar en el lapso de tiempo:
6930 pzs.

10.2.- Cantidad de piezas llenadas durante el proceso: 6073 pzs.

10.3.- Contenedores no llenados: 22 pzs.

10.4.- Contenedores rotos en el proceso: 5 pzs.

10.5.- Merma total, por piezas llenadas vs las piezas rotas y/o mal selladas:
0.4%

11.- Realizar el conteo de partículas de área y contorno, para los filtros de la unidad de flujo laminar de la máquina llenadora en cada llenado. N/A

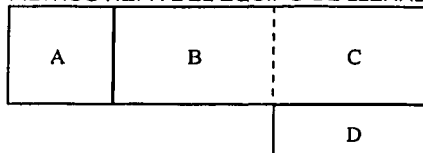
REALIZÓ:
QFB. Angel Velázquez D.
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. Benigno García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

FILTROS HEPA DEL EQUIPO DE LLENADO.



Areas:

A = Área de taponado.

B y C = Área de llenado.

D = Alimentación de contenedores.

RESULTADOS

FILTRO	MUESTREO		CLASE DEL FILTRO
	CONTORNO	AREA	
A	7	1	100
	1	3	
B	0	0	100
	1	0	
C	1	0	100
	3	0	
D	0	7	100
	0	0	

12.- Realizar la prueba de hermeticidad para las ampolletas llenadas y/o producidas. N/A.

13.- Realizar carta de llenado por peso de los contenedores, pesados durante el proceso. r = Se anexa carta de control.

14.- Cálculo de $C_p = 3.326$ del peso de contenedores, obtenido durante el proceso. Tomando en consideración $d_2 = 4.629$: $n = 20$, $R = 0.0232$, $\sigma = 0.005$.

$$C_p = (LSE-LIE)/6(\sigma)$$

$$\sigma = R/d_2$$

Donde:

C_p = capacidad de proceso.

LSI = Límite superior de especificación.

LIE = Límite inferior de especificación.

σ = Desviación estándar para muestras individuales.

R = Media de rangos.

15.- Verificar las presiones diferenciales de área aséptica en in de H_2O de

REALIZADO
QFB. Lore Y. López
ANILAR DE PRODUCCION

REVISÓ
ING. Héctor C. B.
JEFE DE PRODUCCION

APROBÓ
QFB Gerardo del Villar
GTE. DE PRODUCCION

APROBÓ
QFB Joaquín López
GTE. DE A. DE CONTROL

Área	Presión diferencial
Área aséptica	0.33
Esclusa	0.23
Vestidor	0.19
Desvestido	0.11
Engargolado	0.20
Salida de materiales	0.11

Análisis de resultados.

La velocidad del equipo de llenado es variada, se encuentra entre 5300-5440, la variación depende del adecuado proceso de abertura de ampollitas.

El valor de 1.010 g se encuentra fuera de especificaciones, para la bomba número 2, Ver la gráfica de control de llenado, la tendencia que se tiene durante el proceso. Como nada más un punto sale fuera de especificaciones el proceso es adecuado, de acuerdo a los criterios de aceptación

Se establecieron los rangos de trabajo para la presión de gas y oxígeno, de las válvulas que alimentan a los flujómetros. También se establecieron los rangos de operación de los flujómetros que alimentan a los sopletes para las distintas estaciones del equipo de llenado (abertura primaria, abertura secundaria, el calentamiento que se encuentra de bajo de la abertura secundaria etc.).

Se comprobó que los sistemas de emergencia operan de manera correcta (puertas del gabinete del equipo, swicht de mano, botón de paro en función en funcionamiento en automático), con excepción del swicht de emergencia que se encuentra roto.

La humedad relativa y las presiones diferenciales se encuentra dentro de los límites preestablecidos.

Se sugiere colocar el swicht de emergencia en un lugar accesible pero a la vez en donde no sea golpeado por alguna mesa y/o carro de trabajo.

Se encuentran reportados valores correspondientes de manejo de vibradores para el llenado de frasco vial. Para el proceso de llenado de frasco vial no se utilizan las estaciones de sopletes, solo se llena y se tapona por lo cual se anexa también el valor para la presión de aire comprimido a la cual el equipo de taponado funciona adecuadamente.

Conclusiones

Se establecieron los rangos de operación del equipo de llenado, por lo cual se comprobó que operan de manera correcta, se verifico que los sistemas de emergencia operan correctamente. Se sugiere familiarizar al personal con el equipo "Máquina llenadora Rota", para facilitar el proceso de llenado de productos Seromex.

REALIZÓ:
QFB. Jorge Villalaz D.
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. Reigno García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. DE CONTROL

equipo "Máquina llenadora Rota", para facilitar el proceso de llenado de productos Seromex.

E.- BIBLIOGRAFIA

F Carleton, P Agalloco. Validation of aseptic pharmaceutical processes. New York: Marcel inc,1986:17:46.

Berry R, Roberto Nash. Pharmaceutical process validation 2a. ed. New York: Marcel dekker inc, 1993: 25-89.

Manual de operación de máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik". Serono de México S.A. de C.V. 1998:01-83.

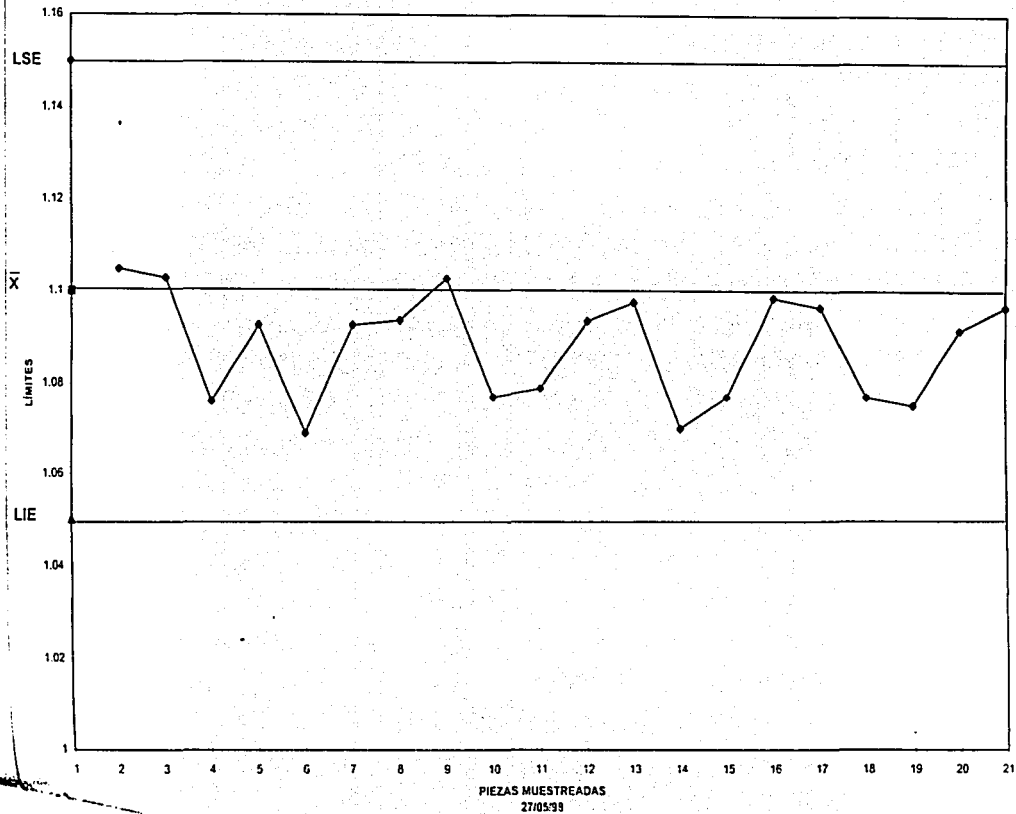
REALIZÓ:
QFB. Jorge Velázquez
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:
ING. Fernando García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

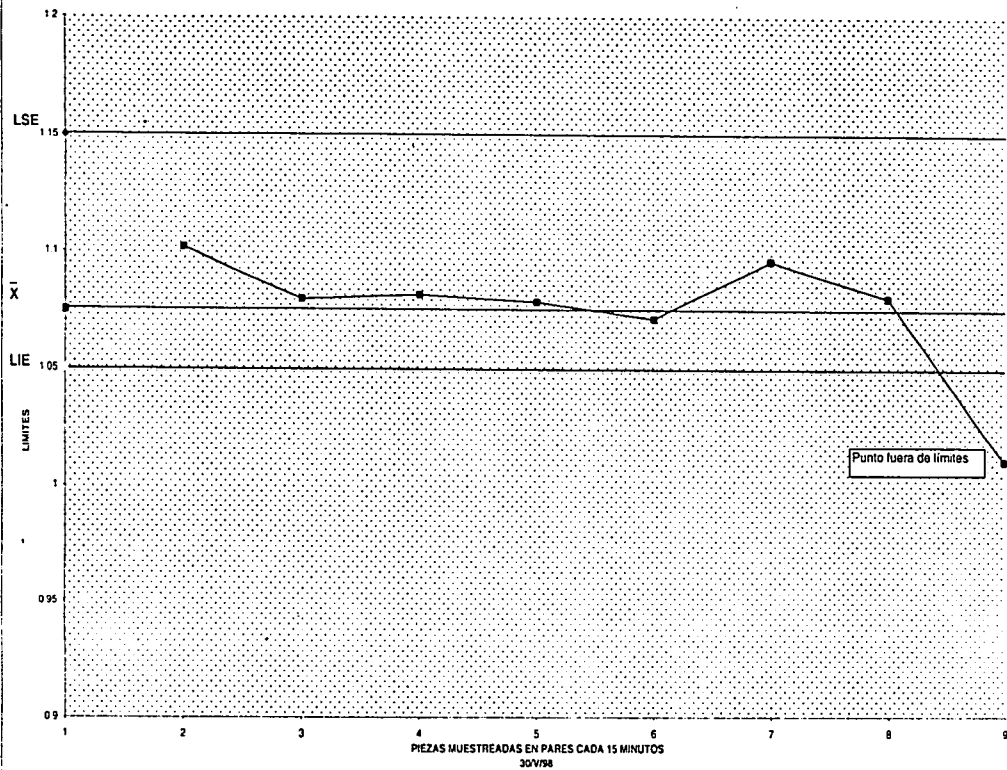
APROBO:
QFB. Joaquín López.
GTE. DE A. DICALMAY

VALIDACIÓN LLENADO ASÉPTICO
CARTA DE CONTROL DE LLENADO DE AMPOLLETAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CARTA DE CONTROL
PESOS DE LAS AMPOLLETAS LLENADAS EN EL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

XIII. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN.

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V. .

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

DEL

PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO
MÁQUINA LLENADORA . ROTA.**

**CONTENIDO
INTRODUCCIÓN
OBJETIVO
RESPONSABILIDADES
METODOLOGIA
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
BIBLIOGRAFIA**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

JULIO/1998

A.- INTRODUCCIÓN:

En la industria farmacéutica el llenado aséptico es uno de los procesos que debe cumplir con mayor número de controles en el área de producción. Todos los controles que intervienen en el proceso, como la limpieza del área, limpieza de equipo y esterilización/despirogenización de los envases contenedores; materia prima; equipo, el flujo laminar con calidad del aire adecuada, flujo de personal, las instalaciones con acabados sanitarios, repercuten durante el proceso.

La validación del proceso de llenado aséptico es multidisciplinaria, dependiente o extensiva de la colaboración del departamento de producción y el departamento de control de calidad. Una validación exitosa es monitorear los eventos y controlar todos los factores que están encaminados a retener la contaminación física como microbiana, antes y durante el proceso.

B.- OBJETIVO:

1. Probar y documentar que el proceso de llenado aséptico es confiable y que mantiene la integridad del producto libre de contaminación microbiana.
2. Establecer la evidencia documentada que el equipo utilizado en el llenado aséptico es adecuado para el proceso, y que su limpieza, sanitización y manejo proporcionan productos que cumplen con especificaciones químicas, físicas y microbiológicas.

C.- RESPONSABILIDAD

- 1.- Es responsabilidad del departamento de producción, efectuar los procedimientos de validación, cumpliendo cada uno de los puntos aquí descritos.
- 2.- Es responsabilidad del departamento de producción proporcionar todos los implementos necesarios (materiales, equipo y personal) para la validación.
- 3.- Es responsabilidad del departamento de mantenimiento proporcionar todos los implementos necesarios (materiales, equipo y personal) para la validación.
- 4.- Es responsabilidad del departamento de control de calidad facilitar todos los implementos necesarios (material, equipo y personal) para llevar a cabo la validación.

D.- PROCEDIMIENTO

- 1.- Preparar el medio de cultivo: Caldo de soya tripticaseína, siguiendo las indicaciones del fabricante.
- 2.- Esterilizar el medio de cultivo por filtración, utilizando un cartucho de 0.22 micras.

REALIZÓ:
QFB Jorge A. Lozano
AUXILIAR DE PRODUCCION

REVISÓ:
ING. Beatriz García B.
JEFE DE PRODUCCION

APROBÓ:
QFB Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCION

APROBÓ:
QFB Joaquín López
GTE. DE CALIDAD

Realizar la prueba de integridad para el filtro a una presión de 3.2 Kg/cm².

3.- Incubar el medio de cultivo dentro de los contenedores (sifones) que utiliza para realizar el llenado, durante 7 días, en el transcurso de este período de tiempo verifique que el medio de cultivo se encuentre libre de contaminación alguna para proseguir con la validación.

3.1.- Realizar una descripción física diaria de la incubación del medio de cultivo.

ANTES DE REALIZAR EL LLENADO DE MEDIO DE CULTIVO

4.- REALIZAR EL MONITOREO DE PARTÍCULAS NO VIABLES

4.1.- Realizar un monitoreo de partículas no viables bajo el flujo laminar de cada filtro HEPA del área estéril y equipo de llenado. (Ver procedimiento N°. PR-010).

4.1.2.- Evaluar el conteo a 15 cm de cada filtro, tomando como muestra de un minuto, realizar un recorrido con el muestreador del Met One 200L en forma de zig zag según se muestra en la figura A y se debe cumplir la especificación del área que cubre dicho filtro.

FIGURA A

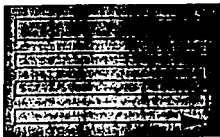
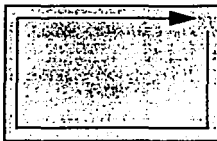


FIGURA B



4.1.3.- Realizar un segundo monitoreo, haciendo el recorrido con el muestreador por todo el contorno, como se muestra en la figura B.

5.- Realizar un llenado con el medio de cultivo, de los siguientes lotes (El llenado debe ser en condiciones diferentes por lo que se sugiere realizar en días diferentes), bajo las mismas condiciones de operación que realiza para cualquier producto.

a).- Lote N° : 1A.

Contenedor a llenar: ampolleta.

Capacidad del contenedor: 3 ml

Cantidad de contenedores 5000 pzs.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REALIZO:
QFB. Jorge Velázquez D.
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISO:
ING. Buenaventura García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Joaquín López.
GTE. DE A. DE CALIDAD

b).- Lote N° : 2A.

Contenedor a llenar: ampolleta .

Capacidad del contenedor: 3 ml

Cantidad de contenedores 5000 pzs.

c).- Lote N° : 3A.

Contenedor a llenar: ampolleta .

Capacidad del contenedor: 3 ml.

Cantidad de contenedores: 5000 pzs.

d).- Lote N° : 1F

Contenedor a llenar: Frasco vial .

Capacidad del contenedor: 3 ml.

Cantidad de contenedores: 4000 pzs.

e).- Lote N° : 2F

Contenedor a llenar: Frasco vial .

Capacidad del contenedor: 3 ml.

Cantidad de contenedores: 4000 pzs.

f).- Lote N° : 3F

Contenedor a llenar: Frasco vial .

Capacidad del contenedor: 3 ml.

Cantidad de contenedores: 4000 pzs.

REALIZO
QFB. Jorge V. Lopez D.
AUXILIAR SALUDABLES

REVISO
ING. Bertha Garcia B.
JEFE DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCION

APROBO
QFB. Joaquin Lopez
GTE. DE CALIDAD

5.1.- El llenado de medio de cultivo hacia los contenedores (frascos o ampollitas) se realiza conforme al procedimiento detallado de llenado aséptico (lote 1, lote 2, lote 3 según corresponda), y de manera preferente al mismo peso que para un producto.

Realizar el liofilizado simulado, sellado ó taponado y engargolado, a los contenedores llenados de acuerdo al procedimiento detallado de llenado séptico.

5.2.- Todas las acciones a realizar para llevar acabo el llenado, debe ser documentado y registrado en el procedimiento detallado de llenado aséptico para cada lote.

