

50524
17



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

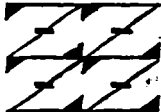
FACULTAD DE ESTUDIOS PROFESIONALES ZARAGOZA

**CONTROL DE CALIDAD APLICADO AL
LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA EN
LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
HORTENCIA CABRERA SANCHEZ

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



AL SERVIDOR DE
NUESTRA NACIÓN

ASESOR: I.B.Q. VICTOR A. CORVERA PILLADO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

2003

A



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

*Cuando vayan mal las cosas
como a veces suelen ir,
cuando ofrezca tu camino
sólo cuesta que subir
cuando tengas poco haber
pero mucho que pagar,
y precises sonreír
aun teniendo que llorar,
cuando ya el dolor te agobie
y no puedas ya sufrir
descansar acaso debes
pero nunca desistir*

*Tras las sombras de la duda
ya planteadas, ya sombrías
puede bien surgir el triunfo
no el fracaso que temías,
y no es dable a tu ignorancia
figurarte cuán cercano,
pueda estar el bien que anhelas
y que juzgas tan lejano.*

*Lucha, pues por más que tengas
que sufrir,
cuando todo esté peor,
más debemos insistir.*

RUDYARD KIPLING

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar conmigo y confortarme en los momentos más difíciles de mi vida

A mis padres Rolando y Rosa por todo la seguridad, confianza y el amor brindado

A mis hermanos Victoria, Rosario, Rolando, Jorge Luis, Alejandra y Verónica por todo ese apoyo e infinito amor que nos ha unido siempre

A los sinodales:

I.B.Q. Víctor A. Corvera Pillado

Q.F.B. Araceli García del Valle

Q.F.B. José Oscar González Moreno

Q.F.B. Víctor Hugo Becerra López

Q.F.B. Ma. Galia Martínez Flores

por su valioso tiempo y comentarios otorgados al presente trabajo

A mis amigas Patricia, Laura, Olga, Luisa, Andrea, Norma, Rosa y Martha por los súper momentos compartidos

A todos los amigos que a lo largo de mi vida personal y profesional han enriquecido mi existir

TESIS CON
FALLO DE ORIGEN

C

A ti Sergio por que con tu Amor e infinita ternura me hiciste ver el mundo de una manera única y especial, por que sólo contigo disfruto todo lo bello de la vida, por todo eso y más GRACIAS AMOR

D

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

Página

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	FUNDAMENTACION.....	3
	2.1 Personal.....	3
	2.2 Instalaciones.....	6
	2.3 Equipo e Instrumentos.....	8
	2.3.1. Equipo.....	9
	2.3.2. Instrumentos.....	13
	2.4 Material de Laboratorio.....	16
	2.5 Cepas Control, Medios de Cultivo y Bioindicadores.....	19
	2.5.1. Cepas Control.....	19
	2.5.2. Medios de Cultivo.....	19
	2.5.3. Características del agua.....	20
	2.6 Bioindicadores.....	26
	2.7 Reactivos.....	27
	2.8 Seguridad en el Laboratorio.....	29
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
IV.	OBJETIVOS.....	32
V.	HIPÓTESIS.....	33
VI.	METODOLOGÍA.....	34
VII.	DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA.....	41
VIII.	ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	42
IX.	CONCLUSIONES.....	43
X.	REFERENCIAS.....	44
	Anexo 1.....	46
	Anexo 2.....	49
	Anexo 3.....	50
	Anexo 4.....	51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

E

I. INTRODUCCIÓN

La preocupación por la calidad de diferentes productos en nuestro país, se piensa, surge a raíz de la incorporación de México al GATT y su consecuente apertura comercial. Esto es sólo parte de la verdad y quizá la parte cualitativa menos importante. Pero lo cierto, es que es el adelgazamiento del Estado, la eliminación de empleos improductivos y la eliminación o discriminación de subsidios, lo que ha dado lugar a una creciente contracción del mercado interno, obligando a las empresas a competir en el mercado internacional. La competencia no sólo es cuestión de bajos precios, sino de buena calidad.

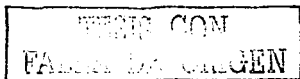
La modernización en las empresas es justificada ya que incorporadas a programas de aseguramiento de la calidad, trae como consecuencia un mejor conocimiento de los procesos productivos y un efectivo control de las variables de influencia. La validación de procesos en la industria Químico-Farmacéutica es la primera de las manifestaciones de regulaciones internacionales y nacionales (FDA y SS) seguida por la incursión del sistema de calidad ISO 9000 las cuales se han establecido como mecanismos efectivos de apoyo a la garantía de calidad. Este programa es la base de la modernización de la industria, ya que cualquier sistema debe ser conocido y controlado mediante el uso adecuado de instrumentos de medición, análisis y pruebas.

Los programas de aseguramiento de la calidad han venido evolucionando en nuestro país y en el extranjero con mayor agrado de competencia en el mercado. La incorporación de nuevas tecnologías y la modernización de procesos industriales ha traído como consecuencia la elevación de los índices de calidad aceptables en los mercados nacionales e internacionales, creando nuevos mercados abiertos y complementariamente estableciendo condiciones de compra por países e instituciones internacionales y nacionales, que tienden a ser más selectivos en cuanto a la calidad de los productos que adquieren.

Cualquier política nacional de calidad deberá estar sólidamente establecida mediante un sistema metroológico nacional. Esta nueva etapa del desarrollo de la industria farmacéutica es de suponerse que también influye en los laboratorios analíticos, que se encuentran formando parte de una planta de fármacos, o aquellos que se les llama de terciaria o auxiliares a la Regulación Sanitaria.

El laboratorio de microbiología como parte integral de la industria farmacéutica y consciente de las exigencias de calidad tanto nacionales como internacionales a las que son sometidos los productos, deben elaborar un programa de trabajo para estandarizar los sistemas y métodos que se emplean para los análisis, con el fin de obtener resultados confiables, que deben ser:

Exactos, ya que existe identidad entre el valor real y el resultado del análisis, reproducibles, porque coinciden con los resultados analíticos de una misma muestra efectuada por diferentes laboratorios y precisos, cuando coinciden los resultados de diferentes análisis de una misma muestra.



Hay que tomar en cuenta que cuando se trabaja con microorganismos viables, los resultados estarán dentro de lo preciso mas no de lo exacto.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. FUNDAMENTACIÓN

La industria farmacéutica comprometida con la salud de la comunidad así como con la calidad de sus productos tiene la necesidad de llevar y mantener un control de todo su entorno, siendo éste: Instalaciones, personal, equipo, instrumentos, material, reactivos y seguridad entre otros; puntos que serán considerados durante el presente trabajo.

2.1 PERSONAL

El elemento más importante de una organización es el recurso humano, y esto comprende a los empleados de todos los niveles dentro de un laboratorio farmacéutico.

A medida que avanza la tecnología, mayor sensibilidad debe tener el ser humano y es ahí donde debemos concentrar nuestra atención.

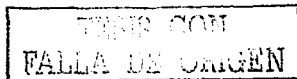
Un individuo normalmente constituido requiere de condiciones apropiadas para el aprendizaje, y una de las funciones esenciales de los directivos consiste en ser promotor del crecimiento y desarrollo de su personal para beneficio del trabajador y de la compañía, por lo que es preciso desarrollar habilidades y transmitir conocimientos que puedan aplicarse sistemáticamente y en una forma personalizada, para promover el crecimiento tanto de los trabajadores como de la compañía. (1)

Dentro de los elementos que integran la compleja estructura del laboratorio microbiológico, se ha considerado en primer término lo relativo al personal: ya que por eficiente que sea la organización, por sofisticados que sean los recursos materiales, jamás se obtendrán resultados confiables si no se cuenta con un personal bien seleccionado, que tenga alta capacidad técnica que le permita tomar decisiones durante el muestreo, transportación, almacenamiento, análisis e interpretación de los resultados, los cuales deben de estar dentro de los límites de confiabilidad, seguridad, precisión, exactitud y eficiencia. Además es necesario que posea imaginación, organización, creatividad, disciplina y objetividad, así como un incorruptible sentido de la ética profesional: siendo este último un tanto o más importante que todos los anteriores.

El laboratorio debe contar con un organigrama actualizado en el que se definan claramente las obligaciones y responsabilidades del personal (2) Este estará encabezado por el responsable del laboratorio quien también será el supervisor, a continuación los analistas microbiólogos, técnicos y el personal de apoyo.

Es conveniente que el supervisor tenga una formación profesional, en el área de la microbiología y cuyas funciones puedan ser:

A) Coordinar las actividades que se realizan en el laboratorio con el fin de entregar oportunamente los resultados obtenidos.



B) Seleccionar la metodología analítica a desarrollar de acuerdo al tipo de muestra, al objetivo del análisis y a los recursos materiales.

C) Efectuar la interpretación y monitoreo de los resultados analíticos de acuerdo a los procedimientos establecidos; con el objeto de garantizar la confiabilidad de los resultados y evitar la emisión de informes incorrectos. Asegurándose, que el registro de los datos se realiza conforme a los procedimientos adecuados del laboratorio (3)

D) Establecer el programa de calibración, verificación y mantenimiento del equipo e instrumentos que se encuentran en el laboratorio.

E) Supervisar la validación de métodos analíticos.

F) Evaluar periódicamente al personal.

Los profesionales microbiólogos deben tener la preparación suficiente para efectuar los análisis de acuerdo a los procedimientos y métodos establecidos, responsabilizándose de los resultados que emitan. Además, con base en las experiencias que tengan, es necesario que propongan modificaciones cuando se requiera a los métodos y desarrollo del trabajo en general, los cuales pueden ser implantados después de ser sometidos al proceso de validación.

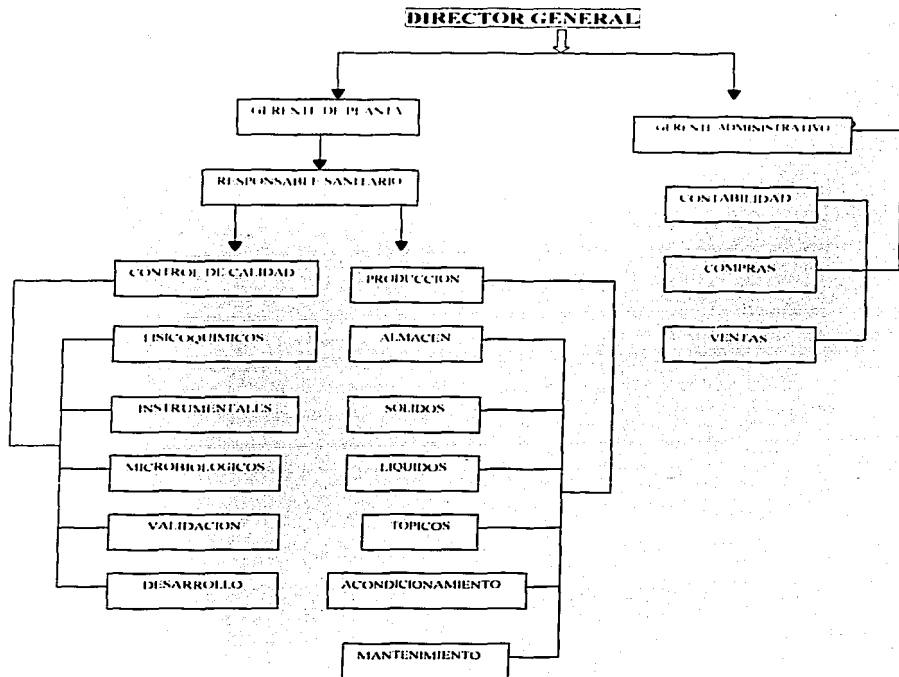
El personal técnico, serán personas capacitadas para realizar tareas analíticas específicas, bajo la supervisión de los analistas microbiólogos, que garantice la confiabilidad de los resultados, cumpliendo hasta cierto punto con las mismas funciones de éstos.

Es conveniente que todo el personal esté en constante actualización, lea periódicamente los manuales de procedimientos y las normas de calidad internas; además revise las características microscópicas, coloniales y pruebas bioquímicas de los microorganismos encontrados en los productos farmacéuticos, así como de aquellos que normalmente se encuentren ausentes en las muestras, pero que pudiesen presentarse, y también de las cepas que se emplean durante la valoración de la actividad microbiológica de antibióticos y vitaminas, con el fin de evitar errores en los resultados.

Por todo lo anterior, el personal debe contar con el criterio suficiente para saber la responsabilidad que implica el Control de Calidad del laboratorio de Microbiología, así como conocer y aplicar las medidas de seguridad que se le indiquen. (3.4.5)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ORGANIGRAMA DE UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.2 INSTALACIONES

Las instalaciones del laboratorio de microbiología estarán separadas del resto del laboratorio general, éstas pueden ser distribuidas conforme a las necesidades de cada uno, pero las usuales son:

- 1.- La zona de recepción, registro y almacenamiento de muestras.
- 2.- Los cuartos limpios o áreas estériles de trabajo donde se instalen campanas de flujo laminar y/o se den las condiciones para controlar el medio ambiente con el propósito de evitar fuentes de contaminación que alteren los resultados.
- 3.- La zona de preparación de medios de cultivo y reactivos.
- 4.- La zona de lavado y esterilización de material.
- 5.- El cuarto de incubadoras y refrigeradores.

La superficie de cada área será tal que permita la instalación de equipos, dejando un espacio suficiente entre uno y otro a fin de que el personal trabaje cómodamente y se puedan realizar con facilidad los servicios de limpieza y mantenimiento, así mismo debe tener pasillos de tránsito del personal y equipo. (6)

El acabado de los pisos, paredes y techos de todas las áreas, deben ser lisos, sin interrupciones y cubiertos con una pintura impermeabilizante que no desprenda partículas y que resista la acción de los sanitizantes que se utilicen. Las uniones que existan entre el techo, paredes y piso deben de ser redondeadas con acabados sanitarios para evitar la acumulación de materiales y polvo, facilitando su limpieza, cumpliendo de ésta manera los requisitos de higiene y seguridad.(7)

La temperatura y humedad relativa en los laboratorios de microbiología deben oscilar de 23° a 29°C y de 30 a 50 % respectivamente. Valores fuera de estos rangos deterioran los medios de cultivo y producen errores en las pruebas serológicas (3). El laboratorio debe mantener una presión positiva con respecto a la de los corredores adyacentes, y cambiar el 100% de aire a una frecuencia de 10 cambios por hora. Las condiciones ambientales del laboratorio pueden ser controladas por un equipo automático (por ej. Sistemas de aire acondicionado o filtros de aire de alta eficiencia), el que controlará cualquier variante que se presente en el medio e impedirá la entrada de partículas.

Todas las áreas contarán con un buen grado de iluminación para el correcto desempeño del trabajo. Algunos cuartos limpios requieren de la instalación de lámparas de luz ultravioleta (UV) que deben estar funcionando fuera de las horas de trabajo, con el fin de reducir la carga microbiana del medio ambiente.(4)

Dentro del mobiliario se encuentran las mesas que deben ser de superficie lisa (acero inoxidable o baquelita), material que resiste la acción de reactivos y sanitizantes empleados para su desinfección. Las mesas junto con las sillas tendrán la altura necesaria para que el analista se encuentre a gusto. (6)

Los estantes deben ser los adecuados para el almacenamiento de material, instrumentos, reactivos y medios de cultivo. Los reactivos que se guarden en estantes deben

TELE: COW
FALLA DE ORIGEN

ser distribuidos en base a su compatibilidad (5), además no debe almacenarse ningún otro material o instrumento.

El laboratorio contará con los servicios de sanitarios, baños, vestidores, lavabos, inodoros y migitorios por separado, éstos deben mantenerse siempre limpios.

Todas las áreas que forman parte del laboratorio, se mantendrán con la máxima higiene y seguridad; factores fundamentales para la calidad del trabajo y desempeño del personal. Dentro de las áreas, la que deberá tener una atención especial en cuanto a diseño, higiene y desinfección, es el área estéril, utilizada para llevar a cabo las pruebas de este tipo y otros trabajos que requieran condiciones extremas de higiene. (4)

A éste cuarto limpio también se le denomina cuarto blanco o área blanca, debido a que es un espacio delimitado en donde la contaminación, la temperatura y la humedad son controlables en un grado mayor que en las áreas convencionales. Es necesario utilizar el filtro HEPA que permita lanzar un gran volumen de aire a una velocidad mínima de 30 m/min, al no alcanzar ésta velocidad las partículas de 50 a 100 micras caerán, creando un problema gradual de contaminación, razón por la cual deberá hacerse un programa de verificación donde se revisen los filtros, el sistema mecánico, la velocidad del aire y el número de partículas, siendo el límite máximo de este último, de 100 partículas/pie³. (8,9)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.3 EQUIPO E INSTRUMENTOS

Para mantener altos estándares de calidad en el laboratorio microbiológico es necesario contar con los equipos e instrumentos adecuados para el desarrollo de sus funciones. Además de mantenerse en las mejores condiciones.

Se considera como equipo todos los aparatos que son necesarios para llevar a cabo los procesos analíticos, pero que no proporcionan resultados cuantitativos para los mismos, como lo son autoclaves, hornos, incubadoras, campanas de flujo laminar, bombas de vacío, baños maría, etc.

Los instrumentos son aquellos aparatos que se utilizan en los diferentes métodos analíticos y que proporcionan resultados cuantitativos como por ejemplo los cromatógrafos, disolutores, espectrofotómetros, potenciómetros, y balanzas.

Los equipos e instrumentos serán instalados en zonas delimitadas. Los instrumentos en particular no deben instalarse en áreas donde puedan estar sujetos a la acción de la humedad de reactivos, de altas temperaturas, y en general de todo aquello que pueda afectar su funcionamiento y conservación.

Las mesas que soportan los equipos e instrumentos deben ser diseñadas en forma tal que prevenga todo aquello que pueda afectar el correcto funcionamiento, limpieza y mantenimiento de estos.

Dentro de la documentación que se debe ir recopilando de cada uno de los aparatos se encuentra una ficha donde se indique el nombre, marca, modelo, serie, fecha de adquisición, proveedor y/o nombre del fabricante, así como los datos de las compañías que proporcionan los servicios de mantenimiento y reparación. Además es necesario que se elabore un manual de procedimientos que incluya instrucciones de operación, mantenimiento, calibración y verificación, los últimos dos puntos deben cumplir con la ley federal sobre metrología y normalización, si el caso lo amerita. (11,12)

Además de contar con una bitácora del mismo, la cual contendrá: nombre del analista, fecha de uso, producto analizado y observaciones.

Los equipos e instrumentos que se mencionan a continuación, son los que se ocupan en cualquier laboratorio de microbiología.

TESTE CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.1 EQUIPO

A) Autoclaves

La esterilización con vapor es uno de los procesos más seguros y eficaces para eliminar esporas y formas vegetativas de microorganismos de materias primas, producto terminado, envases primarios, telas y otros materiales, ya que la combinación de calor y humedad provoca la desnaturalización de las proteínas, constituyentes de los microorganismos; la desnaturalización es el resultado de la ruptura de enlaces de hidrógeno entre moléculas, esto origina una desorientación de la molécula, lo que provoca que las moléculas ya no cumplan con su función y el microorganismo muera.

El proceso se efectúa por medio de la autoclave, que consta esencialmente de una cámara metálica de doble pared (camisa) provista de una puerta de seguridad que cierra a presión. Tiene dos válvulas: una de seguridad que se encarga de expulsar el exceso de presión del autoclave y la otra de vacío, con la cual se elimina el aire de la cámara antes de que el vapor penetre. Por lo general tiene dos manómetros, uno que indica la presión de vapor en la camisa o chaqueta y otro que señala la presión en la cámara interior. Tiene además, una válvula de escape o descarga en la parte inferior para dejar salir el vapor y agua condensada del autoclave y enviarlos al drenaje. También un termómetro que mide la temperatura de la cámara durante el ciclo de esterilización. El tubo de escape debe mantenerse completamente limpio y el colador cambiabile que está en la boca del tubo de desagüe se debe limpiar con frecuencia. El tiempo de esterilización se cuenta desde el momento en que la cámara interior se llena con vapor sin aire, a la temperatura adecuada. Para que sea eficiente, es necesario que el autoclave permita alcanzar rápidamente la presión de vapor deseada, para que pueda evitarse el calentamiento prolongado del contenido a temperaturas menores de las de esterilización. Las autoclaves modernas tienen un sistema de control automático que realiza todo el proceso de esterilización sin la intervención del operador.

Se puede utilizar en el autoclave una bomba de alto vacío, la cual permite que haya una salida de aire y el vapor entre rápidamente. (13)

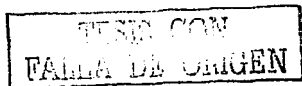
Los objetos que se esterilizan en el autoclave generalmente se someten a una presión de 15 lb de vapor (es decir a una temperatura de 121°C) de 20 a 30 minutos, en la mayoría de los casos durante 15 minutos aunque el tiempo de duración dependen parte de la naturaleza del material (los objetos o paquetes más grandes requieren mayor tiempo y temperatura) y también de la forma como esté acomodado dentro de la cámara.

La relación de tiempo temperatura que se recomienda son las siguientes:

15 min a 121°C

10 min a 126°C

3 min a 134°C



Estos datos son guías solamente, los ciclos de esterilización deben ser determinados por cada laboratorio en base al patrón de carga a esterilizar y a la distribución que se tenga en el autoclave, ya que la transferencia de calor varía con estos parámetros.

El autoclave debe ser sometido a una revisión periódica de calibración y mantenimiento en función de su uso (evaluado por cada laboratorio), para verificar que la presión y temperatura sean las correctas, así como para determinar los puntos fríos. Algunos requisitos que se deben cumplir para la calibración son : tener los manómetros y termómetros certificados, además de realizar los mapas de distribución de material (patrones de carga) que se emplean durante los procesos de esterilización.

Durante los procesos de esterilización de los medios de cultivo y/o material es necesario que se realice un control que certifique la efectividad. Este control se puede realizar por medio de Bioindicadores (ver parte de bioindicadores) o indicadores químicos que nos permitan determinar si el proceso se realizó adecuadamente. (14.15)

B) Hornos

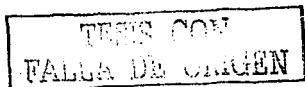
La esterilización por calor seco es un proceso de incineración, donde la destrucción celular ocurre por efecto de la oxidación sobre el material genético (DNA) del microorganismo.

Los hornos son aparatos que utilizan calor seco para esterilizar artículos que se corrompen con el vapor y/o que para su esterilización se requiere de mayores temperaturas y tiempos, tales como frascos de vidrio, botellas y pipetas, metales que se corrompen, materiales hidrofóbicos, así como utensilios médicos, grasas, aceites y glicerol. (16)

El aire caliente del horno debe ser circulado mecánicamente para prevenir la estratificación y para asegurar la uniformidad de temperatura. Hay variaciones de temperatura de carga a carga y por lo tanto se necesita que el horno cuente con medidores de temperatura que serán colocados en el centro de la carga o en lugares donde se sabe o supone que es más difícil que penetre el calor para alcanzar la temperatura de esterilización deseada. Una vez que los ciclos se han establecido, se recomienda que la verificación de la distribución de calor en los diferentes ciclos de esterilización se realice mensual o bimestralmente. Además deben colocarse periódicamente bioindicadores en el centro de la carga o en aquellas áreas en donde se sabe es más difícil que el calor penetre homogéneamente. La distribución de calor en el horno se determina con medidores de temperatura.

A continuación se recomiendan algunas combinaciones de temperatura tiempo adecuado para obtener un proceso de esterilización adecuado:

170°C (340°F) 1 hr
160°C (320°F) 2 hr
150°C (300°F) 2.5 hr
140°C (285°F) 3 hr



La temperatura debe registrarse diariamente con termómetros de registro y uniformidad de esta. Se debe contar con una bitácora en donde se registre el material a esterilizar la cual estará conformada con los siguientes datos: fecha, analista, tiempo de esterilización, material a esterilizar y resultado de los bioindicadores control.

C. Refrigeradores

Los refrigeradores son los sitios de almacenamiento de las cepas de microorganismos, algunas sustancias de referencia, reactivos y medios de cultivo que requieren ser conservados a temperaturas que oscilan entre los 2 y 8°C debido a que se alteran sus características a otras temperaturas.