DURANTE EL PROCESO DE LLENADO

6.- REALIZAR EL MONITOREO MICROBIOLÓGICO

6.1.- Realizar el monitoreo microbiológico para el área estéril:
Durante el llenado, el cual consta de monitoreo volumétrico y superficie.

6.1.2.- Realizar un muestreo microbiológico de personal en uniformes: guantes, cabeza, pecho, botas y manos. Utilizar hisopos para tal efecto. Los datos obtenidos básicamente son informativos.

7.- VIABILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO

Realizar promoción de crecimiento de m.o. de acuerdo al procedimiento PAB-002.

8.- INCUBACIÓN

Incube los contenedores con el medio por lo menos 14 días.
La temperatura de incubación es de 30-35°C durante siete días y de 20-25°C, los siete días restantes.

La incubación se realiza de la siguiente manera:
Para asegurar que todo el medio toca todo el recipiente , deberá ser invertida (la ampollita). En caso de frasco vial incubar con el tapón hacia arriba.

E.- CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

1.- El peso de los contenedores debe de cumplir con:
Peso por ampollita:

REALIZO:
QFB Jorge Martínez D.
AUXILIAR

REVISO:
ING. Benigno García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Gerardo de la Parra
Jefe de Producción

APROBO:
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

Límite superior de especificación: 0.950 g
 Promedio: 0.940 g
 Límite inferior de especificación: 0.930 g.

2.- Peso por frasco vial:
 Límite superior de especificación: 1.010 g
 Promedio: 1.000 g
 Límite inferior de especificación: 0.990 g.

3.- CONTENEDORES INCUBADOS.

3.1- El rango de contaminación debe ser menor o igual a 0.1% del total de unidades llenadas, e incubadas.

3.2.- Un mínimo (en el llenado de ampolleta o frasco vial), de tres lotes consecutivos con resultados aprobados. Para considerar un proceso aceptable.

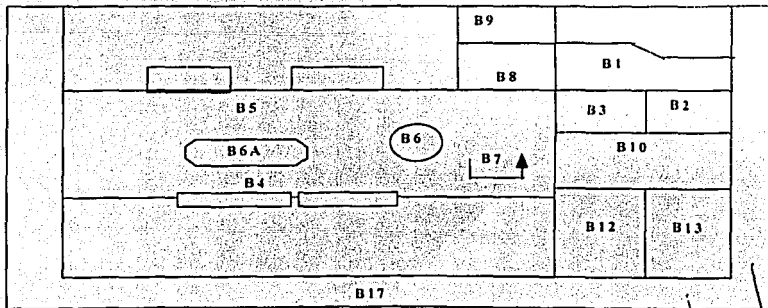
4.- Humedad relativa del área: 25% a 40%.

5.- Temperatura del área estéril. 18°-25°C.

6.- MONITOREO MICROBIOLÓGICO:

Las UFC/m³ por monitoreo volumétrico, es según el área:

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



AREA ASEPTICA, SERONO DE MEXICO S.A. DE C.V.

REALIZO:
 QFB. Jorge *[Signature]*
 AUXILIAR *[Signature]*

REVISO:
 ING. Benigno Garcia B.
 JEFE DE PRODUCCION

APROBO:
 QFB. Gerardo del Villar A.
 GTE. DE PRODUCCION *[Signature]*

APROBO:
 QFB. Joaquín López
 GTE. DE A. DE CALIDAD *[Signature]*

LÍMITES

PLACA	LIMITE UFC/m ³	TIEMPO DE MUESTREO (min).	PLACA	LIMITE UFC/m ³	TIEMPO DE MUESTREO (min).
B1	88.3	4	B8	10.5	4
B2	17.6	4	B9	17.6	4
B3	10.5	4	B10	17.6	4
B4	3.5	8	B12	88.3	4
B5	3.5	8	B13	88.3	4
B6	3.5	8	B16	88.3	4
B6A	3.5	8	B17	88.3	4
B7	10.5	4			

7.- Monitoreo en la superficie de equipo: según área:

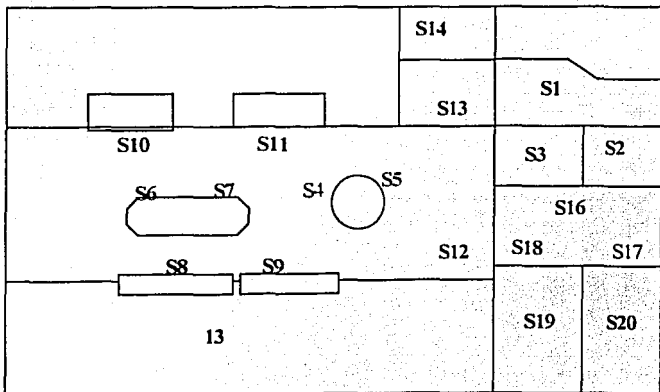


DIAGRAMA DE AREA ASEPTICA.

REALIZÓ:
QFB Jorge A. ...
AUXILIAR

REVISÓ:
ING. Bernardo García B.
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB: Gerardo del Villar
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBO:
QFB. Joaquín López
GTE. DE A. DE CALIDAD

LÍMITES

PLACA	LIMITE UFC/PLACA	PLACA	LIMITE UFC/PLACA
S1	10	S11	1
S2	10	S12	1
S3	5	S13	5
S4	0	S14	5
S5	0	S15	10
S6	0	S16	2
S7	0	S17	2
S8	1	S18	5
S9	1	S19	10
S10	1	S20	10

8.- MONITOREO DE PARTÍCULAS NO VIABLES:

Los monitoreos de la forma A y B no deben exceder la clase 100, exactamente medidos abajo de los filtros del equipo de llenado y de los filtros del área estéril, a una distancia de 15 cm, por un tiempo de muestreo de 1 minuto. En el área donde no existe flujo laminar se clasifica como clase 10 000.

Límites por clases:

Clase 100 : 100 partículas de 0.5 micras/pie³

Clase 1 000 : 1 000 partículas de 0.5 micras/pie³

Clase 10 000 : 10 000 partículas de 0.5 micras/pie³

9.- VIABILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO

De acuerdo a lo establecido en el procedimiento PAB-002.

F.- FRECUENCIA DEL PROCESO DE VALIDACIÓN.

Para el mantenimiento del proceso de validación del llenado aséptico, deberá realizarse cada 12 meses el llenado de medio de cultivo, con un lote para ampollita y otro para frasco vial.

REALIZÓ:
QFB. Jorge Valdez B.
ALXILLAR

REVISÓ:
ING. Defensor C. de la B.
JEF. QFB. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A.
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín López
GTE. DE ANEQUIDAD

En el caso de movimiento del equipo dentro del área estéril se realizará el llenado de medio de cultivo, con un lote para ampollita y otro para frasco vial.

En el caso de cambio de equipo, cambio y/o mantenimiento de área estéril debe efectuarse la validación completa del proceso.

G.- BIBLIOGRAFÍA

F. J. Carleton y J. P. Agalloco; Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes; New York: Marcel, 1986: 145-59.

Berry R, Nash A. Pharmaceutical process validation. 2a ed. New York; Marcel, 1993: 89-167.

REALIZÓ:
QFB. Jorge V. [Signature]
AUXILIAR DE VALIDACIÓN

REVISÓ:
ING. Eduardo A. [Signature]
JEFE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Gerardo del Villar A. [Signature]
GTE. DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:
QFB. Joaquín López [Signature]
GTE. DE CALIDAD

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Código: AS-004

Título: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15- OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 1 de 7

1. OBJETIVO

Verificar las condiciones microbiológicas del área aséptica como uno de los factores que ayuden a asegurar la calidad microbiológica de los productos.

2. ALCANCE

Este procedimiento es aplicable en todos los procesos que se lleven a cabo en las áreas asépticas de Serono de México, S.A. de C.V.

3. REFERENCIAS

CFR Título 21 parte 211

4. MATERIAL Y EQUIPO

- Equipo Biotest calibrado
- Tiras de TSA para Biotest
- Caja de plástico para transportar material
- Hipoclorito de sodio 1 % o Alcohol Isopropílico al 70 %
- Manta para limpieza de material
- Hisopos
- Solución salina isotónica estéril

5. PROCEDIMIENTO

5.1 MUESTREO CENTRIFUGO

- 5.1.1 Realizar este muestreo cada vez que se lleve a cabo un proceso en el área aséptica.
- 5.1.2 Esterilizar el tambor y las aspas del Biotest cada vez que se realice el muestreo.
- 5.1.3 Las personas que realicen el muestreo deben seguir las indicaciones establecidas para entrar a una área aséptica.
- 5.1.4 Revisar que las tiras de agar no presenten contaminación visible.
- 5.1.5 Limpiar por fuera las tiras de agar y el biotest con alcohol isopropílico al 70 % o hipoclorito de sodio al 1 % e introducir las junto con el Biotest al área aséptica dentro de un recipiente previamente sanitizado con las soluciones mencionadas, a través de la exclusión de materiales.
- 5.1.6 Una vez dentro del área aséptica colocar la tira en el biotest e iniciar el muestreo de las diferentes áreas de acuerdo al esquema y tabla del anexo

Realizó:
T.O.A. Maldonado,
Inspección de Calidad

Verificó:
QFB Ma. E. Gomez,
Jefatura A. de Calidad

Autorizó:
QFB G. Esquivias,
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:

ANÁLISIS CON
FALLA DE ORIGEN

10

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Codigo: AS-004

Titulo: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15-OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 2 de 7

- 5.1.7 El muestreo deberá realizarse de tal manera que se recorra toda el área de muestreo manteniendo el biotest mínimo a la altura del área de trabajo y a una distancia mínima de aproximadamente 30 cm de las superficies, realizando movimientos suaves. No dirigir el biotest hacia el piso o hacia el personal.
- 5.1.8 Una vez terminado el muestreo incubar las tiras a 30-35°C durante 44-48 horas.
- 5.1.9 Al término de la incubación revisar las tiras sin abrirlas realizando el conteo de colonias.
- 5.1.10 Incubar nuevamente las tiras a 20-25°C durante 70-74 horas. Después del término de incubación revisar las tiras y realizar el conteo de colonias de hongos y/o levaduras
- 5.1.11 Del último muestreo del mes, entregar las tiras con crecimiento microbiano al laboratorio de Control Microbiológico para aislamiento e identificación de microorganismos
- 5.1.12 En caso de encontrar un valor fuera de límites informar inmediatamente al Jefe de Producción para que indique en el reporte del anexo 4, por escrito la acción correctiva que llevará a cabo
- 5.1.13 Registrar todos los resultados en la libreta correspondiente.
- 5.1.14 Reportar los resultados completos en el formato del Anexo 1 y entregar una copia a Producción, y el original para archivo de A.de Calidad.
- 5.1.15 Para obtener las UFC/ m³ aplicar la siguiente fórmula
- $$\text{UFC/m}^3 = (\text{No. de colonias en la tira de agar} \times 25) / \text{tiempo de muestreo}$$

5.2 MUESTREO DE SUPERFICIES

- 5.2.1 Realizar el muestreo una vez a la semana, utilizando hisopos estériles
- 5.2.2 Muestrear las superficies de acuerdo al esquema del Anexo 2.
Con el hisopo humedecido en solución salina fisiológica, frotar aproximadamente 10X10 cm de la superficie a muestrear.
- 5.2.3 Colocar el hisopo en el tubo con la solución anterior y entregar al laboratorio de Control de Calidad para su análisis de cuenta total bacteriana, hongos y levaduras.
- 5.2.4 Si a criterio de la persona que esta muestreando es necesario tomar muestra de algún otro lugar deberá anotarlo en la posición identificada como S13
- 5.2.5 Reportar los resultados en el Anexo 2 y distribuir los reportes de acuerdo a lo establecido en el punto 5.1.14.

Realizó:
T.O.A. Maldonado
Inspección de Calidad

Verificó:
QFB M.E. Gomez
Jefatura A. de Calidad

Autorizó:
QFB G. Esquivias
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Codigo: AS-004

Titulo: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15-OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 3 de 7

5.3 MUESTREO DE PERSONAL

- 5.3.1 Realizar este muestreo utilizando hisopos estériles
- 5.3.2 Realizar el muestreo dos veces por semana
- 5.3.3 Con el hisopo humedecido en solución salina isotónica o en solución buffer pasarlo por los Guantes de los operarios que se encuentran en el área aséptica. En los casos en que se estén realizando pruebas de validación de llenado, muestrear: cabeza, guantes, tórax y zapatos.
- 5.3.4 Colocar los hisopos en los tubos con solución salina isotónica y entregar al laboratorio para su análisis de cuenta total bacteriana y de hongos.

5.4 MUESTREO DE LAS LIOFILIZADORAS

- 5.4.1 Realizar el muestreo centrífugo de las liofilizadoras de acuerdo en lo establecido en el punto 5.1 por un tiempo de 4 minutos, introduciendo el biotest de tal manera de tener cuidado de no introducir la mano del inspector.
- 5.4.2 No realizarse el muestreo si las liofilizadoras tienen producto, sin embargo debe llevarse a cabo el muestreo de estas al menos una vez al mes.

5.5 MUESTREO CON PLACAS (METODO ALTERNATIVO)

- 5.5.1 Realizar este muestreo cuando por algún motivo no se pueda utilizar el "Biotest"
- 5.5.2 Solicitar las cajas petri con agar de soya y tripticaseína al área de Control de Calidad
- 5.5.3 Seguir lo establecido en los puntos 5.1.3 al 5.1.5 para entrar e introducir los materiales al área aséptica.
- 5.5.4 Distribuir las cajas petri de acuerdo al esquema del anexo 3, manteniendo la caja totalmente abierta y la tapa con la superficie interna hacia arriba exponiéndolas por un lapso de 30 minutos.
- 5.5.5 Al término de la exposición tapar las cajas y seguir lo establecido en los puntos 5.1.9 al 5.1.14 reportando en el formato del anexo 3

NOTA:

* PAB-009, PAB-011, PAB-026

Realizó:
T.O.A. Maldonado
Inspección A. de Calidad

Verificó:
QFB Ma. E. Gomez
Jefatura A. de Calidad

Autorizó:
QFB G. Esquivias
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Codigo: AS-004

Título: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15- OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

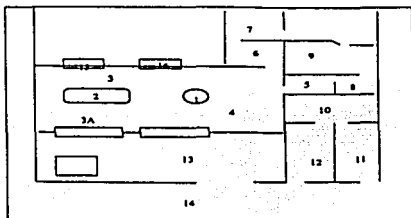
Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 4 de 7

ANEXO I



MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA
MUESTREO CENTRIFUGO



FECHA MUESTREO: _____

HORA DE MUESTREO: _____

PRODUCTO: _____

LOTE: _____

LOTE MEDIO DE CULTIVO: _____

SANITIZANTE UTILIZADO: _____

REALIZO: _____

RECIBIDO POR PRODUCCION: _____

POSICION	TIEMPO MUESTREO (MIN)	LIMITES BACTERIAS (UFC/cm ³)	RESULTADOS BACTERIAS (UFC/cm ³)	LIMITES HONGOS/LEVADURAS (UFC/cm ³)	RESULTADOS HONGOS/LEVADURAS (UFC/cm ³)
P1 LLENADORA	0	< 31	0	0	0
P2 LLENADORA	0	< 31	0	0	0
P3 AREA DE FILTROS	0	< 31	0	0	0
P3A AREA DE FILTROS	0	< 31	0	0	0
P4 FUERA DE AREA DE FILTROS	4	0.3	0	0	0
P5 EXCLUSIA	4	10.5	0	0	0
P6 EXCLUSIA	4	10.5	0	0	0
P7 ENLARGOLADO	4	17.6	0	0	0
P8 VESTIDOR	4	10.5	0	0	0
P9 DE VESTIDOR	4	17.6	0	0	0
P10 FABRICACION	4	17.6	0	0	0
P11 DE VESTIDOR VESTIDOR	4	25	0	0	0
P12 EXCLUSIA DE MATERIALES	4	25	0	0	0
P13 PREPARACION MATERIALES	4	< 100	0	0	0
P14 PASEO	4	< 100	0	0	0
P15 LIXIVELADORA	4	0.3	0	0	0
P16 LIXIVELADORA	4	0.3	0	0	0

Realizo:
T.O.A. Maldonado
Inspección A de Calidad

Verificó:
QFB M. E. Gómez
Jefatura A de Calidad

Autorizó:
QFB G. Esquivias
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:
-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Código: AS-004

Título: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15- OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

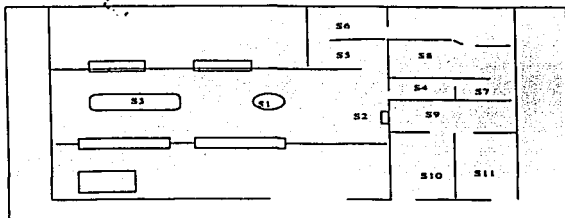
Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 5 de 7