A este equipo se le debe llevar un registro diario de temperatura con el propósito de detectar cambios que existan en el, y en caso necesario mandarlo a reparar. Además limpiarlo periódicamente (mensualmente o cada vez que se presente algún derrame), con extrán y agua del grifo, para posteriormente sanitizarlo con el germicida en turno. (11.17)

D. Baños María

Se debe registrar la temperatura antes de su uso con un termómetro calibrado y verificado diariamente, así como lavarlo o limpiarlo por lo menos una vez a la semana (11.17)

E. Incubadoras

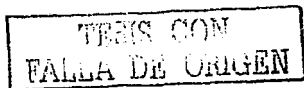
Revisar la temperatura de las incubadoras a diferentes horas durante el día con un termómetro de registro que se haya verificado contra un termómetro certificado, de ser posible se recomienda un sistema de alarma; revisar periódicamente la distribución de temperatura, la calidad microbiológica del medio ambiente de la incubadora (por medio de exposición de placas). Además debe tenerse un programa de mantenimiento y limpieza.

También se debe revisar la humedad, bióxido de carbono y otros gases diferentes al aire (en incubadoras de bióxido de carbono).

F. Contador de Colonias

El contador de colonias es un aparato que facilita el recuento de las colonias presentes en un medio de cultivo, y lo conforman las siguientes partes:

- Base metálica
- Pantalla cuadrículada
- Lente de aumento o lupa
- Soporte de caja petri
- Botón de encendido
- Boton digital
- Cable de corriente
- Tornillos de ajuste



La limpieza de la cuadrícula, la lente de aumento y la base metálica del equipo, se realiza con un lienzo suave que no desprenda pelusa, no utilizar detergentes o fibras metálicas para evitar ralladuras.

El mantenimiento será realizado por personal especializado.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

2.3.2 INSTRUMENTOS

A. Balanzas analíticas

Deben ser colocadas en un lugar donde no exista tránsito excesivo de personas, ya que esto puede generar corrientes de aire. Colocar la balanza en una base firme donde se encuentre exenta de vibraciones. Evitar que existan agentes corrosivos a su alrededor y el cuarto donde se instale tenga una temperatura entre $19 - 25^{\circ} \text{C}$ y una humedad relativa entre $60\% \pm 10\%$.

Es necesario limpiarla con mucho cuidado antes de cada pesada. Verificar por lo menos una vez por semana su sensibilidad, exactitud y precisión por medio de pesas certificadas. Limpiar mensualmente las balanzas y los pesos. Las pesas que son utilizadas para verificar su funcionalidad deben limpiarse con un cepillo o brecha suave, (pelo de camello o una gamuza). Se recomienda mandar llamar al técnico cada que se presente alguna irregularidad en la balanza durante la verificación. (18)

B. Espectrofotómetro

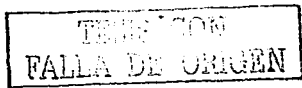
Básicamente todos los tipos de espectrofotómetros están diseñados de modo que permitan el paso de una radiación esencialmente monocromática a través de la sustancia problema, convenientemente preparada y hagan posible la medición de la fracción de radiación transmitida (12).

El espectrofotómetro consta de una fuente de energía, de un sistema dispersivo con rendijas para seleccionar la banda de longitudes de onda, una celda o recipiente para la sustancia problema, un detector de la energía radiante y dispositivos acoplados de amplificación, medición y registro.

Hay instrumentos utilizables en la región visible del espectro, por lo general entre la longitud de onda de 380 nm y 700 nm y en las regiones visibles y ultravioleta, generalmente entre la longitud de onda 190 nm y 700 nm.

Es importante que el operador de un espectrofotómetro siga las instrucciones de operación así como de limpieza, calibración y cuidados que deben tenerse para el instrumento.

Si el espectrofotómetro es usado para determinar concentraciones en análisis de rutina, es suficiente una comprobación de la escala de lectura. Sin embargo, si el instrumento va a ser utilizado para determinar espectros de absorción, entonces debe ser cuidadosamente comprobada la escala de longitud de onda utilizando un recurso de energía radiante, que tenga líneas espectrales de intensidad suficiente y distribuidas adecuadamente a lo largo de la zona espectral de interés, como puede ser vidrios estándares de didimio (una mezcla de praseodimio y neodimio), pero se considera superior el vidrio que contiene holmio. Para calibrar las fuentes de UV y visible se usa lo siguiente :



- Lámpara de Cuarzo - Mercurio
- Filtros de vidrio de Holmio
- Soluciones de perclorato de Holmio

Las escalas de longitud de onda en infrarrojo son chequeadas con películas de poliestireno, dióxido de carbono, vapor de agua o gas de amonio.

Existen también filtros de vidrio inorgánico de transmitancia conocida para verificar la escala fotométrica. (15.19)

C. Potenciómetro

Deben seguirse las instrucciones de manejo del aparato como indica el fabricante. Se examinan los electrodos y si presentan algún defecto cambiarlos. Para estandarizar el potenciómetro se seleccionan dos soluciones reguladoras que tengan una diferencia de cuatro unidades de pH. Poner el control de temperatura, a la temperatura de la solución y el aparato al pH de la solución reguladora. Se lavan los electrodos y posteriormente se pone la segunda solución reguladora estándar, usando la misma temperatura y se lee. El pH de la segunda solución buffer debe estar dentro de ± 0.07 del valor del pH testigo. Cuando el sistema esta funcionando bien lavar los electrodos y la celda con pequeñas cantidades del material testigo, poner el material testigo y leer el valor del pH.

Las soluciones reguladoras estandarizadas deben ser almacenadas en recipientes de vidrio de borosilicato con tapón esmerilado. Estas soluciones pueden ser compradas o preparadas en intervalos no mayores de tres meses. Las soluciones reguladoras estándar se preparan según la Unidad States Pharmacopeia (USP XXIV) y FEUM 7^o ed.:

Tetraoxalato de potasio 0.05 M
 Bitalato de Potasio 0.05 M
 Fosfato equimolar 0.05 M
 Tetraborato de Sodio 0.01 M
 Hidróxido de calcio saturado a 25°C

Cada vez que se utilice el potenciómetro compensar por cambios de temperatura, pues como se sabe, el pH esta en función de la temperatura. Colocar la fecha en las soluciones reguladoras cuando se abren por primera vez y, si es posible, controlar mensualmente con otro potenciómetro. Descartar la solución reguladora si el pH tiene una variación de ± 0.4 de acuerdo con las normas del fabricante o si esta contaminando con microorganismos. Inspeccionar periódicamente el funcionamiento del instrumento (11.17.19).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

D. Microscopio

El microscopio es un instrumento óptico que permite la observación de objetos no visibles a simple vista el cual consta de dos sistemas:

Sistema Óptico:

- Un ocular
- Sistema de lentes (10x, 40x y 100x).

Sistema Mecánico:

- Cabeza mono-ocular inclinada a 45 grados giratoria
- Pie o base
- Revolver
- Perilla de control de iluminación
- Platina con carro móvil
- Pinzas
- Tornillo micrométrico
- Tornillo macrométrico
- Diafragma
- Sistema de iluminación que se integra en la base del microscopio.

La limpieza del microscopio se realiza con un lienzo suave para eliminar el polvo acumulado, nunca utilizarlo húmedo con detergentes o fibras.

Limpiar los objetivos y el ocular con hisopos humedecidos con una solución alcohol-acetona-éter (1:1:1).

El mantenimiento será realizado por personal especializado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.4 MATERIAL DE LABORATORIO

Debido a la gran variedad de formas y composición de que esta hecho el material que se emplea en el laboratorio de análisis microbiológico y principalmente por el uso al que se destina, se le puede clasificar en material no volumétrico y material volumétrico. El material más usual en microbiología es el de vidrio: los proveedores deben ser seleccionados de acuerdo al tipo de vidrio que se requiera, ya sea resistente a las temperaturas de esterilización, al ataque químico, a su calibración, etc.

Debe tenerse suficiente cantidad de materiales para las pruebas, de acuerdo a los programas de trabajo, tomando en cuenta el tiempo que necesita el material estéril para estar en condiciones nuevamente de uso (esterilización húmeda o seca, incubación y lavado para reiniciar el ciclo).

- ◆ Pipetas. Las pipetas graduadas deben ser terminales. Las esterilizadas deben estar protegidas en la boquilla con un tapón de algodón que no se mueva pero que permita la succión.
- ◆ Cajas petri. Las cajas petri ya sean de vidrio o desechables deben ser de base lisa, plana, no convexa.
- ◆ Tubos de ensayo. Deben ser lisos, sin bordes, excepto los de tapón de rosca.
- ◆ Tubos para cultivo microbiano. Para cultivos microbianos es preferible emplear tubos con tapa de rosca, que sean resistentes a la esterilización por vapor.
- ◆ Tapas metálicas. Para cerrar los tubos se recomienda emplear de preferencia tapas metálicas sin uñas en vez de algodón y gasa. Si se emplean estos últimos y se esterilizan, se usarán una sola vez, ya que el calentamiento repetido de la gasa y el algodón provoca desprendimiento de alquitranes.
- ◆ Penicilindros. Es indispensable verificar la uniformidad de sus dimensiones y de sus especificaciones. Las superficies y bordes deben ser lisos y uniformes y el material será de preferencia acero inoxidable.
- ◆ Otros materiales. Así como el vidrio, cualquier otro tipo de material debe cumplir con las especificaciones requeridas para su empleo.
- ◆ Registro de materiales. Es conveniente llevar registros del material adquirido, del que se ha dado de baja y de la existencia actual para hacer los pedidos con oportunidad.
- ◆ Gradillas. Es necesario tener suficientes gradillas ajustadas para los diferentes tamaños de tubos, sobre todo para pruebas turbidimétricas a fin de evitar que los tubos se muevan durante la prueba.
- ◆ Soportes en Z. Debe contarse con suficientes láminas dobladas en Z, con diferentes alturas para la preparación de tubos con agar inclinado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

• Accesorios varios. Debe contarse con accesorios que faciliten y apoyen la uniformidad del trabajo. Ejemplo: Recipientes cilíndricos para contener soluciones germicidas, colocadores para rollos de papel de envoltura, espátulas de diferentes tamaños, tijeras, pinzas, tapas de porcelana para cajas petri, papel filtro, papel indicador de pH, frascos-reactivo, marcadores, etc. (20)

El material utilizado para efectuar mediciones debe ser sometido al proceso de calibración según se comenta a continuación:

En general, la calibración consiste en determinar la masa de un líquido de densidad conocida. Aunque esto parece ser un proceso directo, se debe controlar la temperatura, y el líquido utilizado. El agua es el líquido de elección para la mayoría de los trabajos, aunque el mercurio también es útil, particularmente cuando se trata de volúmenes pequeños por que no se moja la superficie del vidrio.

Como normas generales para el trabajo de calibrado, todo el material debe estar seco, el agua será usada a la temperatura que indique el fabricante y se utilizará una balanza analítica para la calibración del material que tenga un volumen igual o inferior a 50 ml, ya que es necesario pesar con aproximación de miligramos para volúmenes entre 1 y 50 ml.

Para la calibración de una pipeta volumétrica se debe determinar el peso de un recipiente vacío, descargar una alícuota procedente de la pipeta, pesar el recipiente con su contenido con aproximación de 1 mg, y calcular el peso de agua a partir de la diferencia de estos pesos. Repetir la calibración varias veces.

Durante la calibración de un matraz aforado: primero se deberá pesar el matraz limpio y seco, a continuación se llena cuidadosamente el matraz con agua hasta que el menisco coincida con la marca del aforo y el matraz se pesa por segunda ocasión. La diferencia entre las dos pesadas da la masa de agua contenida por el, posteriormente se calcula el volumen considerando la temperatura del líquido.

Es necesario se lleve un registro de la calibración del material, su composición, fecha de adquisición, proveedor, marca, método de calibración (fuente bibliográfica), nombre y firma del analista.

Al material sucio se le debe dar una pre-lavada con suficiente agua, a continuación se lava con detergente y enjuagar varias veces con agua de grifo (con el fin de evitar los residuos de detergentes ya que impiden el crecimiento de los microorganismos) y después con agua desionizada o destilada. Cuando el material de vidrio esté contaminado debe esterilizarse durante 20 min. a 121° C. La esterilización del material de vidrio limpio tiene lugar en el horno durante 2 hrs. a 160° C (13). No existe ningún método de lavado que sea universalmente recomendado, por tanto deberá ser evaluado en cada laboratorio. Por otra parte los detergentes deben reunir ciertas condiciones como son:

- 1) Deben tener un alto rango de actividad microbicida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2) Deben ser estable al prolongado almacenamiento o a la exposición de temperaturas moderadamente elevadas

3) No deben alterarse completamente con la presencia de sales o material orgánica.

4) No deben manchar o corroer superficie u objetos.

5) No deben ser tóxicos o irritante a tejidos o piel. (21)

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

2.5 CEPAS CONTROL, MEDIOS DE CULTIVO Y BIOINDICADORES.

2.5.1. Cepas Control

En todos los laboratorios de microbiología, se deben hacer pruebas de control de calidad de los medios de cultivo, reactivos y sistemas de análisis de uso. Esto se realiza con cultivos puros o cepas control de microorganismos, que se utilizan en la valoración de antibióticos, vitaminas y aminoácidos, aunque también es importante contar con cultivos poco comunes y que pudieran presentarse en un momento dado en las muestras farmacéuticas que normalmente se manejan. Aunque también se recomienda tener las más indispensables.

Estas cepas pueden conseguirse en la American Type Culture Collection (ATCC) fundada en 1904, y la National Collection of Type Cultures (NCTC) fundada en 1922, las cuales se encargan de tipificar y distribuir las diferentes cepas de microorganismos a nivel internacional; aunque también en México se cuenta con organizaciones como es el Cepario del Departamento de Microbiología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas fundada en 1968 y registrado en 1981 en la Federación Internacional de Colecciones de Cultivo, y el Cepario de Microbiología de la Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Puebla (UAP) fundada en 1978, así como el Cepario de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. (22)

Es importante que el laboratorio cuente con cepas tipo provenientes de ceparios confiables. Esta confiabilidad se basa en las pruebas y controles que realice, estas a su vez pueden servir de referencia.

Las cepas o cultivos de control para su conservación, deben de estar al cuidado de una persona responsable que se comprometa a conservar las características morfológicas, bioquímicas y fenotípicas de cada uno de los microorganismos que se pongan bajo su cuidado. El arma principal, para cumplir con este objetivo, es contar con un método de conservación confiable y seguro que permita disponer de los cultivos de referencia de una manera rápida y segura de que su viabilidad y características no se han alterado.

Los métodos de conservación pueden clasificarse en dos tipos:

- A) Conservación a corto plazo en medios de cultivo en resiembras periódicas, y
- B) Conservación a largo plazo por a) congelación y b) liofilización.

A) Resiembras: Consiste en efectuar resiembras periódicas de los cultivos en los medios de uso rutinario, estos no son necesariamente para el mejor crecimiento del microorganismo, sino que deben generalmente estar libres de inhibidores, sustancias bactericidas o bacteriostáticas, con pocos azúcares o libres de estos, y adicionados de soluciones reguladoras para neutralizar los ácidos. Los medios que se sugieren son: Gelosa extracto de levadura, gelosa extracto de malta, Czapek, Sabouraud, gelosa almidón, gelosa especial y otros. (22).

Con este método la ventaja es que la pureza y transparencia se verifican fácilmente, pronta disponibilidad de los cultivos y duran mucho tiempo si son almacenados en la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

oscuridad y sellados. La desventaja es que se contaminan ya que el riesgo se presenta en cada resiembra y se secan si no se almacenan bien, además de que las resembras sucesivas pueden producir variaciones importantes.

Para reducir esto, se recomienda mantener cultivos por duplicado: una serie se deja como reserva, almacenada por un período más o menos largo (de 6 a 12 semanas) y la otra serie se utiliza para el trabajo de rutina.(23)

B) Conservación a largo plazo.

a) Método de congelación: que consiste en hacer un enfriamiento lento hasta -20°C y después tan rápida hasta alcanzar la temperatura de -70°C . la cantidad de electrolitos debe ser mínima. Se debe tener cuidado con cepas tales como Neisseriae sp. Y Haemophilus sp. las cuales son sensibles a la congelación y mueren.

b) Método de liofilización: que consiste en preparar un inóculo grueso suspendido en medio de soporte, se congela y después se le elimina el agua por sublimación utilizando vacío. La liofilización se realiza primordialmente por tres pasos: congelación, secado primario y secundario. Después de éstos tres pasos los viales se sellan al vacío. (22,23)

Debe tenerse un registro de la procedencia, sinonimia, así como, usos, morfología colonial y microscópica y el comportamiento serológico y bioquímico del cultivo.

NOTA: La frecuencia del mantenimiento y conservación del cepario dependerá de las necesidades de cada laboratorio (Anexo I)

2.5.2. Medios de cultivo

La calidad del trabajo microbiológico dentro de la industria farmacéutica se encuentra estrechamente relacionada a la idoneidad de los medios de cultivo, éstos pueden ser preparados con ingredientes conforme especifican los organismos oficiales (United States Pharmacopeia XXVI) (USP XXVI), Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 7a. Ed.), Britanic Pharmacopeia (BP) o utilizando medios deshidratados que cumplan con las especificaciones de éstas organizaciones.

2.5.3 Características del agua

Debido a que el agua es un factor determinado para la calidad de los medios de cultivo es necesario que se le ponga especial atención en cuanto a su calidad microbiológica y fisicoquímica, resultado de las condiciones del proceso al cual fue sometida.

Con el fin de obtener un agua que cumpla con las especificaciones que el caso amerita, es necesario que todas las etapas del tratamiento de agua estén sujetas a un plan de muestreo que se inicie con el agua que se recibe en la planta o laboratorio y finalice con el agua usada como componentes de los medios de cultivo y/o reactivos, así como agua para el lavado y enjuagado del material, para el autoclave, etc.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Para la preparación de medios de cultivos se utiliza agua limpia, recién destilada o recién desmineralizada y cuya reacción sea lo más cercano posible al pH neutro. (25)

En cuanto a especificaciones el agua potable debe cumplir con los requisitos de los reglamentos federales sobre obras de provisión de agua potable (17). El agua purificada puede ser obtenida a partir de agua potable por un proceso de destilación, ósmosis inversa, tratamiento por intercambio iónico u otro método apropiado, y no contiene sustancias adicionales, tiene que cumplir con los requisitos que se marcan a continuación.

Descripción	Líquido transparente, incoloro e inodoro
pH	Entre 5.0 y 7.0
Cloruros	No debe haber
Sulfatos	No debe haber
Amoniaco	No debe ser más intenso que el control
Calcio	No debe haber
CO ₂	No debe haber
Metales pesados	No debe ser más intenso que el control
Substancias oxidables	No debe haber
Nitratos	No debe ser más intenso que el control
Sólidos totales	No mayor de 1 mg (0.001%)
Pureza bacteriológica	No más de 500 UFC/ml, ausencia de coliformes y otros patógenos (potable); No más de 100 UFC/ml y ausencia de patógenos (purificada).

El análisis bacteriológico y fisicoquímico del agua debe hacerse conforme lo establece la FEUM (17) El agua purificada puede ser controlada por las pruebas que se describieron anteriormente, o bien, si el laboratorio cuenta con los equipos necesarios, puede sustituir las pruebas mencionadas por las pruebas de conductividad y carbono orgánico total o conductividad y sustancias oxidables.

Dentro de los factores que alteran la calidad de los medios de cultivo se encuentran:

- a) Peso incorrecto del producto. Error humano o mecánico. (Balanza).
- b) Producto deteriorado. calor, humedad, oxidación u otros factores ambientales.
- c) Agua no adecuada. Medida incorrecta o alterada por mal funcionamiento de columnas deionizantes.
- d) Uso de recipientes o material de vidrio sucios, con detergentes u otras sustancias químicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

e) Falta de uniformidad en el mezclado del producto obteniéndose cajas o tubos semi-sólidos o duros.

f) Sobre calentamiento durante la preparación y/o esterilización o esperar demasiado para distribuir en cajas, tubos o frascos, obteniéndose pérdida de productividad debido a la hidrólisis del agar, caramelización de carbohidratos, disminución del pH, incremento de la acción inhibitoria, pérdida del colorante en medios selectivos o diferencias y formación de precipitados.

g) No monitorear la esterilización con controles biológicos y/o registros.

h) Ajuste incorrecto del pH.

i) Incorporación de suplementos o enriquecedores no satisfactorios, Ej. sangre contaminada o a temperatura errónea.

No someter los medios preparados a controles con cultivos estandarizados.

j) Empaque, manejo y almacenamiento inadecuado.

k) No mantener programas de procedimientos de control de calidad verificados y actualizados.

l) No realizar estudios cuali y/o cuantitativos cuando se cambia de marca. (20.24)

m) Fallas de mantenimiento de los sistemas de inyección de aire. Filtros inadecuados. (20.24)

El desarrollo adecuado de los microorganismos en los medios de cultivo hidratados, está determinado por la capacidad nutricional y las características fisicoquímicas de este, factores que a la vez, dependen de la adecuada formulación del medio deshidratado, así como del proceso de preparación. Razones por las cuales es necesario que cada medio de cultivo, que se prepare se le efectúen pruebas de control de calidad donde se vea su sensibilidad, promoción de crecimiento para microorganismos específicos y no específicos al medio (ver Tabla no. 1 y 2). Dentro de las técnicas que últimamente se han empleado para este fin se encuentra la de Miles-Misra que tiene como objeto comprobar por un método sencillo y rápido la reactividad, funcionalidad y soporte de crecimiento del medio de cultivo. (Anexo 2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla No. 1

Medios para el control de calidad de productos farmacéuticos estériles y no estériles.

Medio de cultivo	Microorganismo control	Resultado
Agar soya tripticaseína	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>A. niger</i>	Crecimiento
Agar dextrosa sabouraud	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>	Crecimiento
Agar dextrosa y papa	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>	Crecimiento
Caldo casoy	<i>E. coli</i>	Crecimiento
Caldo sabouraud	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>	Crecimiento
Caldo lactosado	<i>E. coli</i>	Producción de gas
Caldo tioglicolato	<i>C. perfringens</i>	Crecimiento
Caldo selenito sístina	<i>S. typhimurium</i>	Crecimiento
Caldo tetrationato	<i>S. typhimurium</i>	Crecimiento
Agar sal manitol	<i>S. aureus</i>	Colonias amarillas rodeadas de un a zona amarilla
	<i>E. coli</i>	No crece
Agar baird Parker	<i>S. aureus</i>	Colonias negras lustrosas rodeadas de zonas claras
	<i>E. coli</i>	No crece
Agar vogel Jonson	<i>S. aureus</i>	Colonias negras rodeadas de una zona amarilla
	<i>E. coli</i>	No crece
Agar cetrinida	<i>P. aeruginosa</i>	Colonias verde azulosas
	<i>E. coli</i>	No crece
Agar pseudomonas para detección de fluoresceína	<i>P. aeruginosa</i>	Colonias incoloras o amarillentas
	<i>E. coli</i>	No crece
Agar para detección de piocianina	<i>P. aeruginosa</i>	Colonias verde azulosas
	<i>E. coli</i>	No crece
Agar MacConkey	<i>E. coli</i>	Colonias grandes rosas-rojas rodeadas de una zona de precipitación
	<i>E. coli</i>	No crece
	<i>C. aureus</i>	Colonias pequeñas azul-negro con brillo metálico de color verde
Agar levine eosina azul de metileno EMB	<i>E. coli</i>	

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CONTINUACIÓN DE TABLA No. 1

Medio de cultivo	Microorganismo control	Resultado
Agar verde brillante	<i>Salmonella sp</i>	Colonias pequeñas transparentes incoloras rosas o blancas opacas, frecuentemente rodeadas de una zona rosa o roja
Agar xilosa lisina desoxicolato	<i>Salmonella sp</i>	Colonias que no modifican el medio, rojas con o sin centro negro
Agar sulfito de bismuto	<i>Salmonella sp</i>	Colonias negras o verdes
Agar hierro triple azúcar	<i>Salmonella sp</i>	Superficie alcalina (roja) picadura ácida (amarilla), con o sin producción de ácido sulfúrico (negro)

(11, 17)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLEA No. 2

Medios para la valoración de la actividad microbiológica de antibióticos

Medio de Cultivo	Cepa de Ensayo
Medio para antibiótico No. 1	<i>S. aureus</i> ATCC 6538P <i>M. luteus</i> ATCC 7468D, 14452 y 9341
Medio para antibiótico No. 2	<i>S. aureus</i> ATCC 6538P <i>M. luteus</i> ATCC 7468D <i>S. epidermidis</i> ATCC 12228
Medio para antibiótico No. 3	<i>B. cereus</i> var. <i>Mycoides</i> ATCC 11778 <i>S. aureus</i> ATCC 6538P <i>M. luteus</i> ATCC 9341 <i>S. aureus</i> ATCC 6538P
Medio para antibiótico No. 4	<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 25619
Medio para antibiótico No. 5	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
Medio para antibiótico No. 6	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763 <i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607
Medio para antibiótico No. 7	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763 <i>M. luteus</i> ATCC 14452
Medio para antibiótico No. 8	<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607 <i>S. aureus</i> ATCC 6538P <i>B. cereus</i> var. <i>Mycoides</i> ATCC 11778
Medio para antibiótico No. 9	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 29336 <i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617
Medio para antibiótico No. 10	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633 <i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619
Medio para antibiótico No. 11	<i>S. aureus</i> ATCC 6538P <i>M. luteus</i> ATCC 9341 <i>S. epidermidis</i> ATCC 12228
Medio para antibiótico No. 13	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763
Medio para antibiótico No. 19	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ATCC 9763, 2601
Medio para antibiótico No. 32	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633
Medio para antibiótico No. 34	
Medio para antibiótico No. 35	
Medio para antibiótico No. 36	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 29336 <i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607
Medio para antibiótico No. 39	
Medio para antibiótico No. 40	
Medio para antibiótico No. 41	

(17. 25)

TESIS CON
FALDA DE CARGEN

2.6 BIOINDICADORES.

Los bioindicadores son utilizados como un control de los procesos de esterilización (estas aplicaciones han sido incluidas en la USP XXIV bajo los lineamientos del factor de esterilización que es un proceso biológico), y se consideran como preparados biológicos que usualmente contienen esporas de microorganismos, que muestran una alta resistencia a agentes esterilizantes como son el calor seco y el húmedo.