ANEXO 2



MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA
MUESTREO DE SUPERFICIES



FECHA MUESTREO: _____
HORA MUESTREO: _____
PRODUCTO: 1
2
LOTE: 1
2
PROCESO: _____
LOTE MEDIO CULTIVO: _____
SANTIZANTE UTILIZADO: _____
REALIZO: _____
RECIBIDO PRODUCCION: _____

POSICION	LIMITES BACTERIAS/(UFC/PLACA)	RESULTADOS BACTERIAS/(UFC/PLACA)	LIMITES HONGOS/LEVADURAS/(UFC/PLACA)	RESULTADOS HONGOS/LEVADURAS/(UFC/PLACA)
S1 MAQUINA LLENADORA	0	0	0	0
S2 INTERIOR E EXTERIOR DE MATERIALES	5	0	0	0
S3 MAQUINA LLENADORA	0	0	0	0
S4 PARED	5	0	0	0
S5 PARED	5	0	0	0
S6 REFRIGERADORA	5	0	0	0
S7 MESA	5	0	0	0
S8 PARED	10	0	0	0
S9 MESA DE TRABAJO	10	0	0	0
S10 PARED	10	0	0	0
S11 PARED	10	0	0	0
S12 MANOS DEL OPERADOR	2	0	0	0
S13				

S14 NOMBRE

Realizó:
T.O.A. Maldonado
Inspección A. de Calidad

Verificó:
QFB Ma. S. Gomez
Jefatura A. de Calidad

Autorizó:
QFB G. Esquivias
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Código: AS-004

Título: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15-OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

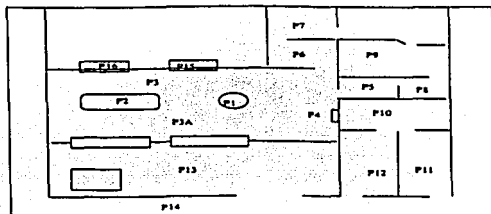
Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 6 de 7

ANEXO 3

Serono

MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA
MUESTREO CON PLACAS



FECHA MUESTREO: _____
HORA DE MUESTREO: _____
PRODUCTO: _____
LOTE: _____
LOTE MEDIO DE CULTIVO: _____
SANITIZANTE UTILIZADO: _____
REALIZO: _____
RECIBIDO POR PRODUCCION: _____

POSICION	LIMITES BACTERIAS (UFC/PLACA)	RESULTADOR BACTERIAS (UFC/PLACA)	LIMITES HONGOS/ LEVADURAS (UFC/PLACA)	RESULTADOR HONGOS/LEVADURAS (UFC/PLACA)
P1 LLENADORA	1	0	0	0
P2 LLENADORA	1	0	0	0
P3 AREA DE FILTROS	1	0	0	0
P3A AREA DE FILTROS	1	0	0	0
P4 FUERA DE AREA DE FILTROS	2	0	0	0
P5 EXCLUSA	2	0	0	0
P6 EXCLUSA	2	0	0	0
P7 ENMOJOLADO	2	0	0	0
P8 VESTIDOR	5	0	0	0
P9 VESTIDOR	15	0	0	0
P10 FABRICACION	5	0	0	0
P11 DE VESTIDOR VESTIDOR	15	0	0	0
P12 EXCLUSA DE MATERIALES	15	0	0	0
P13 PREPARACION MATERIALES	20	0	0	0
P14 PASILLO	20	0	0	0
P15 LUPULIZADORA	1	0	0	0
P16 LUPULIZADORA	1	0	0	0

Realizó:
T.O.A. Maldonado
Inspección A. de Calidad

Verificó:
QFB Ma. E. Gómez
Jefatura A. de Calidad

Autorizó:
QFB G. Esquivias
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:
-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MÉXICO S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN

Código: AS-004

Título: CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA

DEPARTAMENTO DE: ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Fecha de emisión: 15-OCTUBRE 1998

Sustituye a: PO-002*

Próxima revisión: AGOSTO 99

Página 7 de 7

ANEXO 4



CONTROL MICROBIOLÓGICO AMBIENTAL
REPORTE DE RESULTADOS FUERA DE LIMITE

FECHA DE MUESTREO: _____

TIPO DE MUESTREO: _____

POSICION	RESULTADOS (UFC /		LIMITE
	BACTERIAS	HONGOS	

ACCION CORRECTIVA

RESPONSABLE _____

RESULTADO DEL SEGUIMIENTO A LA ACCION CORRECTIVA

RESPONSABLE _____

Realizó:
T.O A. Maldonado
Inspección A. de Calidad

Verificó:
QFB Ma.E Gomez
Jefatura A. de Calidad

Autorizó
QFB G. Esquivias
Jefatura de C. Calidad

Autorizó:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO, S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO DE OPERACION

TITULO	FECHA DE EDICION	No. METODO	No. DE HOJA
PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO	23-02-96	PAB-002	2 - 14

I OBJETIVO:

Establecer un procedimiento para la preparación, promoción de crecimiento y almacenamiento de medios de cultivo de uso común en laboratorio de Control de Calidad.

II ALCANCE:

Debe aplicarse a cada lote de medio de cultivo elaborado en el laboratorio de Control de Calidad ya sea sólidos o líquidos que se utilice en las determinaciones microbiológicas.

III MATERIAL Y EQUIPO:

- Parrilla de calentamiento con agitación
- Agitadores magnéticos
- Balanza granataria
- Guantes de asbesto
- Material común de laboratorio

IV REACTIVOS:

Medios deshidratados comerciales:

- Agar Soya tripticaseína (TSA)
- Agar eosina azul de metileno (EMB)
- Agar Baird Parker (ABP)
- Agar McConkey (MCC)
- Agar Cetrimida (CET)
- Caldo Soya tripticaseína (TSC)
- Caldo tioglicolato (TIO)
- Agar dextrosa saubouraud (SAB)

PROPUESTO POR:

L.B. TERNER
L.B. TERNER DE LA ROSA

APROBADO POR:

Q.F.I. G. DOMÍNGUEZ
Q.F.I. G. DOMÍNGUEZ

24/02/96

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PROCEDIMIENTO DE OPERACION

TITULO PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO	FECHA DE EDICION 23-02-96	No. METODO PAB-002	No. DE HOJA 3 - 14
---	------------------------------	-----------------------	-----------------------

PROCEDIMIENTO

V PREPARACION DEL MEDIO DE CULTIVO:

- 5.1 Pesar la cantidad polvo requerida para el volumen que se desea preparar del medio de cultivo, de acuerdo a lo especificado en la etiqueta del envase.
- 5.2 Disolver en agua desionizada y mantener agitación constante, en caso de estar indicado por el proveedor, calentar y/o ebullición hasta disolución total y en caso que este indicado adicionar los componentes extras a los medios que así lo requieran (p. ej. resarzurina).
- 5.3 Determinar el pH del medio a una temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (si el proveedor no indica otra temperatura). En caso de ser necesario ajustar con HCl o NaOH 0.5M. (anexo I)
- 5.4 Distribuir en frascos, tubos o matraces el medio de cultivo, ocupando sólo 3/4 partes de su volumen. Cubrir los recipientes con tapones metálicos, de bakelita o de algodón, los tapones de bakelita deben estar a medio cerrar y el algodón debe cubrirse con papel kraft luego de concluir el proceso de esterilización, cerrar bien los tapones de bakelita (anexo II conexión de mangueras).

VI ESTERILIZACION CON CALOR HUMEDO:

- 6.1 Colocar los indicadores biológicos, uno al fondo del autoclave y otro en la parte superior de la carga.

PROPUESTO POR: I.B.T. N. DE LA ROSA 23-2-96

APROBADO POR: Q.F.I. G. DOMINGUEZ

23/02/96

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SERONO DE MEXICO. S.A. DE C.V.

PROCEDIMIENTO DE OPERACION

TITULO	FECHA DE EDICION	No. METODO	No. DE HOJA
PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO	23-02-96	PAB-002	4 - 14

6.2 Correr el ciclo de esterilización recomendado en la etiqueta, vigilando frecuentemente la presión.

6.3 Al término de la esterilización, los indicadores biológicos se incuban como sigue:

6.3.1 Tiras de papel o liofilizado de MIO tipo para prueba de crecimiento p. ej. B. subtilis). Sembrar en TSC estéril e incubar durante 7 días a 55-60°C. No debe presentar crecimiento.

6.3.2 Incluir un control positivo tratado de igual forma que el anterior.

VII DISTRIBUCION:

7.1 Cuando se requiere preparar el medio de cultivo en placas, distribuir en campana de flujo laminar o en la zona bacteriológica del mechero con un volumen entre 15 y 20 ml/placa estéril, evitar tocar la boca del recipiente que contiene el medio.

7.2 Eliminar el exceso de humedad de las placas colocando el agar gelificado hacia arriba y mantenerlas:

- En estufa a 50°C durante 2 hrs.
- En estufa a 37°C durante 4 hrs.

Evitar utilizar las placas que contengan demasiado condensado para exposición en monitoreos.

PROPUESTO POR: I.B.T. N. DE LA ROSA 23-2-96

APROBADO POR: Q.F.I. G. DOMINGUEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PROCEDIMIENTO DE OPERACION

TITULO	FECHA DE EDICION	No. METODO	No. DE HOJA
PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO	23-02-96	PAB-002	8 - 14

IX ALMACENAMIENTO

Anotar en los recipientes los datos: Nombre del medio, Número de lote. Almacenar a temperatura de 2-8°C como máximo durante 3 meses. No utilizar medios preparados sólidos o líquidos que muestren signos de deshidratación o evaporación respectivamente.

X DOCUMENTACION

Anotar en la libreta de preparación de medios de cultivo:

El nombre del medio preparado, No. de lote de preparación y de proveedor, cantidad de polvo pesado y volumen preparado, fecha de preparación y generar las hojas de informe de esterilización y promoción de crecimiento del medio de cultivo.

XI REFERENCIAS

- Comité de elaboración de guías oficiales de validación de la Dirección Gral. de Control de Insumos de SSA.
"Guía de Validación de Medios de Cultivo"
Ago. 1990, México
- Medios de Cultivo Bioxon, Literatura Técnica.

PROPUESTO POR:

I.B.T. N. DE LA ROSA 23-C-96

APROBADO POR:

Q.P.I. G. BERMINGUEZ

23/02/96

XIV. REPORTE DE VALIDACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE FRASCO VIAL (3 ML).



Serono de México S. A. de C. V

SERONO DE MÉXICO S. A. DE C. V.

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

**REPORTE
DE
VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO
MÁQUINA LLENADORA "ROTA"**

**REPORTE DE VALIDACIÓN
PARA LA PRESENTACIÓN
DE FRASCO VIAL (3 ml)
DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO.**

10-NOV-1998

1. OBJETIVO

1.1. Probar y documentar que el proceso de llenado aséptico es confiable y que mantiene la integridad del producto libre de contaminación microbiana.

1.2. Establecer la evidencia documentada de que el equipo utilizado en el llenado aséptico es adecuado para el proceso, y que su limpieza, sanitización y manejo proporcionan productos con la calidad requerida.

2.- RESULTADOS

2.1. La preparación del medio de cultivo caldo de soya tripticaseína, se realizó siguiendo las indicaciones del fabricante. Con una concentración de 30 g/l, de la marca Bioxón, las fechas de preparación del medio de cultivo se muestran a continuación.

El número de lote preparado, cantidad y pH se describen en la viabilidad del medio de cultivo.

LOTE	PREPARACIÓN
3F	04-Jul-98
4F	04-Jul-98
5F	23-JUL-98

2.2. Se realizó la esterilización del medio de cultivo por filtración, utilizando un cartucho de 0.22 micras. Con una presión de 3.2 Kg/cm² para la prueba de integridad del filtro. El resultado para los lotes es el siguiente:

LOTE	INTEGRIDAD INICIAL	INTEGRIDAD FINAL
3F	APROBADA	APROBADA
4F	APROBADA	APROBADA
5F	APROBADA	APROBADA

2.3. Se realizó y verificó la incubación del medio de cultivo (prueba de esterilidad), contenido en los sifones que se utilizan para realizar el llenado, en este período de tiempo ningún lote de medio de cultivo se encontró contaminado.

PERÍODO DE INCUBACIÓN DE LOTES DE MEDIO DE CULTIVO

LOTE	PERÍODO DE INCUBACIÓN	
	DEL	AL
3F	04-Jul-98	18-Jul-98
4F	04-Jul-98	19-Jul-98
5F	23-Jul-98	02-Sep-98

2.4. MONITOREO DE PARTÍCULAS NO VIABLES

2.4.1. Se realizó el monitoreo de partículas no viables para los filtros HEPA solo de la línea de llenado (frente a las liofilizadoras y del equipo de llenado), realizada con el contador de partículas Met One 200L. Los filtros cumplen con el criterio de aceptación para partículas no viables, en todos los lotes llenados. Se anexa copia de certificado de calibración.

LOTES	RESULTADO DE MONITOREO PARTÍCULAS
1F	SATISFACTORIO
2F	SATISFACTORIO
3F	SATISFACTORIO
4F	SATISFACTORIO
5F	SATISFACTORIO

2.5. Se realizó el llenado aseptico de los siguientes lotes: (3F, 4F, 5F), bajo las mismas condiciones de operación que para cualquier producto Seromex.

Los lotes llenados para la presentación de frasco vial tienen las siguientes características:

1. Contenedor a llenar: Frasco vial.
2. Capacidad del contenedor: 3 ml.
3. Cantidad de contenedores: 4000 pzs.
4. Cantidad de medio de cultivo utilizado para cada lote es de 5 l.

Los lotes llenados para la validación de llenado aséptico para la presentación de frasco vial fueron los siguientes:

Fechas de llenado de contenedores con medio de cultivo.

LOTE	FECHA DE LLENADO
3F	18-Jul-98
4F	19-Jul-98
5F	02-Sep-98

2.5.1. El llenado de medio de cultivo hacia los contenedores (frascos) se realizó conforme al procedimiento estándar de llenado. Realizando el liofilizado simulado a los contenedores. Se anexan las gráficas de liofilizado simulado, se encuentran ubicadas en los procedimientos de llenado para cada medio de cultivo.

2.6. MONITOREO MICROBIOLÓGICO

2.6.1. El monitoreo microbiológico (monitoreo volumétrico y superficie), del área aséptica, durante el llenado, demuestran que la limpieza y los procedimientos para entrar al área, aseguran las condiciones asépticas.

LOTE	SUPERFICIE	VOLUMÉTRICO
3F	Dentro de los límites	Dentro de los límites
4F	Dentro de los límites	Dentro de los límites
5F	Dentro de los límites	Dentro de los límites

Ver anexo: 1. Resultados microbiológicos del monitoreo de área aséptica.

2.6.2.- Se realizó un muestreo microbiológico de personal en uniformes: guantes, cabeza, pecho, botas y manos. Los datos obtenidos son informativos.

Ver anexo 1.

2.7. VIABILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO

Se realizó el ensayo de viabilidad del medio de cultivo para los lotes de acuerdo a lo establecido en el procedimiento PAB-002.

El ensayo de viabilidad para todos los lotes (frasco vial), es **satisfactorio**.

Promoción de crecimiento del medio de cultivo.

Dato	Resultado
Medio de cultivo:	Caldo de soya tripticaseína
Marca:	Bioxón
Lote:	11H1171
Fecha de preparación:	04/07/98
pH:	7.2
Microorganismo utilizado:	<i>B. subtilis</i>
Concentración del inóculo:	10^{-7}
Utilizado en lotes:	3F Y 4F
Crecimiento en control positivo:	Positivo
Crecimiento en control negativo:	Negativo
Control Duo-Spore:	Positivo
Fecha inicio incubación:	6/AGO/98
Fecha término incubación:	13/AGO/98
Resultado:	Viable

Dato	Resultado
Medio de cultivo:	Caldo de soya tripticaseína
Marca:	Bioxón
Lote:	04B11181
Fecha de preparación:	23/07/98
pH:	7.1
Microorganismo utilizado:	<i>B. subtilis</i>
Concentración del inóculo:	10 ⁻⁷
Utilizado en lotes:	5F
Crecimiento en control positivo:	Positivo
Crecimiento en control negativo:	Negativo
Control Duo-Spore:	Positivo
Fecha inicio incubación:	18/SEP/98
Fecha término incubación:	25/SEP/98
Resultado:	Viable

Ver anexo: 2. Resultados de viabilidad de los lotes de medio de cultivo.

2.8. INCUBACIÓN

La incubación de los lotes llenados fue de 14 días. Con una temperatura de incubación de 30-35°C durante siete días y de 20-25°C. los siete días restantes.