Los bioindicadores utilizados, están en ampollitas de vidrio, en tiras o en discos de papel filtro que contienen esporas de Bacillus stearothermophilus o Bacillus subtilis var niger, microorganismos que tienen la característica de conservarse vivos después de 5 min. a 121°C, pero después de 15 min. mueren, además tienen un medio de cultivo líquido adicionado de carbohidratos y un indicador de pH. Estos son distribuidos en el autoclave en lugares donde las condiciones de esterilización son más desfavorables, junto con el material a esterilizar y cuando el ciclo se ha completado se ve si las esporas han sobrevivido a las condiciones de esterilización. La resistencia térmica de las esporas se observa incubando los bioindicadores de 55- 60° C por 24-48 hrs., así como un control que no fue esterilizado.

Resultados : Ampolleta color violeta: Estéril (No crecimiento).
Ampolleta color amarillo, turbiedad: No estéril (crecimiento).
Tira o Disco en solución color rojo: Estéril (No crecimiento).
Tira o Disco en solución color amarillo: No estéril (crecimiento).

La eficacia de la esterilización debe ser chequeada diariamente. Las características que deben tener los bioindicadores son:

El microorganismo no debe ser patógeno ni debe producir toxinas o pirógenos.

El microorganismo sólo debe crecer a temperaturas altas, arriba de las temperaturas de incubación de costumbre (no crece a 37° C).

El bioindicador debe estar sellado, para evitar contaminación durante su uso. (14.24.25.27)

TRABAJOS CON
FALTA DE ORIGEN

2.7 REACTIVOS

Todos los reactivos que intervienen durante el desarrollo de los análisis microbiológicos deben tener la calidad necesaria para garantizar los resultados.

Para una mejor organización del laboratorio se debe contar con una lista ordenada y numerada de los reactivos, con el fin de facilitar su localización, así como un registro de existencia. Se deben almacenar en un lugar apropiado a temperatura ambiente o refrigeración. Debe tener la fecha de recepción y de apertura. La preparación de los reactivos en el laboratorio debe hacerse por personal capacitado siguiendo las especificaciones de la farmacopea, se sugiere colocar a cada frasco una etiqueta que mencione el nombre del reactivo, la concentración, factor de estandarización vida media [se sugiere de aproximadamente tres meses (17)], condiciones de almacenaje, fecha y nombre o iniciales de la persona que los preparó.

Como último y principal punto, se tiene la verificación del funcionamiento de los reactivos utilizados en las pruebas bioquímicas, esto se hace empleando cepas control conforme se establece en la Tabla 3.

TEMAS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA NO 3

Prueba	Microorganismo control	Reacción esperada	Reacción y Frecuencia
Coagulasa	<i>S. epidermidis</i>	(-)	No coagulación
	<i>S. aureus</i>	(+)	Coagulación Frec. Semanal
Oxidasa	<i>P. aeruginosa</i>	(+)	Color morado
	<i>S. aureus, E. coli</i>	(-)	Sin color Frec. Diaria
Catalasa	<i>P. aeruginosa</i>	(+)	Burbujeo
	<i>S. pneumoniae</i>	(-)	Sin burbujas Frec. Diaria
Reactivo de Indol	<i>E. coli</i>	(+)	Color rojo
	<i>P. mirabilis</i>	(-)	No cambia de color Frec. Cada lote
Tinción de Gram	<i>S. aureus</i>	(+)	Cocos morados
	<i>E. coli</i>	(-)	Bacilos rosas o rojos
Tinción de Ziehl Neelsen	<i>M. smegmatis</i>	(+)	Bacilos largos de color rosa o rojos
Tinción de cápsula	<i>K. pneumoniae</i>	(+)	Presencia de un halo alrededor del microorganismo
Tinción de esporas	<i>B. subtilis</i>	(+)	Se observan en color rojo
Tinción de Azul de algodón	<i>A. niger</i>	(+)	Micelio micótico y estructuras que dan frutos, que toman un delicado color azul claro.

La frecuencia para las tinciones deberá ser verificada antes de usar los reactivos o en cada tinción por lo menos con un cultivo positivo y uno negativo.

2.8 SEGURIDAD EN EL LABORATORIO

La seguridad puede definirse como todo lo que previene o evita las fallas y los accidentes; o bien, como el conjunto de normas y reglamentos cuyo fin es evitar el riesgo, el peligro y sobre todo prevenir un accidente. La seguridad conlleva beneficios, dá confianza, integridad, bienestar físico y moral, proporcionando estabilidad emocional. Por tanto, para evitar o prevenir los accidentes es necesario reducir al mínimo de posibilidades las causas que pueden originarlos.

Los riesgos de laboratorio de microbiología más importantes son la manipulación de cultivos puros de microorganismos, así como de materiales contaminados. Los estudios realizados, por el departamento de salud del servicio militar de USA han revelado que las diferentes etapas de las técnicas empleadas en el laboratorio de microbiología involucran una fuente de contaminación que es necesario controlar, por ejemplo la preparación de inóculos y de cultivos, la centrifugación, la esterilización por vía húmeda o por calor seco, la preparación de medios de cultivo el empleo de asas y pipetas de inoculación. La seguridad se logra siguiendo las normas de buenas practicas generales para cada laboratorio.

Con el fin de esterilizar el material contaminado antes de reutilizarlo o desecharlo, es necesario que el laboratorio tenga una autoclave que se emplee exclusivamente para esto. Cuando el material se deseche el recipiente debe ser resistente o impermeable y se cerrará antes de sacarlo del laboratorio.

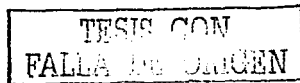
Para la bioseguridad personal se establece que debe utilizar ropa protectora, que no deba sacarla fuera del laboratorio y será esterilizada cuando el caso lo requiera, es necesario que use protectores de ojos y cara cuando el caso lo requiera. Se recomienda que disponga de espacios para guardar sus objetos personales: fuera del área del laboratorio.

Para una mayor seguridad el laboratorio debe disponer de equipo de protección contra incendios y accidentes, así como, duchas y lavaojos, y un local de primeros auxilios perfectamente equipado y de fácil acceso.

La vigilancia de los trabajadores que manipulan microorganismos en el laboratorio tendrá que iniciar con un reconocimiento médico previo a la contratación que consta de: practicarle un examen físico y obtener una muestra de suero para utilizarla de referencia. En este momento se le solicitará una lista de médicos de cabecera, el responsable del laboratorio debe mantener un registro de enfermedades y ausencias laborales por enfermedad; a las mujeres de edades fértiles, informarlas de los riesgos que supone para el feto, trabajar con ciertos agentes microbiológicos (virus de la rubéola y los citomegalovirus). (5.13)

La formación del personal, debe incluir, la enseñanza de métodos seguros para hacer frente a procedimientos peligrosos, como lo son:

-Los riesgos de inhalación, la siembra de placas de agar, pipeteo, esterilización de asas en mecheros, etc.



- Los riesgos de ingestión: Cultivos.
- Los riesgos de inoculación cutánea: Empleo de jeringas y agujas, los arañazos y mordeduras de animales.
- La eliminación de material infeccioso.

Otro de los puntos importantes dentro del programa de seguridad son los planes destinados a situaciones de emergencia, estos habrán de colocarse en un lugar adecuado del laboratorio a fin de que este accesible en todo momento.

Estos planes deben prever:

- a) Roturas y derramamientos.
- b) Inyecciones accidentales, cortes y abrasiones.
- c) Ingestiones accidentales de sustancias potencialmente peligrosas.
- d) Formación de aerosoles potencialmente peligrosos (fuera de las cámaras de seguridad).
- e) Roturas de tubos de centrifugas.
- f) Incendios, inundaciones y desastres naturales.
- g) Actos de vandalismo.
- h) Servicios de emergencia a quien dirigirse.
- i) Equipo de emergencia y su ubicación. (5.8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La creciente demanda de contar con calidad en la industria hace necesario tener que replantear el *Control de Calidad* de una manera más estricta en el ámbito laboral.

La industria farmacéutica no podía ser la excepción, así que se han diseñado controles específicos para materiales, reactivos, en seguridad, instalaciones, equipo e instrumentos que cumplieran con este objetivo. En el laboratorio de Microbiología se tienen que especificar y darle la importancia que tiene el saber y llevar a cabo los procedimientos de control, así como la documentación requerida que soporte todo lo que se lleve a cabo para asegurar que el producto cumpla con las especificaciones requeridas, y de este modo, cumplir con el propósito para el cual fue diseñado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. OBJETIVOS.

Objetivo general:

☐ Asegurar el *Control de Calidad* en el laboratorio de Microbiología en la industria farmacéutica.

Objetivos Particulares:

- ◆ Establecer los controles necesarios (por ejem. en capacitación, instalaciones, equipo e instrumentos) para la obtención de la Calidad en el laboratorio de Microbiología en la industria farmacéutica.
- ◆ Contar con la información mínima requerida (procedimientos, políticas guías, información en general, etc.) para el aprendizaje y ejecución del Control de Calidad en el laboratorio de Microbiología.
- ◆ Contar con la documentación necesaria para testificar el Control de Calidad en todas las operaciones realizadas (evidencia documentada) en el laboratorio de Microbiología.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

V. HIPOTESIS

Si podemos lograr que el personal involucrado en el laboratorio de microbiología comprenda y aplique los lineamientos del *Control de Calidad*, además de contar con la infraestructura mínima necesaria, entonces los productos fabricados cumplirán con la calidad requerida para garantizar la plena satisfacción y confianza del consumidor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI. METODOLOGÍA

En primer lugar, es necesario que existan los documentos requeridos, así como, un compromiso de cambio por parte de todos y cada uno de los trabajadores de la organización, desde el gerente hasta el operario, pasando por todos los jefes, encargados, mandos intermedios, etc., contemplados en el organigrama de la empresa.

Si no hay una verdadera conciencia de cambio, faltará apoyo o respaldo y el resultado puede ser traducido a montones de papeles sin utilidad alguna.

La empresa actual es mucho más que un unidad de producción, es un centro de información. Cualquier toma de decisiones, en cualquier área, requerirá sistemas racionales y avanzados de tratamiento, análisis y transmisión de información.

El proceso estará bien definido, así como el *sistema de medición* que se va a utilizar. De este manera pretendemos evitar las improvisaciones, trabajando hacia la mejora continua de acuerdo con los sistemas establecidos en cada caso (ya sea personal, equipo, instrumentos, instalaciones, etc.) (30).

PERSONAL

Iniciaremos con la evaluación para el personal involucrado en cumplir con la calidad en el laboratorio de microbiología, ya que es el factor humano el indispensable para cumplir con el propósito que perseguimos.