LOTE	FECHA DE INCUBACIÓN			
	20-25°C		30-37°C	
	Fecha de Entrada	Fecha de Salida	Fecha de entrada	Fecha de Salida
3F	29-Jul-98	05-Aug-98	22-Jul-98	29-Jul-98
4F	20-Jul-98	27-Jul-98	29-Jul-98	05-Aug-98
5F	10-Sep-98	17-Sep-98	03-Sep-98	10-Sep-98

2.9. RESULTADO DE LOS CONTENEDORES INCUBADOS

2.9.1. El porcentaje de contaminación del total de unidades llenadas, e incubadas.
Para los lotes son las siguientes:

LOTE	CANTIDAD DE CONTENEDORES	CONTENEDORES CONTAMINADOS
3F	4200	1
4F	4500	2
5F	4000	0

LOTE	PORCENTAJE DE CONTAMINACIÓN OBTENIDA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN		RESULTADO
		%	Nº de piezas	
3F	0.024	0.10	4	APROBADO
4F	0.044	0.10	4	APROBADO
5F	0.000	0.10	4	APROBADO

2.9.2. Lotes aprobados: En el llenado de medio de cultivo se obtuvieron tres lotes consecutivos con resultados aprobados.

Para el llenado aséptico de frasco vial se obtuvieron tres lotes consecutivos con rangos de contaminación aceptable, según los criterios de aceptación del protocolo de validación del llenado aséptico. Los lotes con resultados aprobatorios son los siguientes: 3F, 4F y 5F.

Los lotes 1F y 2F no se reportaron cantidades de frasco incubado. El proceso de llenado se detuvo por falla mecánica al realizar el llenado, una vez reparado el equipo de llenado se reanuda con el llenado de los lotes consecutivos.

Falla del equipo de llenado: Consistente en un desajuste de sincronía de la estrella giratoria con las pinzas expulsoras y la guía de salida de contenedores; provocando la ruptura de los mismos en su expulsión.

La acción correctiva se realizó por reparación mecánica y ajustando la guía de salida para el frasco vial.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

3. MANTENIMIENTO DEL PROCESO DE VALIDACIÓN

Para el mantenimiento del proceso de validación del llenado aséptico, deberá realizarse cada 6 meses el llenado de medio de cultivo, con un lote para ampolleta y otro para frasco vial.

En el caso de movimiento del equipo dentro del área estéril se realizará el llenado de medio de cultivo, con un lote para ampolleta y otro para frasco vial.

En el caso de cambio de equipo, cambio y/o mantenimiento de área estéril, debe efectuarse la validación completa del proceso.

4. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO

EN BASE A LOS RESULTADOS DE TRES LOTES (3F, 4F Y 5F), CONSECUTIVOS APROBADOS, SE DETERMINA QUE SE ENCUENTRA UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO EN FRASCO VIAL 3 ml SATISFACTORIO.

5. EQUIPO UTILIZADO

5.1. Para monitoreo de partículas

Marca: Met-One

Modelo: 200 L

Número de serie: 90052743A

Ubicación: Departamento de Producción

Fecha de calibración: 10/17/97

5.2. Monitoreo ambiental

Marca: Biotest

Modelo: RCS 6000

Número de serie: 7610

Ubicación: Departamento de Aseguramiento de Calidad

6. MATERIAL UTILIZADO

6.1. Medios de cultivo

6.1.1. Llenado aséptico

Medio: Caldo de soya tripticaseína

Marca: Bioxón

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Número de lote: 11H11171
Cantidad preparada: 15 l
Fecha de preparación: 04/JUL/98
Para los lotes: 3F y 4F.

Número de lote: 02M11171
Cantidad preparada: 15 l
Fecha de preparación: 26/JUN/98
Para los lotes: 1F y 2F.

Número de lote: 04B11181
Cantidad preparada: 10 l
Fecha de preparación: 23/JUL/98
Para los lotes: 5F.

6.1.2. Monitoreo ambiental

Medio: Agar de soya tripticaseína
Marca: Biotest
Número de lotes: 2940498, 29200498 y 2030598.

6.1.3. Monitoreo superficie

Medio: Agar de soya tripticaseína
Marca: BBL
Número de lotes: G3NNTN 2123, G3NNTN 2134 y G3NNTN 2134.

6.1.4. Monitoreo de personal

Medio: Sal y manitol
Marca: Bioxón
Para: S. aureus

Medio: ENDO/Mc Conkey
Marca: Bioxón
Para: E. coli

Medio: Verde brillante
Marca: Bioxón
Para: Salmonella sp.

Medio: Cetrimida
Marca: Bioxón
Medio: Agar soya tripticaseína
Marca: Bioxón, lote: 02D10881 y marca: Difco, lote: 123486JA.
Para: Ps. aeuroginosa

6.2. Control Duo-spore

Marca: Proper (biological sterility indicator)

Lote: 942

7. BIBLIOGRAFÍA

F. J. Carleton y J. P. Agalloco: Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes; New York: Marcerl, 1986: 145-59, 553-71.

Berry R, Nash A. Pharmaceutical process validation. 2a ed. New York: Marcel, 1993: 89-167.

American national standard. Simplig procedures and tables for inspection by attributes. EUA. Published by: American society for quality control;1993: 10-11.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Sexta edición, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos:1994, 149-51

Guía de validación de medios de cultivo. México: 1990.

8. COMITÉ DE VALIDACION

REALIZÓ:

QFB. Jorge Velázquez D.

AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:

ING. Benigno García B.

JEFE DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:

QFB. Graciela Esquivias F.

JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

REVISÓ:

QFB. María Eugenia Gómez H.

JEFE DE ASÉGUAMIENTO DE CALIDAD

APROBÓ:

QFB: Gerardo del Villar A.

GERENTE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:

QFB. Joaquín López R.

GERENTE DE OPERACIONES



Serono

From: Maria Eugenia M Gomez/MX_MEX02/SERONO on 11/27/98 07:56 PM CET
To: Joaquin JL Lopez/MX_MEX02/SERONO@SERONO, Gerardo GV Villar/MX_MEX02/SERONO@SERONO, Benigno BG Garcia/MX_MEX02/SERONO@SERONO, Juan S Sanchez/MX_MEX02/SERONO@SERONO
cc: Graciela GE Esquivias/MX_MEX02/SERONO@SERONO, Alberto A Alarcon/MX_MEX02/SERONO@SERONO, Irene I Hernandez/MX_MEX02/SERONO@SERONO
bcc:
Del. date:
Ref. No: MEMG/42MTEJ
Subject: Máquina Rota

Les comunico que una vez revisados los resultados de la validación de la MAQUINA ROTA queda liberada para poder llenar frascos viales de 3 ml, en el compromiso de que se realicen las correcciones acordadas en la documentación.

Cabe mencionar que queda pendiente la liberación para llenar ampollitas y frascos de otro volumen diferente al de 3 ml.

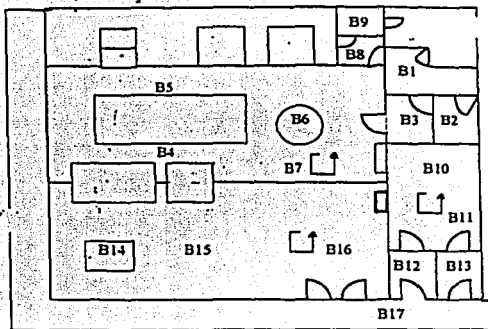
Estoy a sus órdenes para cualquier aclaración o duda.

Ma. Eugenia Gómez

ccp Jorge Velázquez
Angelina Maldonado
Verónica Entzana

XV. ANEXO: 1. MONITOREO MICROBIOLÓGICO.

MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ESTERIL
MUESTREO VOLUMETRICO.



PRODUCTO: Meditación Cultivo
 No. DE LOTE: 17
 TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: ISA
 No. DE LOTE: 2946498
 TIEMPO DE MUESTREO: + MINUTOS (8)
 SANITIZANTE: Clorox de Burelano 150
 REALIZO: Anaelina
 FECHA: 15-07-98
 REVISO C.C.: (Signature)
 FECHA: 26-07-98
 REVISO PRODUCCION: (Signature)
 FECHA: 15-08-98

FLACA	LUNES	MARTES	MIERCOLES 15-07-98	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LIMITE UFC / m ³
B1			350 / 1					17.6
B2			625 / 0					17.6
B3			4375 / 0					10.5
B4			0 / 0					3.5
B5			0 / 0					3.5
B6			0 / 0					3.5
B7			28,125 / 0					3.5
B8			112,5 / 0					10.5
B9			231,25 / 0					17.6
B10								17.6
B11								17.6
B12								17.6
B13								17.6
B14								17.6
B15								17.6
B16								17.6
B17								88.3

CALCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

UFC / m³ = $\frac{\text{No. colonias en la tira de agar X 25}}{\text{Tiempo de muestreo con el Biotest}}$

UFC / m³ = No. de Microorganismos X 6.25

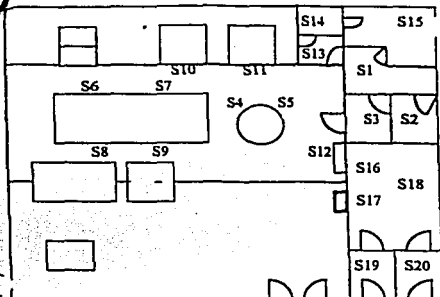
CLASIFICACION DE LAS AREAS EN CUANTO AL
NUMERO DE M.O EN AREAS ESTERILES *:

	m.o / m ³	m.o / R ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* © McCreath, Apthorn, JF Cochran P.J., Validation of Airflow Measurement Process, 10, 01, Ed. Naval Center, N.T. USA, 1984, pp. 111

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 1F
 MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: 53-A-2-T-1-3113
 FECHA DE EXPOSICIÓN: 15-07-98
 SANITIZANTE: Cloro de Purafalco 1%
 REALIZO: Angelina
 FECHA: 15-07-98
 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: [Signature] 26.07.98
 REVISO PRODUCCIÓN: [Signature]
 FECHA: 15-07-98

PLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
								UFC/PLACA
S1			1507-98					10
S2			0					10
S3			0					5
S4			0					0
S5			0					0
S6			0					0
S7			0					0
S8			0					1
S9			0					1
S10			0					1
S11			0					1
S12			0					1
S13			0					5
S14			0					5
S15			2					10
S16		Blanco	0					2
S17			0					2
S18			0					5
S19			0					10
S20			0					10

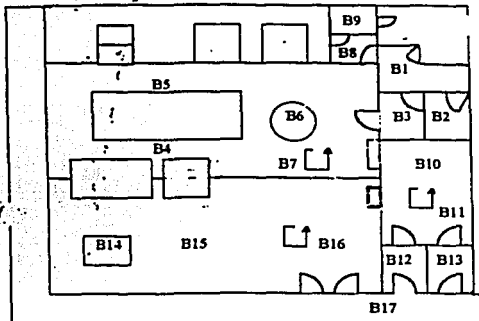
MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.**



PRODUCTO: Medio Cultivo
 No. DE LOTE: 2 F.
 TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TJA
 No. DE LOTE: 204049E
 TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
 SANITIZANTE: Clorexo Benzalcona 1%
 REALIZO: V E
 FECHA: 17-07-98
 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 26-07-98
 REVISO PRODUCCION: [Signature]
 FECHA: 15-08-98

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC / m ³
					17-07-98	18-07-98		
B1					6.25 / 0	12.5 / 0		17.6
B2					0 / 0	0.2		17.6
B3					0 / 0	0		10.5
B4					6.25 / 0	0		3.5
B5					0 / 0	0		3.5
B6					0 / 0	0		3.5
B7					0 / 0	0		3.5
B8					0 / 0	0		10.5
B9					0 / 0	0		17.6
B10					0	0		17.6
B11								17.6
B12					0	0		17.6
B13					0	0		17.6
B14								17.6
B15								17.6
B16								17.6
B17								88.3

CÁLCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

$$UFC / m^3 = \frac{\text{No. colonias en la tira de agar} \times 25}{\text{Tiempo de muestreo con el Biotan}}$$

$$UFC / m^3 = \text{No. de Microorganismos} \times 6.25$$

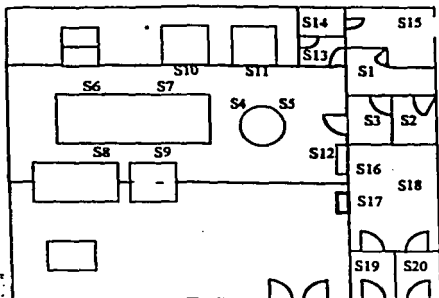
CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS EN CUANTO AL NÚMERO DE M.O EN ÁREAS ESTÉRILES *:

	m.o / m ³	m.o / ft ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* Adaptado: Adhema, J.P. Clases F.I., Volumen of Anest. Pharmaceutical Process, 1a ed. Ed. Marcel Dekker, N.Y. USA, 1984, pp 143

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 2 F
 MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: 634471318
 FECHA DE EXPOSICIÓN: 17.07.98
 SANITIZANTE: Clorox de Remolivo 100
 REALIZO: V.E.
 FECHA: 17.07.98
 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 26.01.98
 REVISO PRODUCCIÓN: [Signature]
 FECHA: 13.06.98

PLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/PLACA
S1	/	/	/	/	170798	/	/	10
S2	/	/	/	/	0/0	/	/	10
S3	/	/	/	/	0/0	/	/	5
S4	/	/	/	/	0/0	/	/	0
S5	/	/	/	/	Incalculable	Exteriores	/	0
S6	/	/	/	/	0/0	/	/	0
S7	/	/	/	/	0/0	/	/	0
S8	/	/	/	/	0/0	/	/	1
S9	/	/	/	/	0/0	/	/	1
S10	/	/	/	/	0/0	/	/	1
S11	/	/	/	/	0/0	/	/	1
S12	/	/	/	/	0/0	/	/	1
S13	/	/	/	/	0/0	/	/	5
S14	/	/	/	/	0/0	/	/	5
S15	/	/	/	/	0/0	/	/	10
S16	/	/	/	/	/	/	/	2
S17	/	/	/	/	/	/	/	2
S18	/	/	/	/	/	/	/	5
S19	/	/	/	/	/	/	/	10
S20	/	/	/	/	/	/	/	10

MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.
/	/	/	/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	/	/	/	
/	/	/	/	/	/	/	/	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.**

Serono
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

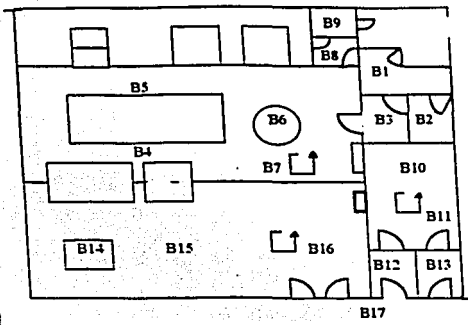
PRODUCTO: Alenado medio de Cultivo
No. DE LOTE: 3 F

TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: 2970498
TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
SANTIZANTE: Floriso Benzalconio 1%

REALIZO: A. Maldonado
FECHA: 18 JUL 98

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 26.02.98

REVISO PRODUCCION: [Signature]
FECHA: 15-OCT-99



FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO		DOMINGO	LÍMITE
						BALT	HONO		UFC / m ³
B1						25	0		17.6
B2						0	0		17.6
B3						0	0		10.5
B4						0	0		3.5
B5						0	0		3.5
B6						0	0		3.5
B7						0	0		3.5
B8						0	0		10.5
B9						0	0		17.6
B10	MAQ	ROTA				0	0		17.6
B11									17.6
B12									17.6
B13									17.6
B14									17.6
B15									17.6
B16									17.6
B17									88.3

CALCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

$UFC / m^3 = \frac{\text{No. colonias en la tira de agar } \times 25}{\text{Tiempo de muestreo con el Bioton}}$

$UFC / m^3 = \text{No. de Microorganismos } \times 6.25$

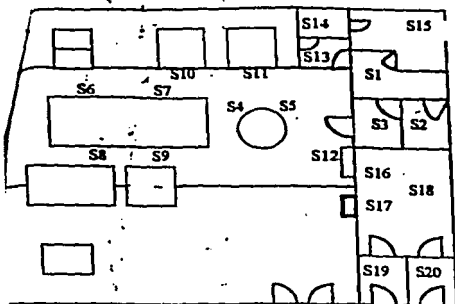
**CLASIFICACION DE LAS AREAS EN CUANTO AL
NUMERO DE M.O EN AREAS ESTERILES * :**

	m.o / m ³	m.o / R ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* Referencia: Apéndice 1, P. Control 72, Valuation of Airborne Microorganisms from 11. 11. 84. Ed. Manual Deter, N.Y. USA 1986. pp. 141

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Llenado medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 3 F

MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: G 3 NNTAL 2134
 FECHA DE EXPOSICIÓN: 15 JUL 98
 SANITIZANTE: Clorox Benzalconio 1%

REALIZO: A. Maldonado
 FECHA: 18 JUL 98

REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 26.07.98

REVISO PRODUCCIÓN: [Signature]
 FECHA: 15-08-98

CA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO		DOMINGO	LÍMITE
						BAT	HONG		UFC/PLACA
1						0	0		10
2						0	0		10
3						0	0		5
4						0	0		0
5						0	0		0
6						0	0		0
7						0	0		0
8						0	0		1
9						0	0		1
10						0	0		1
11						0	0		1
12						0	0		1
13						0	0		5
14						0	0		5
15						1	0		10
16									2
17									2
18									5
19									10
20									10

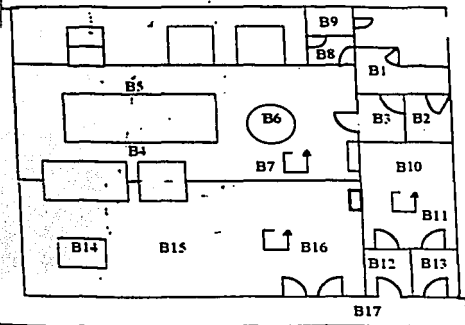
VITOREO DE MANOS.

RADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.

Serono
LABORATORIO DE ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS



PRODUCTO: Llenado medio de cultivo
No. de LOTE: 4 F

TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: 2920078
TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
SANTIZANTE: Hipoclorito Na 1%

REALIZO: A. Maldonado
FECHA: 19 Jun 98

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 26 JUN 98

REVISO PRODUCCION: [Signature]
FECHA: 15 OCT 98

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO		LÍMITE UFC / m ³
							BAIT	HONG	
B1							0	0	17.6
B2							0	0	17.6
B3							0	0	10.5
B4							0	0	3.5
B5							0	0	3.5
B6							0	0	3.5
B7							0	0	3.5
B8							0	0	10.5
B9							0	0	17.6
B10		MANGINA	ETA				0	0	17.6
B11									17.6
B12									17.6
B13									17.6
B14									17.6
B15									17.6
B16									17.6
B17									88.3

CÁLCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

$$UFC / m^3 = \frac{\text{No. colonias en la tira de agar} \times 25}{\text{Tiempo de incubación con el Bioten}}$$

$$UFC / m^3 = \text{No. de Microorganismos} \times 6.25$$

CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS EN CUANTO AL NÚMERO DE M.O EN ÁREAS ESTÉRILES * :

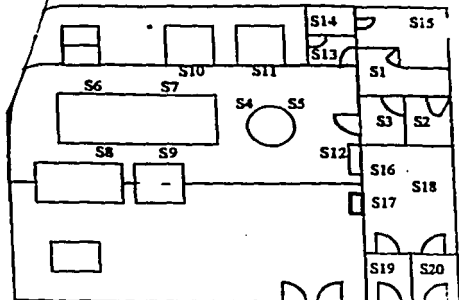
	m.o / m ³	m.o / ft ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* Referencia: Apéndice J.F. Código F.2. Valuation of Airborne Microbiological Process 16.01. Ed. National Defense, N.Y. USA 1966. pp 101

7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Levadura mediana de Cultivo
No. DE LOTE: 4 F

MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: G.3 ANITA 2134
FECHA DE EXPOSICIÓN: 19 JUL 98
SANTIZANTE: Hipoclorito Na 1%

REALIZO: A. Maldonado
FECHA: 19 Jul 98

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 26.07.98

REVISO PRODUCCION: [Signature]
FECHA: 15-07-98

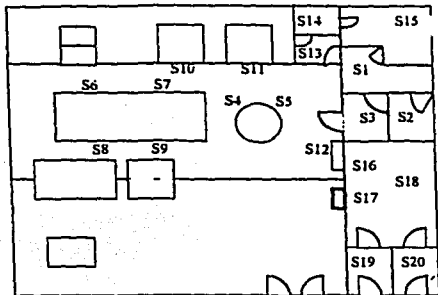
ACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO		LÍMITE
							ACT	NOB	UFC / PLACA
S1							0	0	10
S2							0	0	10
S3							0	0	5
S4							0	0	0
S5							ACT -	INCONTABLES	0
S6							0	0	0
S7							0	0	0
S8							0	0	1
S9							0	0	1
S10							0	0	
S11							0	0	1
S12							0	0	1
S13							0	0	5
S14							0	0	5
S15							1	0	10
S16									
S17									
S18									5
S19									10
S20									10

MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Llenado medio de cultivo
No. DE LOTE: SF

MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: G3AIA TA 2123
FECHA DE EXPOSICIÓN: 02 SEPT 98
SANITIZANTE: Hypochloro No 12.

REALIZO: J. F.
FECHA: 02 SEPT 98

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 7 SEPT 98

REVISO PRODUCCION: [Signature]
FECHA: 19-06-98

PLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/PLACA
S1			0	0				10
S2			0	0				10
S3			0	0				5
S4			0	0				0
S5			0	0				0
S6			0	0				0
S7			0	0				0
S8			0	0				1
S9			0	0				1
S10			0	0				1
S11			0	0				1
S12			0	0				1
S13			0	0				5
S14			0	0				5
S15			0	0				10
S16			0	0				2
S17			1	0				2
S18			2	0				5
S19			0	0				10
S20			0	0				10

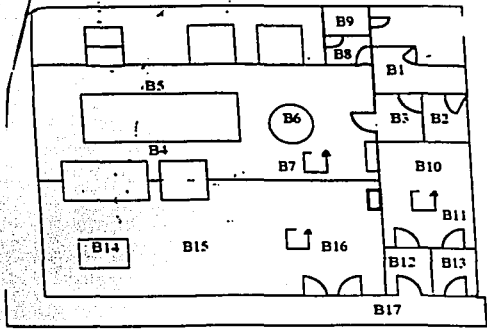
MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.**



PRODUCTO: Henado medio de Cultivo
 No. DE LOTE: SF
 TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: 2030598
 TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
 SANITIZANTE: Hipoclorito Na %
 REALIZO: [Signature]
 FECHA: 02 SEPT 98
 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: [Signature]
 REVISO PRODUCCION: [Signature]
 FECHA: 15-02-98

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
								UFC / m ³
B1			<u>SALT</u>	<u>ADAM</u>				17.6
B2			0	0				17.6
B3			0	0				10.5
B4			0	0				3.5
B5			0	0				3.5
B6			0	0				3.5
B7			0	0				3.5
B8			0	0				10.5
B9			0	0				17.6
B10			0	0				17.6
B11								17.6
B12								17.6
B13								17.6
B14								17.6
B15								17.6
B16			<u>125</u>	<u>0</u>				17.6
B17			<u>31.3</u>	<u>6.3</u>				88.3

CÁLCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

$$UFC / m^3 = \frac{\text{No. colonias en la tira de agar} \times 25}{\text{Tiempo de muestreo con el biotipo}}$$

$$UFC / m^3 = \text{No. de Microorganismos} \times 6.25$$

**CLASIFICACION DE LAS AREAS EN CUANTO AL
NUMERO DE M.O EN AREAS ESTERILES :**

	m.o / m ³	m.o / ft ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

© Referencia: Apilón, J.P. Correas J.J. Validación de Áreas. Pharmaceutical Process, 14 ed. Ed. Harlow-Dover, N.Y. USA 1984. p.6-113

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

SERONO DE MÉXICO
DEPARTAMENTO DE PRODUCCION
VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO
MÁQUINA LLENADORA "ROTA"
MONITOREO MICROBIOLÓGICO DE PERSONAL DURANTE EL PROCESO

FECHA	GUANTES						
	NOMBRE	BACTERIAS	HONGOS/ LEVADURAS	S aureus	Ps aeruginosa	E coli	Salmonella
1F							
15/07/98							
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
DAVID	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
2F							
17/07/98							
E. MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
2A/3F							
18/07/98							
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
MANUEL	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
4F							
19/07/98							
GUADALUPE	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
5F							
02/09/98							
GUADALUPE	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FECHA	TORAX					
NOMBRE	BACTERIAS	HONGOS/ LEVADURAS	S aureus	Ps aeruginosa	E coli	Salmonella
1F						
15/07/98						
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
DAVID	0	1	Neg	Neg	Neg	Neg
ANGELINA	1	0	Neg	Neg	Neg	Neg
2F						
17/07/98						
E. MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	1	0	Neg	Neg	Neg	Neg
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
2A/3F						
18/07/98						
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MANUEL	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
4F						
19/07/98						
GUADALUPE	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
5F						
02/09/98						
GUADALUPE	1	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	3	0	Neg	Neg	Neg	Neg

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FECHA	ZAPATOS					
	BACTERIAS	HONGOS/ LEVADURAS	S aureus	Ps aeruginosa	E coli	Salmonella
1F						
15/07/98						
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	1	0	Neg	Neg	Neg	Neg
DAVID	7	0	Neg	Neg	Neg	Neg
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
2F						
17/07/98						
E. MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
2A/3F						
18/07/98						
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MANUEL	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
4F						
19/07/98						
GUADALUPE	4	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
5F						
02/09/98						
GUADALUPE	2	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg

FECHA	CABEZA					
NOMBRE	BACTERIAS	HONGOS/ LEVADURAS	S aureus	Ps aeruginosa	E coli	Salmonella
1F						
15/07/98						
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
DAVID	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
2F						
17/07/98						
E. MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
FAUSTO	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
2A/3F						
18/07/98						
ANGELINA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MANUEL	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
4F						
19/07/98						
GUADALUPE	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
5F						
02/09/98						
GUADALUPE	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
MAGUEY	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg
VERONICA	0	0	Neg	Neg	Neg	Neg

XVI. ANEXO: 2. PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO.

PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO

1.- PREPARACION DEL MEDIO DE CULTIVO

Nombre del medio: CALDO SDA MINIMAL Fecha de preparación: 01 JUL 98
 Cantidad preparada: 15 L Lote de proveedor: 040798
 pH: 7.2 Lote de preparación: 1141171

2.- PROCESO DE ESTERILIZACION *DEB FILTRACION*

Lote Duo-Spore: N/A Tiempo: φ PERO 0.22 u
 Control negativo: N/A Presión: N/A
 Temperatura: N/A

3.- PROMOCION DE CRECIMIENTO

Microorganismo de prueba: B. subtilis Lote Duo-Spore del control positivo: POSITIVO
 Concentración del inóculo: 10⁻⁷ Crecimiento en control positivo: POSITIVO

Observaciones: MEDIO DE CULTIVO EMPLEADO EN LOTE 3 F
INCLASION: 6 AL 13 AGOSTO 98

Realizó: ARURO GARCIA CORTES Revisó: [Signature]
 Fecha: 13 - 140 - 98 Fecha: 13-08-98

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO

1.- PREPARACION DEL MEDIO DE CULTIVO

Nombre del medio: CALDO SDA 777114711 Fecha de preparación: 04-JUL-98
 Cantidad preparada: 15-L Lote de proveedor: 640798
 pH: 7.2 Lote de preparación: 11 H 11 21

2.- PROCESO DE ESTERILIZACION *Don Filtración*

Lote Duo-Spore: N/A Tiempo: 1 hora
 Control negativo: N/A Presión: N/A
 Temperatura: N/A

3.- PROMOCION DE CRECIMIENTO

Microorganismo de prueba: B. subtilis Lote Duo-Spore del control positivo: POSITIVO
 Concentración del inóculo: 10⁻⁷ Crecimiento en control positivo: POSITIVO

Observaciones: MEDIO DE CULTIVO EXPLEDO EN LOTE DE INOCULACION: 6 AL 13 AGOSTO 98

Realizó: ARTURO GARCIA ORTEGA Revisó: [Signature]
 Fecha: 13 - AGO - 98 Fecha: 13-07-98

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO

1.- PREPARACION DEL MEDIO DE CULTIVO

Nombre del medio: CALDO COA TRIMEN. Fecha de preparación: 23 JUNIO 99
 Cantidad preparada: 10 litros Lote de proveedor: 049111131 y 11411121
 pH: 7.1 Lote de preparación: 230799

2.- PROCESO DE ESTERILIZACION

Lote Duo-Spore: N/A Tiempo: 6 horas
 Control negativo: N/A Presión: N/A
 Temperatura: N/A

3.- PROMOCION DE CRECIMIENTO

Microorganismo de prueba: B. subtilis Lote Duo-Spore del control positivo: POSITIVO
 Concentración del inóculo: 10⁻⁷ Crecimiento en control positivo: POSITIVO

Observaciones: MEDIO DE CULTIVO EMPLEADO EN W.E 5F.
INCUBACION 18 AL 25 SEP.

Realizó: ARTURO GARCIA ORTEGA Revisó: [Signature]
 Fecha: 30 SEPTIEMBRE 99 Fecha: 30-SEP-99

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**XVII.REPORTE DE VALIDACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE
AMPOLLETA (3 ML).**

Serono

Serono de México S. A. de C. V

SERONO DE MÉXICO S. A. DE C. V.

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**REPORTE
DE
VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO
MÁQUINA LLENADORA "ROTA"**

**REPORTE DE VALIDACIÓN
PARA LA PRESENTACIÓN
DE AMPOLLETA (3 ml)
DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO.**

ENERO-1998

1. OBJETIVO

1.1. Probar y documentar que el proceso de llenado aséptico es confiable y que mantiene la integridad del producto libre de contaminación microbiana.

1.2. Establecer la evidencia documentada de que el equipo utilizado en el llenado aséptico es adecuado para el proceso, y que su limpieza, sanitización y manejo proporcionan productos con la calidad requerida.

2.- RESULTADOS

2.1. La preparación del medio de cultivo caldo de soya tripticasefina, se realizó siguiendo las indicaciones del fabricante. Con una concentración de 30 g/l, de la marca Bioxón, las fechas de preparación del medio de cultivo se muestran a continuación. El número de lote preparado, cantidad y pH se describen en la viabilidad del medio de cultivo.

LOTE	PREPARACIÓN
5A	08-Sep-98
6A	13-Oct-98
7A	13-Oct-98

2.2. Se realizó la esterilización del medio de cultivo por filtración, utilizando un cartucho de 0.22 micras. Con una presión de 3.2 Kg/cm² para la prueba de integridad del filtro. El resultado para los lotes es el siguiente:

LOTE	INTEGRIDAD INICIAL	INTEGRIDAD FINAL
5A	APROBADA	APROBADA
6A	APROBADA	APROBADA
7A	APROBADA	APROBADA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2.3. Se realizó y verificó la incubación del medio de cultivo (prueba de esterilidad), contenido en los sifones que se utilizan para realizar el llenado, en este período de tiempo ningún lote de medio de cultivo se encontró contaminado.

PERÍODO DE INCUBACIÓN DE LOTES DE MEDIO DE CULTIVO

LOTE	PERÍODO DE INCUBACIÓN	
	DEL	AL
5A	09-Sep-98	18-Sep-98
6A	13-Oct-98	24-Oct-98
7A	14-Oct-98	25-Oct-98

2.4. MONITOREO DE PARTÍCULAS NO VIABLES

2.4.1. Se realizó el monitoreo de partículas no viables para los filtros HEPA solo de la línea de llenado (frente a las liofilizadoras y del equipo de llenado), realizada con el contador de partículas Met One 200L. Los filtros cumplen con el criterio de aceptación para partículas no viables, en todos los lotes llenados. Se anexa copia de certificado de calibración.

LOTES	RESULTADO DE MONITOREO PARTÍCULAS
5A	SATISFACTORIO
6A	SATISFACTORIO
7A	SATISFACTORIO

2.5. Se realizó el llenado aséptico de los siguientes lotes: (5A, 6A, 7A), bajo las mismas condiciones de operación que para cualquier producto Seromex.

Los lotes llenados para la presentación de ampolleta tienen las siguientes características:

1. Contenedor a llenar: Ampolleta blanca .
2. Capacidad del contenedor: 3 ml.
3. Cantidad de contenedores: 5000 pzs.
4. Cantidad de medio de cultivo utilizado para cada lote es de 5 l.

Los lotes llenados para la validación de llenado aséptico para la presentación de ampollita fueron los siguientes:

Fechas de llenado de contenedores con medio de cultivo.

LOTE	FECHA DE LLENADO
5A	18-Sep-98
6A	24-Oct-98
7A	25-Oct-98

2.5.1. El llenado de medio de cultivo hacia los contenedores (ampollitas) se realizó conforme al procedimiento estándar de llenado. Realizando el liofilizado simulado a los contenedores. Se anexan las gráficas de liofilizado simulado, se encuentran ubicadas en los procedimientos de llenado para cada medio de cultivo.