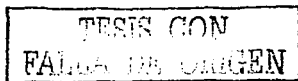
A) Se evaluará periódicamente al personal por medio de muestras preparadas, con el objeto de comprobar la precisión y reproducibilidad de los resultados así como el cumplimiento de las normas de buenas prácticas de laboratorio.

B) Se determinará la periodicidad de los seminarios, donde se discutan los problemas presentados en el laboratorio con el fin de señalar y corregir las fuentes de error, así como un programa de cursos de actualización y capacitación del personal.

C) Se verificará que se cumplan las condiciones mínimas de seguridad, incluyendo prevención y tratamiento de accidentes, además de la eliminación correcta de desechos.

El personal de nuevo ingreso recibirá suficiente información sobre las políticas, reglamentos y objetivos de la empresa así como el entrenamiento necesario para asegurar la confiabilidad de los resultados de los trabajos que se le asignen.

El personal será constantemente evaluado tanto teórica (por medio de cuestionarios) como prácticamente para conocer su desempeño, responsabilidad, precisión y reproducibilidad de los resultados que emitan, a efecto de llevar a cabo promociones, reconocimientos o sanciones.



INSTALACIONES

Para poder lograr un Control de Calidad, la temperatura y humedad relativa en los laboratorios de microbiología deberán cumplir con las siguientes especificaciones y estas a su vez deberán oscilar de 23° a 29°C y de 30 a 50 % respectivamente. Valores fuera de estos rangos deterioran los medios de cultivo y producen errores en las pruebas serológicas (5), por lo que se necesitarán monitorear diariamente.

En todas las áreas involucradas en los análisis se realizarán controles ambientales los cuales estarán debidamente documentados, para verificar que se tengan las condiciones de máxima higiene y seguridad, teniendo especial cuidado en el área estéril, esta área deberá contar con un manual de limpieza y programa de sanitización que incluya un rol de desinfectantes en el que se registrará la fecha, hora y persona que lleva a cabo éstas funciones. Es necesario que cada vez que se use ésta área se lleve un control ambiental por exposición de placa con medio de agar soya tripticaseína (TSA) y/o agar dextrosa y papa (PDA) durante todo el desarrollo del análisis, también quedará asentado en una libreta mencionando el número de lote del medio de cultivo utilizado, fecha de esterilización, tiempo de exposición, fecha y prueba que se realizó.(10)

EQUIPO E INSTRUMENTOS

Dentro de la documentación que se debe ir recopilando de cada uno de los aparatos se encuentra una ficha donde se indique el nombre, marca, modelo, serie, fecha de adquisición, proveedor y/o nombre del fabricante, así como los datos de las compañías que proporcionan los servicios de mantenimiento y reparación. Además es necesario que se elabore un manual de procedimientos que incluya instrucciones de operación, mantenimiento, calibración y verificación, los últimos dos puntos deben cumplir con la ley federal sobre metrología y normalización, si el caso lo amerita. (11,12)

Será necesario contar con una bitácora del mismo, la cual contendrá: nombre del analista, fecha de uso, producto analizado y observaciones.

Autoclave. El autoclave deberá ser sometido a una revisión periódica de calibración y mantenimiento para verificar que la presión y temperatura sean las correctas, así como para determinar los puntos fríos. Algunos requisitos que se deben cumplir para la calibración son : tener los manómetros y termómetros certificados, además de realizar los mapas de distribución de material (patrones de carga) que se emplean durante los procesos de esterilización.

Durante los procesos de esterilización de los medios de cultivo y/o material es necesario que se realice un control que certifique la efectividad. Este control se puede realizar por medio de Bioindicadores (ver parte de bioindicadores) o indicadores químicos que nos permitan determinar si el proceso se realizó adecuadamente. (14,15)

Horno. La temperatura deberá registrarse diariamente con termómetros de registro y uniformidad de esta. Se deberá contar con una bitácora en donde se registre el material a

TRABAJAR CON
FALLA DE ORIGEN

esterilizar la cual estará conformada con los siguientes datos: fecha, analista, tiempo de esterilización, material a esterilizar y resultado de los bioindicadores control.

Además deberán colocarse periódicamente bioindicadores en el centro de la carga o en aquellas áreas en donde se sabe es más difícil que el calor penetre homogéneamente. La distribución de calor en el horno se determina con medidores de temperatura.

Refrigeradores. A este equipo se le deberá llevar un registro diario de temperatura (gráfica control) con el propósito de detectar cambios que existan en el, y en caso necesario mandarlo a reparar. Además limpiarlo periódicamente. (11.17)

Baños María. Se deberá registrar la temperatura antes de su uso con un termómetro calibrado y verificado diariamente, así como lavarlos o limpiarlos por lo menos una vez a la semana (11.17)

Incubadoras. Se revisará periódicamente la distribución de temperatura, temperatura de las incubadoras a diferentes horas durante el día y la calidad microbiológica del medio ambiente de la incubadora. Además deberá tenerse un programa de mantenimiento y limpieza.

También se deberá revisar la humedad, bióxido de carbono y otros gases diferentes al aire (en incubadoras de bióxido de carbono).

Balanzas analíticas. Será necesario limpiarlas con mucho cuidado antes de cada pesada. Se verificará por lo menos una vez por semana su sensibilidad, exactitud y precisión por medio de pesas certificadas. Se limpiarán mensualmente las balanzas y los pesos. Las pesas que son utilizadas para verificar su funcionalidad deben limpiarse con un cepillo o brocha suave, (pelo de camello o una gamuza). Se recomienda mandar llamar al técnico cada que se presente alguna irregularidad en la balanza durante la verificación. (18)

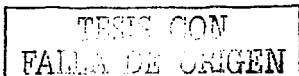
Espectrofotómetro. El área de microbiología únicamente realizará la limpieza externa del instrumento, así como, asegurarse de la limpieza de las celdas cada vez que se efectúe alguna determinación. En lo que respecta a la calibración y mantenimiento, lo realizará la compañía con la que se realizó la adquisición.

Potenciómetro. Deberán seguirse las instrucciones de manejo del aparato como indica el fabricante. Se examinarán los electrodos y si presentan algún defecto cambiarlos.

MATERIAL DE LABORATORIO

El material más usual en microbiología es el de vidrio; por lo que los proveedores deberán ser seleccionados de acuerdo al tipo de vidrio que se requiera, ya sea resistente a las temperaturas de esterilización, al ataque químico, a su calibración, etc. En cuanto a la calibración del material, esta será realizada por el departamento de metrología.

Será necesario llevar un registro de la calibración del material, su composición, fecha de adquisición, proveedor, marca, método de calibración (fuente bibliográfica), nombre y firma del analista.



Al material sucio se le deberá dar una pre-lavada con suficiente agua, a continuación se lavará con detergente y enjuagará varias veces con agua de grifo (con el fin de evitar los residuos de detergentes ya que impiden el crecimiento de los microorganismos) y después con agua desionizada o destilada. Cuando el material de vidrio esté contaminado deberá esterilizarse durante 20 min. a 121° C. La esterilización del material de vidrio limpio tiene lugar en el horno durante 2 hrs. a 160° C (13).

CEPAS CONTROL

Será necesario que el laboratorio cuente con cepas tipo provenientes de ceparios confiables. Esta confiabilidad se basará en las pruebas y controles que se realizarán (por medio de kits de pruebas bioquímicas), estas a su vez podrán servir de referencia.

Se realizarán resiembras periódicas con el propósito de conservarlas viables en los medios de uso rutinario.

Deberá contarse con un registro de la procedencia, sinonimia, así como, usos, morfología colonial y microscópica y el comportamiento serológico y bioquímico de la cepa.

MEDIOS DE CULTIVO

Los cuidados que deberán seguirse para el manejo y preparación de todos los medios de cultivo según recomienda la Panamerican Health Organization (OPS) y la World Health Organization (OMS) (11), son:

- a) A cada frasco se le deberá anotar la fecha de adquisición y el día que se abrió.
- b) Almacenarlos en recipientes herméticamente cerrados a una temperatura inferior o igual a 25° C o en el refrigerador en caso de que lo indique el fabricante, en ambos casos a una humedad aproximada del 40%.
- c) Descartar los medios que se encuentran alterados en sus características físicas (hidratado, decolorado, etc.)
- d) Seguir estrictamente las normas de exactitud en el peso y volumen de los componentes que van ha ser utilizados en los medios de cultivo.
- e) Disolver completamente con agua destilada o desionizada hasta formar una solución homogénea. Cuando el caso lo requiera, calentará el tiempo necesario en un baño de agua o sobre rejilla de asbesto agitando continuamente.
- f) Se verificará el pH final de cada lote de medio. El valor de este parámetro dependerá de la composición del medio, la temperatura a la cual es medido y del tratamiento al cual ha sido sujeto durante la reconstitución, así como de la calidad del agua utilizada durante su preparación. La medida y corrección del pH deberá hacerse a una temperatura alrededor de 45°C en caso de medios sólidos y a temperatura ambiente en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

medios líquidos. Cuando el pH esta fuera de los valores permitidos agregar al medio soluciones de ácido clorhídrico o hidróxido de sodio 1 N ó 0.1 N.

g) El envasado de los medios deberá hacerse en proporciones adecuadas a las necesidades de trabajo y en recipientes de vidrio que son sometidos a un lavado y enjuagado exhaustivo. Cada recipiente deberá ser etiquetado con el nombre del medio, fecha de preparación, número de autoclave donde se esterilizó, ciclo de esterilización, fecha de caducidad (depende de cada laboratorio) y analista.

h) Si no se indica otra cosa, el medio de cultivo generalmente deberá esterilizarse en autoclave a 121° C por 15 min. Después que se ha completado el ciclo de esterilización, los recipientes deberán sacarse del autoclave y enfriarse a una temperatura entre 45 a 50° C, para ser colocados posteriormente en tubo o cajas Petri estériles. Se les deberá realizar la prueba de esterilidad. (ver inciso j)

i) La distribución de los medios de cultivo se realizará en una cabina de flujo laminar, o en mesas bajo condiciones asépticas. La cabina de aire filtrado debe ponerse a funcionar por lo menos 30 min. antes de que se inicie el procedimiento.

En las mesas del cuarto limpio o en la cabina de flujo laminar se tendrá exclusivamente el material necesario para el procedimiento de distribución, el operador antes de iniciar debe lavarse cuidadosamente las manos, vestir un uniforme o bata limpias y estériles. Durante el desarrollo del llenado se deberá tener el máximo cuidado, con el fin de evitar fuentes de contaminación.

j) Una vez puesto el medio en las cajas de Petri o en tubos se dejará solidificar a temperatura ambiente y posteriormente seleccionar el 5% de los recipientes de cada uno de los lotes de medio e incubarlas bajo condiciones normales de uso, o si el laboratorio lo prefiere durante 7 días entre los siguientes intervalos de temperatura: de 20 a 25° C y de 35 a 37° C. El resto del material almacenarlo en el refrigerador de 2-8° C. (3.11.17,19,24).

A todos los medios que se preparen se le realizarán pruebas de control de calidad donde se vea su sensibilidad, promoción de crecimiento para microorganismos específicos y no específicos al medio.

Debido a que el agua es un factor determinante para la calidad de los medios de cultivo será necesario que se le ponga especial atención en cuanto a su calidad microbiológica y fisicoquímica, resultado de las condiciones del proceso al cual fue sometida.

El análisis bacteriológico y fisicoquímico del agua deberá hacerse conforme lo establece la FEUM (17).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIOINDICADORES

El control de calidad aplicado a los bioindicadores consistirá en evaluar la eficacia de la esterilización ya sea por calor húmedo o seco, incubándolos a las temperaturas especificadas para cada microorganismo.

REACTIVOS

Se tendrá que verificar el funcionamiento de los reactivos utilizados en las pruebas bioquímicas, esto se hará empleando cepas control.

SEGURIDAD EN EL LABORATORIO

Los riesgos de laboratorio de microbiología más importantes son la manipulación de cultivos puros de microorganismos, así como de materiales contaminados. Algunas de las normas que deben tomarse en cuenta son: Las puertas de los laboratorios deberán permanecer cerradas cuando se este trabajando; debe evitarse las visitas ajenas al laboratorio. No se permitirá comer, beber, fumar ni aplicar cosméticos en el laboratorio. Se recomienda el lavado frecuente de las manos y el uso de perillas de goma para pipetear.