2.6. MONITOREO MICROBIOLÓGICO

2.6.1. El monitoreo microbiológico (monitoreo volumétrico y superficie), del área aséptica, durante el llenado, demuestran que la limpieza y los procedimientos para entrar al área, aseguran las condiciones asépticas.

LOTE	SUPERFICIE	VOLUMÉTRICO
5A	Dentro de los límites	Dentro de los límites
6A	Dentro de los límites	Dentro de los límites
7A	Dentro de los límites	Dentro de los límites

Ver anexo: 1. Resultados microbiológicos del monitoreo de área aséptica.

2.6.2.- Se realizó un muestreo microbiológico de personal en uniformes: guantes, cabeza, pecho, botas y manos. Los datos obtenidos son informativos.
Ver anexo 1.

2.7. VIABILIDAD DEL MEDIO DE CULTIVO

Se realizó el ensayo de viabilidad del medio de cultivo para los lotes de acuerdo a lo establecido en el procedimiento PAB-002.
El ensayo de viabilidad para todos los lotes (ampollita), es satisfactorio.

Promoción de crecimiento del medio de cultivo.

Dato	Resultado
Medio de cultivo:	Caldo de soya tripticaseína
Marca:	Bioxón
Lote:	Difco 118662JB
Fecha de preparación:	08/09/98
pH:	-
Microorganismo utilizado:	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633)
Concentración del inóculo:	10 ⁻⁸ Colonias por placa 34
Utilizado en lotes:	5A
Crecimiento en control positivo:	Positivo
Fecha análisis:	20/10/98
Resultado:	Viable

Dato	Resultado
Medio de cultivo:	Caldo de soya tripticaseína
Marca:	Bioxón
Lote:	03F11181
Fecha de preparación:	13/10/98
pH:	7.12
Microorganismo utilizado:	<i>B. subtilis</i> (ATCC 6633) <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) <i>Micrococcus luteus</i> (ATCC 9341)
Concentración del inóculo:	1. 49 UFC/ml en dilución 10 ⁻⁵ 2. 14 UFC/ml en dilución 10 ⁻⁵ 3. 12 UFC/ml en dilución 10 ⁻⁵
Utilizado en lotes:	6A
Crecimiento en control positivo:	Positivo
Crecimiento en control negativo (testigo):	Negativo
Fecha análisis:	02/12/98
Resultado:	Viable

Dato	Resultado
Medio de cultivo:	Caldo de soya tripticaseína
Marca:	Bioxón
Lote:	03F11181
Fecha de preparación:	13/10/98
pH:	7.12
Microorganismo utilizado:	1. <i>B. subtilis</i> (ATCC 6633) 2. <i>Candida albicans</i> (ATCC 10231) 3. <i>Micrococcus luteus</i> (ATCC 9341)
Concentración del inóculo:	1. 49 UFC/ml en dilución 10^{-5} 2. 14 UFC/ml en dilución 10^{-5} 3. 12 UFC/ml en dilución 10^{-5}
Utilizado en lotes:	7A
Crecimiento en control positivo:	Positivo
Crecimiento en control negativo (testigo):	Negativo
Fecha análisis:	02/12/98
Resultado:	Viable

Ver anexo: 2. Resultados de viabilidad de los lotes de medio de cultivo.

2.8. INCUBACIÓN

La incubación de los lotes llenados fue de 14 días. Con una temperatura de incubación de 30-35°C durante siete días y de 20-25°C, los siete días restantes.

LOTE	FECHA DE INCUBACIÓN			
	20-25°C		30-35°C	
	Fecha de Entrada	Fecha de Salida	Fecha de entrada	Fecha de Salida
5A	22-Sep-98	29-Sep-98	29-Sep-98	06-Oct-98
6A	05-Nov-98	12-Nov-98	27-Oct-98	05-Nov-98
7A	28-Oct-98	05-Nov-98	05-Nov-98	12-Nov-98

2.9. RESULTADO DE LOS CONTENEDORES INCUBADOS

2.9.1. El porcentaje de contaminación del total de unidades llenadas, e incubadas. Para los lotes son las siguientes:

LOTE	CANTIDAD DE CONTENEDORES	CONTENEDORES CONTAMINADOS
5A	4855	1
6A	4824	0
7A	4819	0

LOTE	PORCENTAJE DE CONTAMINACIÓN OBTENIDA	CRITERIO DE ACEPTACIÓN		RESULTADO
		%	Nº de piezas	
5A	0.021	0.10	4	APROBADO
6A	0.000	0.10	4	APROBADO
7A	0.000	0.10	4	APROBADO

2.9.2. Lotes aprobados: En el llenado de medio de cultivo se obtuvieron tres lotes consecutivos con resultados aprobados.

Para el llenado aséptico de ampollita se obtuvieron tres lotes consecutivos con rangos de contaminación aceptable, según los criterios de aceptación del protocolo de validación del llenado aséptico. Los lotes con resultados aprobatorios son los siguientes: 5A, 6A y 7A.

Los lotes del 1A al 4A, se rechazaron debido a no cumplir con especificaciones marcadas en los criterios de aceptación las cantidades, fechas de llenado, de incubación y resultados, se anexa a la tabla de "Control de medios de cultivo llenados en la máquina Rota".

3. MANTENIMIENTO DEL PROCESO DE VALIDACIÓN

Para el mantenimiento del proceso de validación del llenado aséptico, deberá realizarse cada 6 meses el llenado de medio de cultivo, con un lote para ampollita y otro para frasco vial.

En el caso de movimiento del equipo dentro del área aséptica se realizará el llenado de medio de cultivo, con un lote para ampolleta y otro para frasco vial.

En el caso de cambio de equipo, cambio y/o mantenimiento de área aséptica, debe efectuarse la validación completa del proceso.

4. CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO

Se anexan certificados de calibración de manómetros de los servicios como nitrógeno y oxígeno, los cuales se utilizaron en dos llenados con calibración vencida, se consideran no repercutibles en el proceso de llenado aséptico debido a que se utilizan en el gaseado (nitrógeno), para la apertura y cerrado de ampolleta (gas butano), como se comprueba en los resultados microbiológicos.

EN BASE A LOS RESULTADOS DE TRES LOTES (5A, 6A Y 7A), CONSECUTIVOS APROBADOS, SE DETERMINA QUE SE ENCUENTRA UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO EN AMPOLLETA DE 3 ml SATISFACTORIO.

5. EQUIPO UTILIZADO

5.1. Para monitoreo de partículas

Marca: Met-One
Modelo: 200 L
Número de serie: 90052743A
Ubicación: Departamento de Producción
Fecha de calibración: 10/17/97

5.2. Monitoreo ambiental

Marca: Biotest
Modelo: RCS 6000
Número de serie: 7610
Ubicación: Departamento de Aseguramiento de Calidad

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6. MATERIAL UTILIZADO

6.1. Medios de cultivo

6.1.1. Llenado aséptico

Medio: Caldo de soya tripticaseína
Marca: Bioxón

Número de lote: 03F11181
Cantidad preparada: 15 l
Fecha de preparación: 13/OCT/98
Para los lotes: 6A y 7A.

Número de lote: Difco 118662JB
Cantidad preparada: 5 l
Fecha de preparación: 08/Sep/98
Para los lotes: 5A.

6.1.2. Monitoreo ambiental por placas y/o volumétrico

Medio: Agar de soya tripticaseína
Marca: Bioxón
Número de lotes: 2920498 y 061098.

6.1.3. Monitoreo superficie

Medio: Agar de soya tripticaseína
Marca: BBL
Número de lotes: 0854-17-8 y JSNTTB0316.

6.1.4. Monitoreo de personal

Medio: Sal y manitol
Marca: Bioxón
Para: S. aureus

Medio: ENDO/Mc Conkey
Marca: Bioxón
Para: E. coli

Medio: Verde brillante
Marca: Bioxón
Para: Salmonella sp.

Medio: Cetrimida
Marca: Bioxón
Medio: Agar soya tripticaseína
Marca: Bioxón, lote: 06E14681
Para: Ps. aeruginosa

7. BIBLIOGRAFÍA

F. J. Carleton y J. P. Agalloco; Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes; New York: Marcerl, 1986: 145-59, 553-71.

Berry R, Nash A. Pharmaceutical process validation. 2a ed. New York; Marcel, 1993: 89-167.

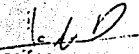
American national standard. Simplic procedures and tables for inspection by attributes. EUA. Published by: American society for quality control;1993: 10-11.

Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Sexta edición, Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos:1994, 149-51

Guía de validación de medios de cultivo. México: 1990.

8. COMITÉ DE VALIDACIÓN

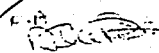
REALIZÓ:

QFB. Jorge Velázquez D. 
AUXILIAR DE PRODUCCIÓN

REVISÓ:

ING. Benigno García B. 
JEFE DE PRODUCCIÓN

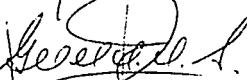
REVISÓ:

QFB. Graciela Esquivias F. 
JEFE DE CONTROL DE CALIDAD

REVISÓ:

QFB. María Eugenia Gómez H. 
JEFE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

APROBÓ:

QFB. Gerardo del Villar A. 
GERENTE DE PRODUCCIÓN

APROBÓ:

QFB. Joaquina López R. 
GERENTE DE OPERACIONES

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Serono

From: Maria Eugenia M Gomez on 01/20/99 02:23 PM CET
To: Joaquin JL Lopez/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Gerardo GV Villar/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Benigno BG Garcia/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Juan S Sanchez/MX_MEX02/SERONO @ SERONO
cc: Graciela GE Esquivias/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Alberto A Alarcon/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Irene I Hernandez/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Ana AB Bello/MX_MEX02/SERONO @ SERONO

bcc:
Del. date:
Ref. No: MEMG/44BQMY
Subject: Re: Máquina Rota 

ccp

Jorge Velázquez ✓
Angelina Maldonado

From: Maria Eugenia M Gomez/MX_MEX02/SERONO on 01/20/99 02:21 PM CET



Serono

From: Maria Eugenia M Gomez/MX_MEX02/SERONO on 01/20/99 02:21 PM CET
To: Joaquin JL Lopez/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Gerardo GV Villar/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Benigno BG Garcia/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Juan S Sanchez/MX_MEX02/SERONO @ SERONO
cc: Graciela GE Esquivias/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Alberto A Alarcon/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Irene I Hernandez/MX_MEX02/SERONO @ SERONO, Ana AB Bello/MX_MEX02/SERONO @ SERONO

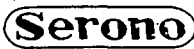
bcc:
Del. date:
Ref. No: MEMG/44BOGU
Subject: Máquina Rota

Les comunico que de acuerdo a los resultados de la validación de la MAQUINA ROTA queda liberada para poder llenar ampollitas , con el compromiso , del área de producción , de que se entregue la documentación completa para su revisión final lo más pronto posible.

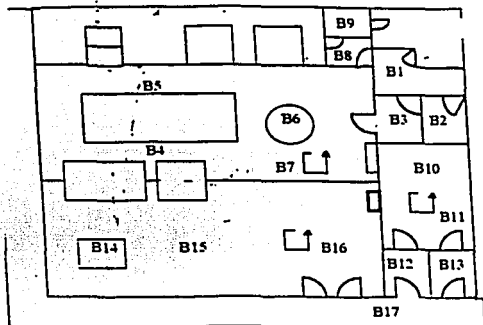
Estoy a sus órdenes para cualquier aclaración o duda

MA. Eugenia

XVIII. ANEXO: 1. MONITOREO MICROBIOLÓGICO.



**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.**



PRODUCTO: Medio medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 1 A
 TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: 2920198
 TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
 SANTIZANTE: Clorox - Benzalonió 17.
 REALIZO: Y. T.
 FECHA: 19 JUL 98
 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 20.9.98
 REVISO PRODUCCION: [Signature]
 FECHA: 15-X-98

FLACA	LUNES	MARTES		MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
		Bact	MUIG						UFC / m ³
B1		6.25	0						17.6
B2		0	0						17.6
B3		0	0						10.5
B4		0	0						3.5
B5		0	0						3.5
B6		0	0						3.5
B7		0	0						3.5
B8		0	0						10.5
B9		0	0						17.6
B10		0	0						17.6
B11									17.6
B12									17.6
B13									17.6
B14									17.6
B15									17.6
B16		12.5	0						17.6
B17		312.5	0						88.3

CALCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias
 UFC / m³ = $\frac{\text{No. colonias en la tira de agar X 25}}{\text{Tiempo de muestreo con el Bioset}}$
 UFC / m³ = No. de Microorganismos X 6.25

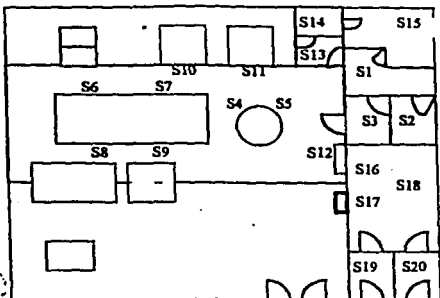
**CLASIFICACION DE LAS AREAS EN CUANTO AL
NUMERO DE M.O EN AREAS ESTERILES * :**

	m.o / m ³	m.o / ft ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* Referencia: Ashburn, J.P. Control F.J., Validation of Aseptic Pharmaceutical Process, 14 ed. Ed. Harrow Doherty, N.Y. USA, 1980, pp 143

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Medio de Cultivo L01
 No. DE LOTE: 7A
 MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: G.3.4NTN 2118
 FECHA DE EXPOSICIÓN: 14.07.98
 SANITIZANTE: Cloro de benzalconio L9
 REALIZO: Angelina
 FECHA: 14.07.98
 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 15-8-98
 REVISO PRODUCCION: [Signature]
 FECHA: 15-X-98

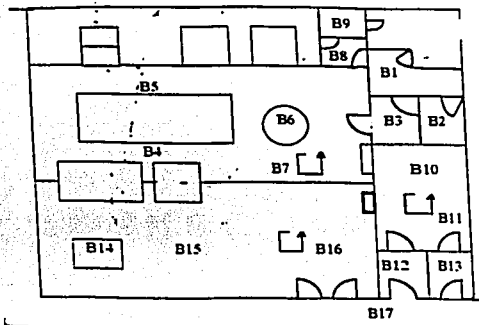
PLACA	LUNES	MARTES 14.07.98	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/PLACA
S1		2 / 0						10
S2		0 / 0						10
S3		0 / 0						5
S4		0 / 0						0
S5		0 / 0						0
S6		0 / 0						0
S7		0 / 0						0
S8		0 / 0						1
S9		0 / 0						1
S10		0 / 0						1
S11		0 / 0						1
S12		0 / 0						1
S13		0 / 0						5
S14		0 / 0						5
S15		0 / 0						10
S16								2
S17		Blanco						2
S18								5
S19								10
S20								10

MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.**



PRODUCTO: Llenado medio de Cultivo
No. DE LOTE: 2 A

TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: 2970498
TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
SANTIZANTE: Clorox Benzalohiol 1%

REALIZO: A. Haldonado
FECHA: 18 Jul 98

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 25-07-98

REVISO PRODUCCION: [Signature]
FECHA: 15-oct-98

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
								UFC / m ³
B1						125	0	17.6
B2						6.25	0	17.6
B3						0	0	10.5
B4						0	0	3.5
B5						0	0	3.5
B6						0	0	3.5
B7						0	0	3.5
B8						0	0	10.5
B9						0	0	17.6
B10			MÁQUINA ROTA			0	0	17.6
B11						0	0	17.6
B12						0	0	17.6
B13						0	0	17.6
B14						0	0	17.6
B15						0	0	17.6
B16						0	0	17.6
B17						0	0	88.3

CÁLCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

$$UFC / m^3 = \frac{\text{No. colonias en la tira de agar X 25}}{\text{Tiempo de incubación con el sistema}}$$

$$UFC / m^3 = \text{No. de Microorganismos X 6.25}$$

CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS EN CUANTO AL NÚMERO DE M.O EN ÁREAS ESTÉRILES *:

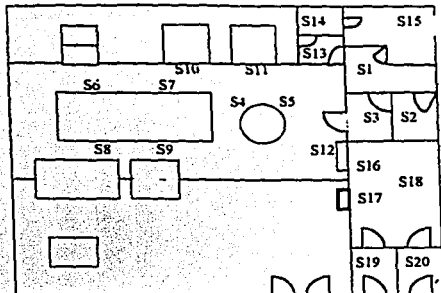
	m.o / m ³	m.o / ft ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* Serono - Apotex, J.P. Corbett F.J., Validation of Aerial Pharmaceutical Process 14, 41.
Ed. Nueva Domini, N.Y., USA (1964, pp. 141)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Serono

DIPLOMA EN LABORATORIO DE BACTERIOLOGIA

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**
 PRODUCTO: Huevo medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 2 A

 MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: G3 NNTA 234
 FECHA DE EXPOSICIÓN: 18 JUL 98
 SANITIZANTE: Clorox Bleach 1%

 REALIZO: A. Maldonado
 FECHA: 18 JUL 98

 REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 25.03.98

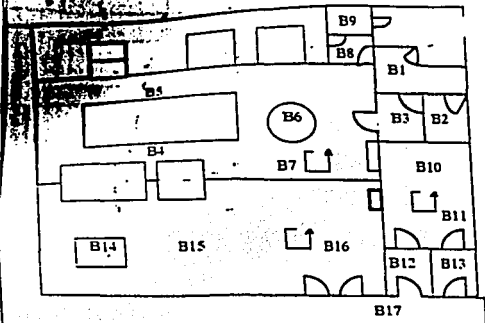
 REVISO PRODUCCIÓN: [Signature]
 FECHA: 15.03.98

PLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO		DOMINGO	LÍMITE
						BACT	MANO		UFC/PLACA
S1						0	0		10
S2						0	0		10
S3						0	0		5
S4						0	0		0
S5						0	0		0
S6						0	0		0
S7						0	0		0
S8						0	0		1
S9						0	0		1
S10						0	0		1
S11						0	0		1
S12						0	0		1
S13						0	0		5
S14						0	0		5
S15						1	0		10
S16									2
S17									2
S18									5
S19									10
S20									10

MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO		DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.
						BACT	MANO		
González						0	0		
F. Magaña						0	0		

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Serono**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO VOLUMÉTRICO.**
 PRODUCTO: Alimento medio de cultivo
 No. DE LOTE: 3 A

 TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA

 No. DE LOTE: 2030598

 TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS

 SANITIZANTE: Clorox Benzalconio 1%

 REALIZO: H. G.