Muchas veces en el laboratorio se forman aerosoles por prácticas deficientes en el manejo de las cepas (esterilización de asas, pesada de polvos, o trasvasado de líquidos, etc.). Las prácticas de sanitización, el uso de bactericidas o bacteriostáticos, también pueden dar lugar a la formación de aerosoles, que al dispersarse dañan la piel, mucosa, ojos y las vías respiratorias.

El uso prolongado de mecheros, estufas y otros aparatos eléctricos causan elevación de temperatura y enrarecimiento del aire. Por ello se aconseja un aislamiento del laboratorio de microbiología con un sistema de ventilación en las áreas que por su diseño impida la recirculación del aire. El aire que sale deberá circular a través de un filtro de alta eficiencia que será incinerado al concluir su tiempo de vida.

El laboratorio deberá estar limpio y en orden, además será necesario que se cuente con un programa de control de plagas y un suministro de agua de buena calidad desde el punto de vista microbiológico. Las superficies de las mesas deberán ser impermeables al agua y resistentes a la corrosión y al calor, siempre deberán estar desinfectadas, sobretodo cuando acarreen derramamientos de inóculos, cultivos, muestras contaminadas, etc.

Con el fin de esterilizar el material contaminado antes de reutilizarlo o desecharlo, será necesario que el laboratorio tenga una autoclave que se emplee exclusivamente para esto. Cuando el material se deseche el recipiente deberá ser resistente o impermeable y se cerrará antes de sacarlo del laboratorio

Dentro de las obligaciones del responsable del laboratorio estará la de vigilar por la seguridad del personal, siendo indispensable la información al mismo sobre la manera de reconocer y combatir los riesgos presentes en el laboratorio; será esencial la formación continua en el servicio acerca de las medidas de seguridad. La información sobre las

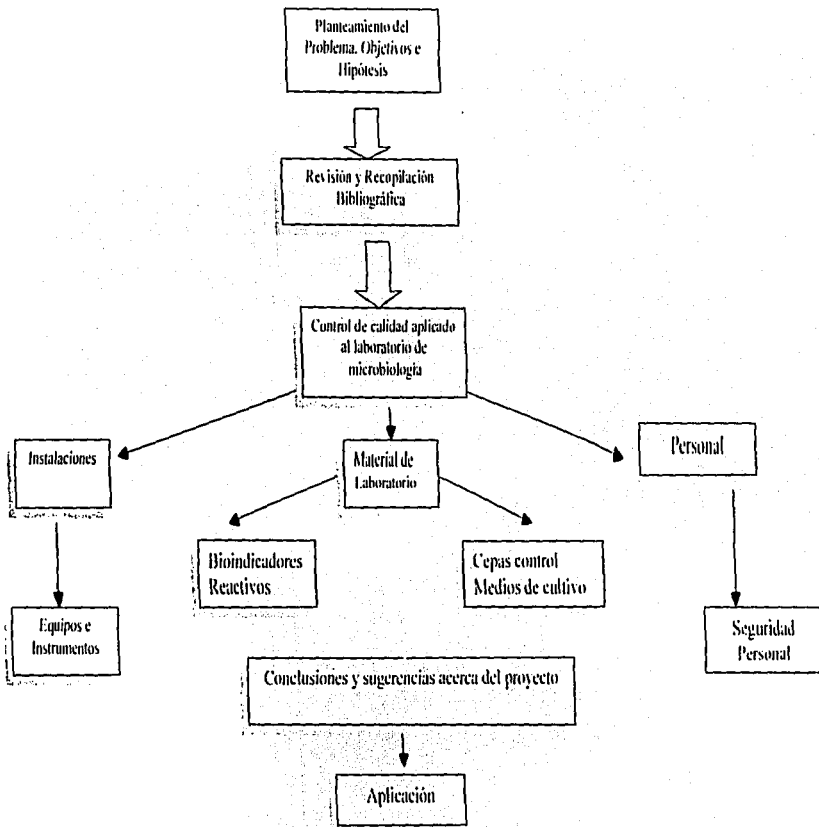
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

medidas de seguridad deben ser siempre parte de la capacitación que reciban los nuevos empleados del laboratorio.

El responsable del laboratorio tendrá que colaborar en la formación del manual de procedimientos de seguridad con el departamento correspondiente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII. DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA



NECESITO AYUDA
FALTA DE CUESTIONARIOS
NECESITO CON

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El control de la calidad de un laboratorio de microbiología en la industria farmacéutica debe estar bien planeado, ya que involucra una serie de factores, que comprenden desde las instalaciones hasta el reporte final de un análisis.

La supervisión de las instalaciones, y de su estructura física como son el tipo de construcción, iluminación, ventilación, así como del medio ambiente de la misma como por ejemplo: la temperatura, humedad, presión, etc.; son causas que alteran significativamente la calidad del trabajo, y por ello se hace importante su control. Otros tantos elementos tienen lugar en este control como son la validación, calibración y chequeo continuo que se le deben realizar a todos los instrumentos, material de vidrio, así como a los medios de cultivo y material biológico utilizado, los cuales conllevan a dar un control total de la calidad de cualquier producto.

Como se vio, es importante tener las instalaciones adecuadas, porque así sabremos que no hay desprendimientos de contaminantes de paredes y techos y que a su vez puedan ser limpiados con facilidad; con el uso de filtros de aire, también se impedirá la entrada de contaminantes, así como asegurar un aire limpio en el laboratorio; la iluminación adecuada es indispensable para que el analista vea lo que esta efectuando y por tanto tenga un resultado satisfactorio. Los factores físicos como la temperatura, humedad, presión, son determinantes para todos los aparatos del laboratorio, así como para el material biológico, medios de cultivo y reactivos, ya que como se mencionó, tener condiciones extremas de estos factores nos dará errores en el calibrado de los aparatos y por otro lado ocasiona que se deterioren o no nos funcionen correctamente los medios de cultivo o reactivos, así como el material biológico dando resultados no confiables o erróneos, por ello es importante el chequeo diario y periódico de estos factores físicos.

A todo el equipo e instrumentación se le debe efectuar una revisión periódica de calibración y limpieza como se ha indicado (de acuerdo a un programa elaborado), para tener resultados confiables. Se debe reportar inmediatamente cualquier falla observada al supervisor o al personal técnico especializado.

Es también importante hacerle pruebas de control de calidad a los medios de cultivo, bioindicadores y cepas control, dado que esta es la materia, un tanto más importante, pues es precisamente, con ésta que nosotros decidimos si un medicamento contiene microorganismos patógenos o contaminantes.

Por otra parte deben seguirse todas las medidas y normas de seguridad que se le indiquen al personal, pues con ello garantiza su bienestar y el de sus compañeros.

También, como se explicó ampliamente, el personal del laboratorio debe tener cualidades, las cuales son determinantes para que todo lo anteriormente expuesto tenga éxito, pues sólo de él dependerá un Control total de la Calidad en el laboratorio de Microbiología y con ello un análisis altamente satisfactorio.

TRAF CON
FALLA DE ORIGEN

IX. CONCLUSIONES

Cuando la calidad se obtenga como consecuencia de que todas las personas que están dentro del proceso se empeñen en obtener *calidad* a la primera, en realizar constantemente el óptimo posible, diremos que no se necesitará el Control de Calidad, pues el fabricar calidad será un proceso natural. En realidad, esta sería una situación ideal, pues aunque todos intenten alcanzar el óptimo, habrá algunos que tal vez no lo consigán, haciendo imprescindible el Control de Calidad

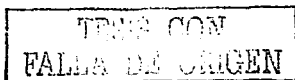
Lo importante en este caso sería el hecho de que el personal de Control de Calidad pasará de cumplir funciones de vigilancia, de fiscalización, de detección, a cumplir una función de supervisión bien entendida, es decir, de ayuda, de asesoramiento, de apoyo a cada uno de los empleados para que pudieran alcanzar la calidad deseada en sus respectivas actividades o puestos de trabajo.

En resumen la función actual del Control de Calidad se orienta totalmente a satisfacer las necesidades y expectativas de los consumidores en base a una adecuación al uso de los productos o servicios.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

X. REFERENCIAS

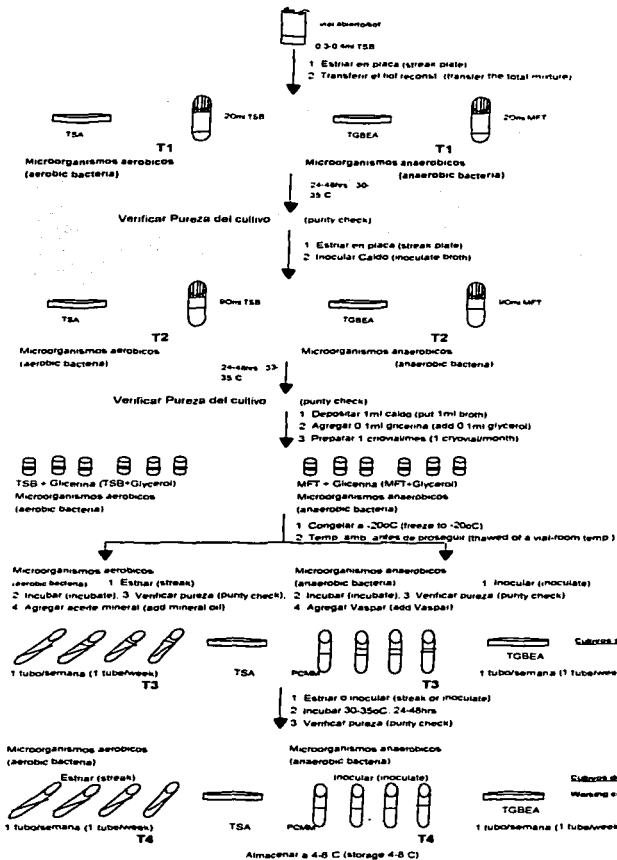
- 1) CIPAM. **Personal que labora en la industria químico-farmacéutica**. México: 1997. Capítulo 1.
- 2) NOM-059-SSA1-1993. **Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos**. México: 1993. p.15-19, 22-23.
- 3) Lennette & Balows. **Manual of clinical microbiology**. 4 th ed. 1985. p 14-23, 138-142.
- 4) **Manual de prácticas de microbiología sanitaria**. En: Departamento de microbiología ENCB del IPN. México: 1977. p. 23-55,95-135.
- 5) Medina B. **Programa de seguridad**. Información Interna Merck-México S.A.
- 6) Raab E.G. Sutherland . **Diseño y construcción de laboratorios**. 1984. p. 20-26.
- 7) CIPAM. **Diseño y construcción de establecimientos de la industria químico farmacéutica**. México: 1999. Capítulo 10.
- 8) Alvarado H. V.; Montero F. I. et. al. Seminario: **Diseño y manejo de áreas estériles**. En: Instituto Mexicano de Capacitación de la Industria Farmacéutica y Químico Farmacéutica. México: 1987. p. 26.
- 9) Avis. K.E. **Consideraciones en el uso de campanas de flujo vertical**. En: Am J. Hosp. Pharm. 41 (1). 1984. p. 81-87.
- 10) Dirección de regulación sanitaria de establecimientos. Norma técnica que establece las guías generales de validación. 1988.
- 11) Organización Mundial de la Salud. **Manual de procedimientos de control de calidad para los laboratorios de microbiología**. Oaxtepec. México: 1980. p. 15-99.
- 12) Skoog .West. **Fundamentos de química analítica**. 4ª ed. Barcelona: Ed.Reverté S.A: 1996. p. 285-287.
- 13) Kenneth. L. B., Williams P.R. **Microbiología**. 1985. p. 309-326.
- 14) Anastasio P. **Indicadores biológicos para la validación del proceso de esterilización por vapor**. 125(2). 1986. p. 52-63.
- 15) De Risio. R. **Diseño de equipo para esterilización por vapor**. Pharm Engr . 7 (6). 1987. p. 43-48.