 FECHA: 08 SEP 98

 REVISO C.C.: (Signature)

 FECHA: 14/09/98

 REVISO PRODUCCION: (Signature)

 FECHA: 18-OCT-98

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
		<u>ANT. 100%</u>						UFC/m ³
B1		6.25	0					17.6
B2		0	0					17.6
B3		0	0					10.5
B4		6.25	0					3.5
B5		6.25	0					3.5
B6		0	0					3.5
B7		0	0					3.5
B8		0	0					10.5
B9		0	0					17.6
B10		6.25	0					17.6
B11	<u>140 PRIN</u>	0	0					17.6
B12								17.6
B13								17.6
B14								17.6
B15								17.6
B16		25	0					17.6
B17	<u>50 PRIN</u>	0	0					88.3

CÁLCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

$$\text{UFC} / \text{m}^3 = \frac{\text{No. colonias en la tira de agar} \times 25}{\text{Tiempo de muestreo con el Bioset}}$$

$$\text{UFC} / \text{m}^3 = \text{No. de Microorganismos} \times 6.25$$
CLASIFICACIÓN DE LAS ÁREAS EN CUANTO AL NÚMERO DE M.O EN ÁREAS ESTÉRILES *:

	m.o / m ³	m.o / R ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

 * Referencia: Apthorn, J.P. Control F.S., Validation of Aseptic Pharmaceutical Process, 14. ed.
 EA. Horne Clarke, N.Y. USA 1966, pp.117

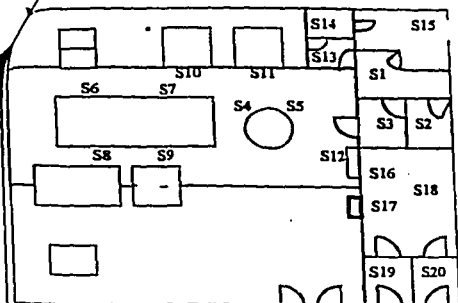
5

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.

Serono
PART OF THE AMES-SERONO GROUP

PRODUCTO: Algodón medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 3 A
 MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: 13 ARZF 2117
 FECHA DE EXPOSICIÓN: 08 SEPT 98
 SANITIZANTE: Clorox Bleach 1%
 REALIZO: J. E.
 FECHA: 08 SEPT 98
 REVISO C.C.: [Signature] 14 09 98
 FECHA: 11/10/98
 REVISO PRODUCCIÓN: [Signature]
 FECHA: 15-OCT-98



ACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
								UFC/PLACA
S1		BAIT ADAY						10
S2	0	0						10
S3	0	0						5
S4	1	0						0
S5	0	0						0
S6	0	0						0
S7	0	0						0
S8	0	0						1
S9	0	0						1
S10	0	0						1
S11	0	0						1
S12	0	0						1
S13	0	0						5
S14	0	0						5
S15	1	0						10
S16	0	0						2
S17	0	0						2
S18	-	-						5
S19	0	0						10
S20	0	0						10

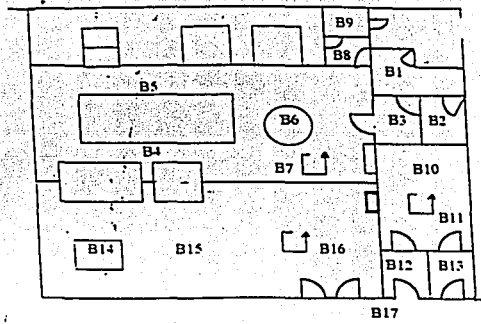
MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

6
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ESTERIL
MUESTREO VOLUMETRICO.

Serono



PRODUCTO: Medio medio de Cultivo
No. DE LOTE: 7 A

TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: 2030598
TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
SANTIZANTE: Cloro Bitalcario 1%

REALIZO: R.F.
FECHA: 09 SEP 78

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 11-09-78

REVISO PRODUCCION: [Signature]
FECHA: 15-01-78

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES		JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
			ARIT	HRMG					UFC / m ³
B1			0	0					17.6
B2			0	0					17.6
B3			6.3	0					10.5
B4			0	0					3.5
B5			0	0					3.5
B6			0	0					3.5
B7			0	0					3.5
B8			0	0					10.5
B9			0	0					17.6
B10			6.3	0					17.6
B11			-	-					17.6
B12			-	-					17.6
B13			-	-					17.6
B14			-	-					17.6
B15			-	-					17.6
B16			62.5	0					17.6
B17			73.8	0					88.3

HAQ. RDTA
CALCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

UFC / m³ = $\frac{\text{No. colonias en la tira de agar} \times 25}{\text{Tiempo de muestreo con el Bioron}}$

UFC / m³ = No. de Microorganismos X 6.25

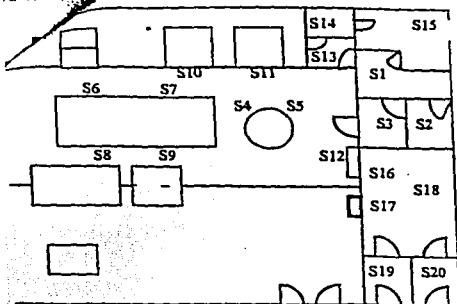
CLASIFICACION DE LAS AREAS EN CUANTO AL
NUMERO DE M.O EN AREAS ESTERILES * :

	m.o / m ³	m.o / l ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10,000	17.6	0.5
CLASE 100,000	88.4	2.5

* Referencia: Instituto I.P. Calcutta 77. Variaciones de Aire y Agua. Ph.D. Thesis. 1968. 16 p.
F.A. World Bank, N.Y. 1964. 22 p. 115

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LABORATORIO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
ÁREA DE SUPERFICIE.



PRODUCTO: Alimento medio de Cultivo
No. DE LOTE: 4 A

MEDIO DE CULTIVO: TSA
No. DE LOTE: 3 NR 25-2058
FECHA DE EXPOSICIÓN: 09 SEPT 98
SANTIZANTE: Clorox Benzilicida 1%

REALIZO: J. T.
FECHA: 09-SEP-98

REVISO C.C.: [Signature]
FECHA: 15-09-98

REVISO PRODUCCIÓN: [Signature]
FECHA: 15-09-98

CA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES		JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
			ACT	MON					UFC/PLACA
1		0	0	0					10
2		0	0	0					10
3		0	0	0					5
4		0	0	0					0
5		0	0	0					0
6		0	0	0					0
7		0	0	0					0
8		0	0	0					1
9		0	0	0					1
10		0	0	0					1
11		0	0	0					1
12		0	0	0					1
13		0	0	0					5
14		0	0	0					5
15		-	-	-					10
16		0	0	0					2
17		0	0	0					2
18		0	0	0					5
19		0	0	0					10
20		0	0	0					10

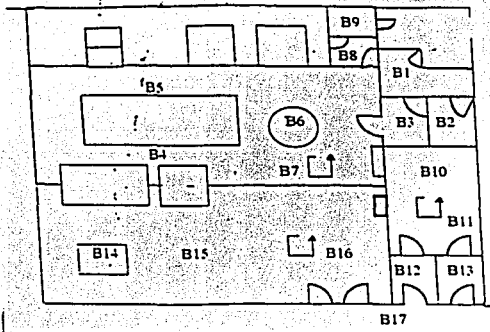
TITOREO DE MANCS.

SABADO	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ESTERIL
 MUESTREO VOLUMETRICO.**



PRODUCTO: Alpardo medio de Cultivo
 No. DE LOTE: 5 A

TIRA DE MEDIO DE CULTIVO: TSA
 No. DE LOTE: 2920498
 TIEMPO DE MUESTREO: 4 MINUTOS
 SANITIZANTE: Hipoclorito Na. 10

REALIZO: [Signature]
 FECHA: 18 FEB 98

REVISO C.C.: [Signature]
 FECHA: 23.00.98

REVISO PRODUCCION: [Signature]
 FECHA: 15-OCT-98

FLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE
								UFC / m ³
B1					0	0		17.6
B2					0	0		17.6
B3					0	0		10.5
B4					0	0		3.5
B5					0	0		3.5
B6					3.1	0		3.5
B7					0	0		3.5
B8					0	0		10.5
B9					0	0		17.6
B10					0	0		17.6
B11								17.6
B12								17.6
B13								17.6
B14								17.6
B15								17.6
B16					0.3	0		17.6
B17					3.2	0		88.3

ALAB. ROTA
 CALCULOS:

UFC = unidad formadora de colonias

UFC / m³ = $\frac{\text{No. colonias en la tira de agar } \times 25}{\text{Tiempo de muestreo con el divisor}}$

UFC / m³ = No. de Microorganismos X 6.25

CLASIFICACION DE LAS AREAS EN CUANTO AL
 NUMERO DE M.O EN AREAS ESTERILES * :

	m.o / m ³	m.o / ft ³
CLASE 100	3.5	0.1
CLASE 1000	10.55	0.25
CLASE 10.000	17.6	0.5
CLASE 100.000	88.4	2.5

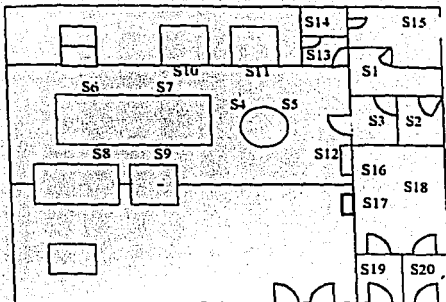
* Adaptado de: *National Sanitation Foundation, Guidelines for Airborne Microbiology*, 1988, p. 101

9

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Serono

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ESTÉRIL
MUESTREO DE SUPERFICIE.**



PRODUCTO: Alenado medio de Cultivo
No. DE LOTE: SA

MEDIO DE CULTIVO: TEA
No. DE LOTE: 0854-17-B
FECHA DE EXPOSICIÓN: 18 SEPT 98
SANITIZANTE: Epacubito Na 120

REALIZO: H. T.
FECHA: 18 SEPT 98

REVISO C.C.: (Signature)
FECHA: 23.09.98

REVISO PRODUCCIÓN: (Signature)
FECHA: 12.09.98

OBS: El monitoreo se realizo con HISOPOS.

PLACA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE	
								UFC	PLACA
S1					BAIT HON			10	
S2	vestidor				0	0		10	
S3	EstruSO				0	0		5	
S4	HARZOU				0	0		0	
S5	HARZOU				0	0		0	
S6	POTA				0	0		0	
S7	POTA				0	0		0	
S8	HARZO				0	0		1	
S9	AUTOCLAVE				0	0		1	
S10	LINF. 1				0	0		1	
S11	LINF. 2				0	0		1	
S12	TUNE				0	0		1	
S13	ENGARGOLAND				0	0		5	
S14					-	-		5	
S15					-	-		10	
S16					-	-		2	
S17					-	-		2	
S18					-	-		5	
S19					-	-		10	
S20					-	-		10	

MONITOREO DE MANOS.

OPERADOR	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SABADO	DOMINGO	LÍMITE UFC/ PLACA CERO.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL AREA ASEPTICA
MUESTREO CON PLACAS**

FECHA MUESTREO: 24-Oct-98

HORA DE MUESTREO: 12:00 - 12:30

PRODUCTO: 1 MEDIO CULTIVO
2

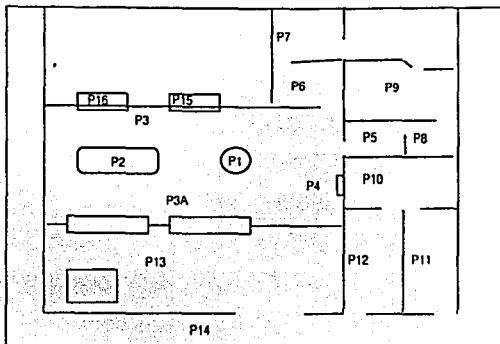
LOTE: 1 6A
2

LOTE MEDIO DE CULTIVO: TSA 061098

SANITIZANTE UTILIZADO: CLORURO BENZALCONIO AL 1 %

REALIZO: A. MALDONADO T

RECIBIDO POR PRODUCCION: [Signature]

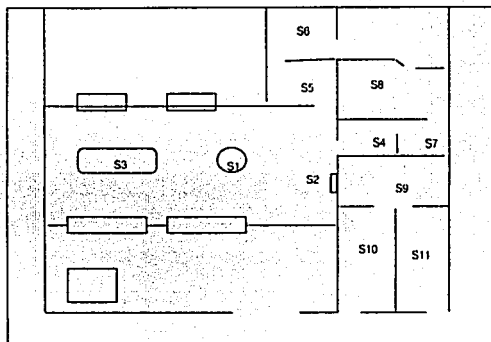


POSICION	LIMITES BACTERIAS (UFC/PLACA)	RESULTADOS BACTERIAS (UFC/PLACA)	LIMITES HONGOS/ LEVADURAS (UFC/PLACA)	RESULTADOS HONGOS/LEVADURAS (UFC/PLACA)
P1 LLENADORA	1	0	0	0
P2 LLENADORA	1	0	0	0
P3 AREA DE FILTROS	1	0	0	0
P3A AREA DE FILTROS	1	0	0	0
P4 FUERA DE AREA DE FILTROS	2	0	0	0
P5 EXCLUSA	2	0	0	0
P6 EXCLUSA	2	0	0	0
P7 ENGARGOLADO	3	0	0	0
P8 VESTIDOR	5	0	0	0
P9 DESVESTIDOR	15	0	0	0
P10 FABRICACION	5	-	0	-
P11 DESVESTIDOR/ VESTIDOR	15	-	0	-
P12 EXCLUSA DE MATERIALES	15	-	0	-
P13 PREPARACION MATERIALES	20	-	0	-
P14 PASILLO	30	-	0	-
P15 LIOFILIZADORA	1	-	0	-
P16 LIOFILIZADORA	1	-	0	-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ASEPTICA
MUESTREO DE SUPERFICIES



FECHA MUESTREO: 24-Oct 98

HORA MUESTREO: -

PRODUCTO: 1. MEDIO CULTIVO
2

LOTE: 1. 6A
2 -

PROCESO: 1. Llenado

LOTE MEDIO CULTIVO: 2 -
TSA JSHTT0316

SANITIZANTE UTILIZADO: CLOROFORMALCO-
HIO 1%

REALIZO: A MALDONADO

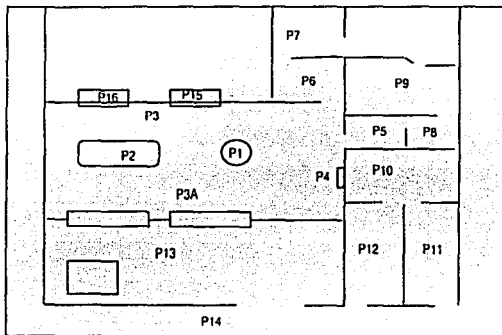
RECIBIDO PRODUCCION: [Signature]

POSICION	LIMITES BACTERIAS(UFC/PLACA)	RESULTADOS BACTERIAS(UFC/PLACA)	LIMITES HONGOS/ LEVADURAS(UFC/PLACA)	RESULTADOS HONGOS/ LEVADURAS(UFC/PLACA)
S1 MAQUINA LLENADORA	0	0	0	0
S2 INTERIOR EXCLUSA DE MATERIALES	5	0	0	0
S3 MAQUINA LLENADORA	0	0	0	0
S4 PARED	5	0	0	0
S5 PARED	5	0	0	0
S6 ENGARGOLADORA	5	5	0	0
S7 MESA	5	0	0	0
S8 PARED	10	1	0	0
S9 MESA DE TRABAJO	10	-	0	-
S10 PARED	10	-	0	-
S11 PARED	10	-	0	-
S12 MANOS DEL OPERADOR*	2	-	0	-
S13			0	

S12 *HOMBRE* Ver reporte de monitoreo de personal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ASEPTICA
MUESTREO CON PLACAS



FECHA MUESTREO: 25-10-98
 HORA MUESTREO: 13:00 13:30
 PRODUCTO: 1 MEDIO DE CULTIVO
 2 -
 LOTE: 1 7A
 2 -
 PROCESO: 1 LLENADO
 2 -
 SANITIZANTE UTILIZADO: HIPOCLORITO SODIO 1%
 REALIZO: A MALDONADO
 RECIBIDO PRODUCCION: *[Signature]*

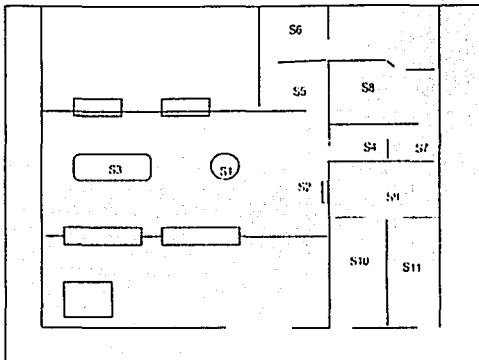
POSICION	LIMITE BACTERIAS (UFC/PLACA)	RESULTADOS BACTERIAS (UFC/PLACA)	LIMITE HONGOS/ LEVADURAS (UFC/PLACA)	RESULTADOS HONGOS/LEVADURAS (UFC/PLACA)
P1 LLENADORA	1	0	0	0
P2 LLENADORA	1	2	0	0
P3 AREA DE FILTROS	1	0	0	0
P3A AREA DE FILTROS	1	0	0	0
P4 FUERA DE AREA DE FILTROS	2	0	0	0
P5 EXCLUSA	2	0	0	1
P6 EXCLUSA	2	0	0	0
P7 ENGARGOLADO	3	0	0	0
P8 VESTIDOR	5	0	0	0
P9 DESVESTIDOR	15	2	0	2
P10 FABRICACION	5	-	0	-
P11 DESVESTIDOR/ VESTIDOR	15	-	0	-
P12 EXCLUSA DE MATERIALES	15	-	0	-
P13 PREPARACION MATERIALES	20	-	0	-
P14 PASILLO	30	-	0	-
P15 LIOFILIZADORA	1	0	0	1
P16 LIOFILIZADORA	1	0	0	0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13



MONITOREO MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA ASEPTICA
MUESTREO DE SUPERFICIES



FECHA MUESTREO: 25-Oct-98

HORA MUESTREO: 13:00 - 13:30

PRODUCTO: 1MEDO DE CULTIVO
2-

LOTE: 1. 7A
2 --

PROCESO: 1 11 FRAIKO
2 --

LOTE MENO CULTIVO: JSHT11W/316

SANITIZANTE UTILIZADO: HIPOCLORITO DE SODIO 1%

REALIZO: A. MALDONADO

RECIBIDO PRODUCCION: [Signature]

POSICION	LIMITES		RESULTADOS	
	BACTERIAS(UFC/PLACA)	BACTERIAS(UFC/PLACA)	LIMITES HONGOS/ LEVADURAS(UFC/PLACA)	RESULTADOS HONGOS/ LEVADURAS(UFC/PLACA)
S1 MAQUINA LLENADORA	0	1	0	0
S2 INTERIOR EXCLUSA DE MATERIALES	5	0	0	0
S3 MAQUINA LLENADORA	0	0	0	0
S4 PARED	5	14	0	0
S5 PARED	5	0	0	0
S6 ENFRIADOR	5	2	0	0
S7 MESA	5	1	0	0
S8 PARED	10	1	0	0
S9 MESA DE TRABAJO	10	-	0	-
S10 PARED	10	-	0	-
S11 PARED	10	-	0	-
S12 MANOS DEL OPERADOR*	2	-	0	-
S13		-	0	-

S12 NOMBRE* Ver reporte de monitoreo de personal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICANTE LLEVADO A CABO CADA UNA DE LAS

OPERACIONES MENCIONADAS

NUMERO DE PERSONA

FECHA NOMBRE	GRANDES					TUNAS					ZAPALES					CARLOS					
	BACTERIAS	NUMERO (1/1000)	E. coli	St. aureus	E. coli	BACTERIAS	NUMERO (1/1000)	E. coli	St. aureus	E. coli	BACTERIAS	NUMERO (1/1000)	E. coli	St. aureus	E. coli	BACTERIAS	NUMERO (1/1000)	E. coli	St. aureus	E. coli	
14-11-58																					
VERONICA	0	0				10	0														
ANGELINA	0	0				0	0														
EMILY	0	0				0	0														
QUANALPE	0	0				0	0														
15-11-58																					
EDITH	0	0				0	0														
MARILEY	0	0				0	0														
SAO	0	0				0	0														
ANGELINA	0	0				0	0														
YICHI	0	0				0	0														
MARILEY	0	0				0	0														
VERONICA	0	0				0	0														
PAULO	0	0				0	0														
16-11-58																					
ANGELINA	0	0				0	0														
MARILEY	0	0				0	0														
MARILEY	0	0				0	0														
17-11-58																					
ANGELINA	0	0				0	0														
MARILEY	0	0				0	0														
MARILEY	0	0				0	0														
18-11-58																					
QUANALPE	0	0				0	0														
EMILY	0	0				0	0														
VERONICA	0	0				0	0														
19-11-58																					
QUANALPE	0	0				0	0														
EMILY	0	0				0	0														
VERONICA	0	0				0	0														
20-11-58																					
EMILY	0	0				0	0														
VERONICA	0	0				0	0														
21-11-58																					
EMILY	0	0				0	0														
EMILY	0	0				0	0														
VERONICA	0	0				0	0														
22-11-58																					
EMILY	0	0				0	0														
QUANALPE	0	0				0	0														
JANE	0	0				0	0														
ANGELINA	0	0				0	0														
23-11-58																					
EMILY	0	0				0	0														
QUANALPE	0	0				0	0														
JANE	0	0				0	0														
ANGELINA	0	0				0	0														

COLONIA DE BACTERIAS
 PARA TESIS NO BATA

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

XIX. ANEXO: 2. PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO.

PREPARACION DE MEDIOS DE CULTIVO

1.- PREPARACION DEL MEDIO DE CULTIVO.

Nombre del medio: Caldos de Soya-Triptone Fecha de preparación: 08-septiembre-98
 Cantidad Preparada: 5 000 ml Lote de preparación: 080995
 pH: — Lote de proveedor: Difco 1156621B

2.- PROCESO DE ESTERILIZACION.

CALOR HUMEDO

Temperatura: N/A Tiempo: N/A
 Indicador DUO-SPORE Lote: N/A Presión: N/A
 Tira No. 1 N/A Tira de control (+) N/A
 Tira No. 2 N/A

FILTRACION:

Diámetro de poro: 0.22 µm

3.- PROMOCION DE CRECIMIENTO.

Microorganismo de prueba: Res. lvs. sub. 1.5 Concentración del inóculo: 10⁻⁸
 Lote de TSA monitor: 061045 Colonias/ placa: 3+
 Crecimiento en el medio preparado: Positivo Colonias por placa: N/A

OBSERVACIONES Lote correspondiente al Manual de circulación 5-A

REALIZO: Armando Ortega

FECHA: 10- octubre -98

REVISO: [Signature]

FECHA: 20-sep-98

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



**CONTROL DE CALIDAD
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLÓGIA**

PRUEBA DE PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO

MEDIO DE CULTIVO:	TSP
Proveedor:	2.0.150
Código proveedor:	02E1181
Lotificación:	01-04-2003
Método de esterilización:	GA*

Fecha de preparación:	12-10-95
Fecha de análisis:	12-10-95

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS		
Aspecto del polvo	Cumple	Observaciones
pH	7-10	Ninguna
Color	blancos	Ninguna
Estérilidad	subefectivo	Ninguna

Microorganismo de prueba	Concentración real inoculada	Referencia	Resultado Día								Testigo
			1	2	3	4	5	6	7	8	
<i>Staph. aureus</i> (ATCC 4922)	40 UFC/ml en la Dil. 10 ⁻⁵	Cumple	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Negativo
<i>Staph. aureus</i> (ATCC 10221)	14 UFC/ml en la Dil. 10 ⁻⁶	Cumple	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Negativo
<i>Staph. aureus</i> (ATCC 9241)	12 UFC/ml en la Dil. 10 ⁻⁶	Cumple	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Negativo

DICTAMEN: Aprobado

Realizó Arturo García Ortega

Observaciones: * Este lote corresponde al de Negro y control negativo de los ampollitos, el lote de preparación del medio de cultivo es 12095.

Revisó: _____

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONTROL DE CALIDAD DEPARTAMENTO DE MICROBIOLÓGIA

PRUEBA DE PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO

MEDIO DE CULTIVO:	TGA
Proveedor:	ProGen
Lote proveedor:	0211121
Caducidad:	01-06-2003
Lote esterilización:	7A

Fecha de preparación:	12/10/02
Fecha de análisis:	01/11/02

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS	
Aspecto del polvo	Completamente homogéneo
pH	7.12
Color	Blanco
Estérilidad	Homogéneo

Microorganismo de prueba	Concentración real inoculada	Referencia	Resultado Día								Testigo	
			1	2	3	4	5	6	7	8		
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 12228)	49 UFC/mL en la Dil. 10 ⁻⁵	Completamente homogéneo	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Negativo
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 12228)	14 UFC/mL en la Dil. 10 ⁻⁴	Completamente homogéneo	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Negativo
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ATCC 4262)	12 UFC/mL en la Dil. 10 ⁻⁴	Completamente homogéneo	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	Negativo

DICTAMEN: Aprobado

Realizó: Alicia García Ortega

Observaciones: * Este lote correspondiente al de la muestra y el lote de control de las condiciones. El lote de preparación del medio de cultivo es: 121042

Revisó: [Firma]

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

XX. TABLA RESUMEN DE RESULTADOS.

CONTROL DE MEDIOS DE CULTIVO LLENADOS EN LA MAQUINA ROTA

LOTE	TIPO CONTENEDOR	CANTIDAD PZ		DIA LLENADO	CANTIDAD PZ CONTAMINADAS	CRITERIO DE ACEPTACIÓN		RESULTADO	
		TEORICA	REAL			%	No. DE PZ	%	%
1A	AMPOLLETA 3 ml	5000	4750	14/07/98	4	0.1	4.8	0.08	
2A	AMPOLLETA 3 ml	5000	5203	18/07/98	10	0.1	5.2	0.19	
3A	AMPOLLETA 3 ml	5000	4770	08/09/98	10	0.1	4.8	0.21	
4A	AMPOLLETA 3 ml	5000	4850	09/09/98	17	0.1	4.9	0.35	
5A	AMPOLLETA 3 ml	5000	4855	18/09/98	1	0.1	4.9	0.02	
6A	AMPOLLETA 3 ml	5000	4824	24/10/98	0	0.1	4.8	0.00	
7A	AMPOLLETA 3 ml	5000	4819	25/07/98	0	0.1	4.8	0.00	
1F	FRASCO 3 ml	4000	-	15/07/97	-	0.1	-	-	
2F	FRASCO 3 ml	4000	-	17/07/98	-	0.1	-	-	
3F	FRASCO 3 ml	4000	4200	18/07/98	1	0.1	4.2	0.02	
4F	FRASCO 3 ml	4000	4500	19/07/98	2	0.1	4.5	0.04	
5F	FRASCO 3 ml	4000	4000	02/09/98	0	0.1	4.0	0.00	

LOTES 1F Y 2F NO SE INCUBARON, POR FALTA DE CONTENEDORES
(EL MINIMO DE CONTENEDORES A INCUBAR SON 3000 UNIDADES)

XXI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó el llenado aséptico en frasco vial de 5 lotes, los lotes 1 y 2 resultaron rechazados por falta de pericia en el manejo del equipo, una de las fallas consistió en sincronizar el equipo para desalojar los frascos llenados del carrusel ocasionando la rotura de frasco vial y la merma de frasco fue grande que no se pudo completar el tamaño de lote para el llenado aséptico

De la misma forma para el proceso de llenado aséptico en ampollita los lotes del 1 al 4 resultaron rechazados por contaminación de los lotes, las razones por las cuales salieron contaminados fue por la manipulación que se realizó en el equipo: por realizar ajustes en la estación de sellado, altura de las agujas y los ajustes del giro de la ampollita que impidieron que se llevara un proceso continuo.

Los lotes rechazados de no se consideran una perdida para el laboratorio sino como experiencias y parte de la capacitación del personal.

Una vez detectados los puntos donde la operación del equipo era comprometida se puso más énfasis en el adiestramiento del personal y supervisión, como lo fue en los ajustes de la altura de las agujas de llenado: para no permitir su doblez o rotura, la sincronización de la alimentación del contenedor en la estación de salida: para no permitir la rotura de contenedores, el dominio del cambio de formato, ajustes en el proceso de taponado para frasco vial, (además de realizarse un ajuste mecánico en los rieles para permitir un desplazamiento adecuado del tapón).

Con los ajuste realizados se comenzaron a tener resultados consecutivos aprobados para el proceso de llenado en frasco vial, los lotes con resultados aprobados fueron los lotes 3F, 4F, y 5F. Para el proceso de llenado aséptico en ampollita de 3 ml los lotes aprobados fueron los lotes 5A, 6A y 7A.

XXII. CONCLUSIÓN

Se concluye en base a los resultados obtenidos que para el proceso de llenado aséptico en la presentación de frasco vial de 3ml y para la ampollita de 3 ml, en la máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik", modelo r 920/PA-G. Cumple con las especificaciones, criterios de aceptación y requerimientos establecidos en el Protocolo de Validación, que logran asegurar que el proceso de llenado aséptico es seguro y consistente.

XXIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Denyer P, Baird M. Guide to microbiological control in pharmaceuticals. New York: Ellis Horwood, 1990; 30-84.
- 2.- Tridimport de México S.A. de C.V. La historia del llenado de ampollitas, desde sus primeros días hasta las líneas de alta tecnología de hoy en día, primera parte. Pharma news, Noviembre 1997; Vol 8: 11: 34-36.
3. Tridimport de México S.A. de C.V. La historia del llenado de ampollitas, desde sus primeros días hasta las líneas de alta tecnología de hoy en día, conclusión. Pharma news, Diciembre 1997; Vol 8: 12: 38-39.
4. H Forcino. El éxito en la línea depende de la elección del equipo de llenado, Pharmaceutical technology; Julio-Septiembre 1997; vol. 1: 3:18-20.
- 5.- PMA'S validation advisory committee. Process validation concepts for drug products. Pharmaceutical technology, September 1985; 78-82.
6. T Loftus, A. Nash. Pharmaceutical process validation. New York: Marcel, 1984: 251-77.
7. F Carleton, P Agalloco. Validation of aseptic pharmaceutical process sterile products. Second edition. New York: Macel inc, 1998: 1-36.
8. F Carleton, P Agalloco. Validation of aseptic pharmaceutical process sterile products. New York: Macel inc, 1986: 17-46.
9. Manual de operación de la máquina llenadora "Rota-Verpackungstechnik". Sero de México, S. A. de C. V. 1998: 1-83.
10. Comisión interinstitucional de prácticas adecuadas de manufactura para la industria farmacéutica. Guía de procedimientos adecuados de manufactura farmacéutica. 3ª. Edición. México, 1989: 4-12.
11. R Berry, R Nash. Pharmaceutical process validation 2a. edition. New York: Marcel Dekker inc.,1993: 25-89.
12. B Garcia. Procedimientos generales para la elaborar procedimientos PDOG-001, Sero de México , S. A. de C. V. 1987.
13. Guía de validación de medios de cultivo. Comité de elaboración de guías oficiales de validación. México: Dirección general de control de insumos de la SSA. 1990.

15. Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Secretaría de Salud, 1998.
16. The Food and Drug Administration (FDA)'s "guideline on General Principles of Process Validation, 1993.