- 16) Baird, R. **Validación del proceso de esterilización con calor seco en tunel y horno.** Pharm Engr 8(2). 1988. p. 31-33.
- 17) **Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos 7ª. ed.** México: 2000.
- 18) Carl Zeiss . **Curso de metrología.** 1988.
- 19) United States Pharmacopeia XXIV. Mac Publishing. 2000.
- 20) CIPAM. **Guía para el control microbiológico de medicamentos.** México: 1992. Capítulo 2.
- 21) W.B. Hugo. **Principles and practice of disinfection, preservation and sterilisation.** Ed by A.D. Rusell. Blackwell Scientific publications. 1982. p. 58-76.
- 22) Giono C.S., Castro.E.G. et. al. **Memorias. II Seminario: Situación y perspectivas de las colecciones microbianas en México.** Sección de Graduados en Bioquímica clínica. En: Departamento de microbiología ENCB del IPN. 1989.
- 23) Secretaría de Salud. Subsecretaría de regulación y fomento sanitario. Laboratorio nacional de salud pública. **Mantenimiento y preservación de cepas microbianas.** México: 1993.
- 24) Merck. **Manual de microbiología.** E. Merck Darmstadt. R.F. de Alemania: 1988.
- 25) Merck **Manual de medios de cultivo.** E. Merck. Darmstadt.R.F.A. 1990. p. 5,309.
- 26) Comité de elaboración de guías oficiales de validación de la Dirección general de control de Insumos para la Salud. SSA. **Validación de medios de cultivo.** 1990.
- 27) P. Flug I. J. **Indicadores biológicos de esterilidad en la industria farmacéutica.** J Parent Sci & Technol. 40 (5). 1986. p. 242-248.
- 28) S.T. Cowan. K.J. Steel. **Manual para la identificación de bacterias de importancia médica.** México: Ed. CECSA: 1985. p. 152-154.
- 29) Koneman, W. E., Allen, D. S. et. al **Diagnóstico microbiológico.** Buenos Aires: 1992. p. 159-160.
- 30) Pola Maseda Angel. **Gestión de la Calidad.** Mexico. D. F.: Ed. Alfa omega: S. A.: 1999. p. 11-12.

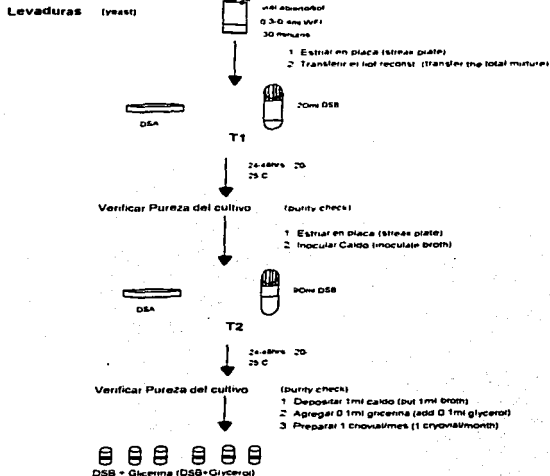
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REHIDRATACIÓN Y MANTENIMIENTO DE CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS (Rehydration and culture maintenance)



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REHIDRATACIÓN Y MANTENIMIENTO DE CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS
(Rehydration and culture maintenance)



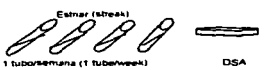
- 1 Congelar a -200C (freeze to -200C)
- 2 Temp. amb. antes de proseguir (thawed at a wal-room temp)

1. Estriar (streak)
2. Incubar (incubate)
3. Verificar pureza (purity check).
4. Agregar aceite mineral (add mineral oil)



Cultura fresca

- T3
1. Estriar o inocular (streak or inoculate)
 2. Incubar 30-350C 24-48hrs
 3. Verificar pureza (purity check)

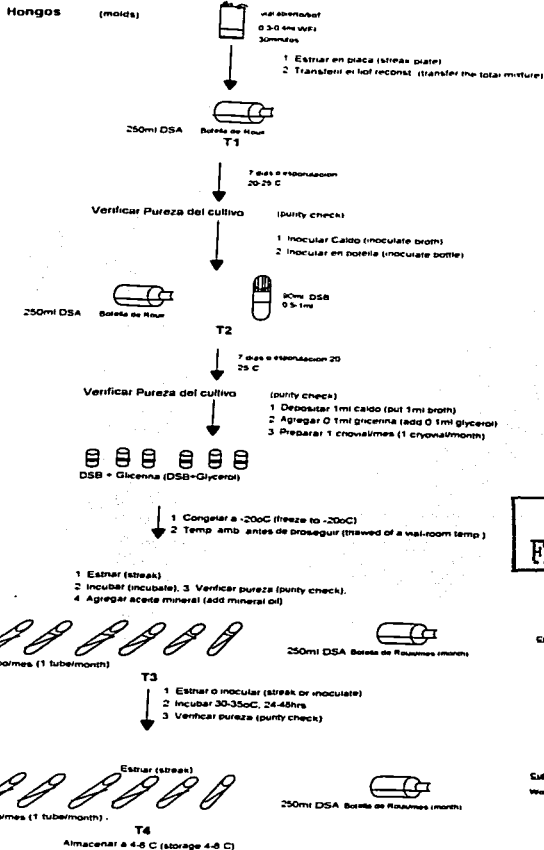


Cultura de reserva
Working culture

Almacenar a 4-6 C (storage 4-6 C)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

REHIDRATACIÓN Y MANTENIMIENTO DE CULTIVOS MICROBIOLÓGICOS
(Rehydration and culture maintenance)



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cultivos de Roux

Cultivos de Roux
Working culture

ANEXO 2

TÉCNICA DE MILES-MISHRA

Material:

- 1.-Cualquier cepa tipo de bacterias a probar por ejemplo Salmonella (H2S +), Staphylococcus aureus, Escherichia coli (que son microorganismos de importancia en el campo farmacéutico)
- 2.- Tubos de ensaye para dilución 13 x 100 con solución salina estéril.
- 3.- Pipetas estériles (0.1, 1.0, 5.0 y 10 ml no terminales).

PROCEDIMIENTO

- 1.- A partir de un cultivo puro hacer en solución salina estéril una suspensión de microorganismos, que contenga aprox. 10^6 bacterias por ml (50-80%T). Con esta suspensión se preparan diluciones decimales de 10^1 a 10^7
- 2.- Cada caja Petri con el medio a ensayar se marcará por su parte inferior en 2 secciones, y cada una de ellas será subdividida en 3, lo que facilita sembrar dos microorganismos en una sola placa.
- 3.- Con una pipeta estéril de 0.1 ml, en cada sección se deposita 0.02 ml (50 gotas/ml) de cada una de las 3 últimas diluciones del microorganismo que se desea probar. Paralelamente correr la prueba en agar soya tripticaseína para verificar el número de microorganismos y viabilidad.
- 4.- Después de que se seque el inoculó incubar a 37°C durante 24 a 48 hrs. posteriormente se observa el crecimiento, la morfología colonial y las características selectivas y diferenciales del medio, si el caso lo requiere.

Se ha observado con este método que a las 18 hrs de incubación es un buen tiempo para comenzar a ver las características de morfología colonial y microscópica. Es conveniente que en la practica cada laboratorio determinara que tipo de diluciones serán las mas adecuadas para evaluar el medio de cultivo.

Esta prueba se debe realizar en el momento de abrirse el frasco, con un microorganismo que pueda crecer y otro que sea inhibido en el medio de cultivo. El porcentaje de recuperación debe de estar entre un 50-75%.(26)

ANEXO 3

Para tener constancia del control de calidad y con el propósito de certificar la buena calidad de los análisis microbiológicos o de detectar las fuentes de error, es necesario que se tenga por escrito una historia resumida de cada uno de los medios de cultivo. Se sugiere el siguiente formato.

Fecha de preparación: _____

Nombre del medio: _____

Marca: _____

Lote: _____

Número de codificación: _____

s de la preparación

Cantidad pesada: _____

Volumen de agua: _____

Otros ingredientes: _____

Proceso de esterilización: _____

A) Calor húmedo: _____

Tiempo: _____

Temperatura: _____

Presión: _____

B) Filtración: _____

Tamaño de poro: _____

Indicador biológico: _____

Marca: _____

Concentración: _____

Lote: _____

Aspecto: _____

pH antes de esterilizarse: _____

pH final: _____

Prueba de esterilidad: _____

Indicador biológico: _____

Temperatura de almacenamiento: _____

Promoción de crecimiento: _____

Microorganismo: _____

Inóculo: _____

Comentarios: _____

Preparador: _____

Responsable: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 4

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

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS

FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ, Director General de Insumos para la Salud, por acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo señalado por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 13 Apartado A fracción I, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII, 41, 43, 47 y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 9o., 10, 11, 15, 100, 102, 109, 111 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 20 fracción II del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

CONSIDERANDO

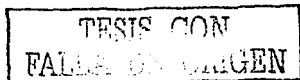
Que con fecha 14 de diciembre de 1994, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 24 de noviembre de 1995, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes noventa días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el **Diario Oficial de la Federación**, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente:

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-1993, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS.



PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma Oficial Mexicana participaron las siguientes Instituciones y Organismos:

SECRETARIA DE SALUD

Dirección General de Insumos para la Salud.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A. C.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA (CANIFARMA)

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS, MEXICO, A. C.

COMISION INSTITUCIONAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION (CIPAM)

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A. C.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Química

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización de un establecimiento
6. Personal
7. Documentación legal y técnica
8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica
9. Control de la fabricación
10. Equipo de fabricación
11. Destrucción y disposición final de residuos
12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 13. Bibliografía
- 14. Observancia de la norma
- 15. Anexos
- I. Clasificación de áreas
- 16. Vigencia

Introducción

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde al Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud, establecer los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garantice la calidad de los mismos.

La Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la presente Norma Oficial Mexicana.

1. Objetivo y campo de aplicación

Esta Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Es de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso humano.

2. Referencias

Para la correcta aplicación de la presente Norma, se sugiere consultar la siguiente norma oficial mexicana:

NOM-028-STPS-1994 Servicios Generales

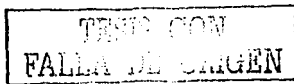
3. Definiciones

3.1 Acabado sanitario. Terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

3.2 Acondicionamiento. Son las operaciones por las que un producto a granel tiene que pasar para llegar a ser un producto terminado.

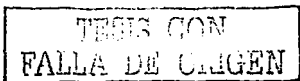
3.3 Agua residual de la industria farmacéutica. Agua descargada resultante de las actividades relacionadas con la fabricación de medicamentos.

3.4 Área. Cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.



- 3.5 Área aséptica.** Zona comprendida dentro de una área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndola dentro de límites preestablecidos.
- 3.6 Área crítica aséptica.** Zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.
- 3.7 Área limpia.** Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.
- 3.8 Aseguramiento de calidad.** Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.
- 3.9 Biocarga.** Concentración de UFC presentes en un elemento determinado.
- 3.10 Bioterio.** Área especializada en el mantenimiento, control y/o reproducción de diversas especies de animales destinadas para la realización de pruebas de laboratorio.
- 3.11 Buenas prácticas de fabricación.** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.
- 3.12 Calidad.** Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.
- 3.13 Calificación.** Evaluación de las características de los elementos del proceso.
- 3.14 Calibración.** Conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.
- 3.15 Concentración.** Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.
- 3.16 Contaminación.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.
- 3.17 Contaminación cruzada.** Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.
- 3.18 Retención temporal.** Los productos, materias primas o materiales de acondicionamiento se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente.
- 3.19 Documento maestro.** Documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.
- 3.20 Envase primario.** Es aquel que contiene un fármaco o preparado farmacéutico y que está en contacto directo con él.
- 3.21 Envase secundario.** Envase dentro del cual se coloca el envase primario.

- 3.22 Especificación.** Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.
- 3.23 Etiqueta.** Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.
- 3.24 Expediente legal.** Conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.
- 3.25 Expediente maestro.** Conjunto de documentos que proporcionan la información necesaria para la fabricación de un medicamento.
- 3.26 Fabricación.** Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.
- 3.27 Fármaco.** Sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
- 3.28 Inactivación.** Acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.
- 3.29 Lote.** Cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.
- 3.30 Materia prima.** Sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos.
- 3.31 Medicamento.** Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.
- 3.32 Número de lote.** Combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.
- 3.33 Orden de producción.** Copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento.
- 3.34 Orden de acondicionamiento.** Copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.
- 3.35 Partículas viables.** Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.
- 3.36 Principio activo.** Ver fármaco.



3.37 Procedimiento normalizado de operación. Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

3.38 Producto. Es el resultado de un proceso específico.

3.39 Producto a granel. Producto que ha cubierto todas las etapas del proceso de producción y que será sometido a etapas posteriores de acondicionamiento antes de convertirse en producto terminado.

3.40 Producto intermedio. Material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción antes de convertirse en producto a granel.

3.41 Producto terminado. Medicamento en su presentación final.

3.42 Pureza. Grado en el cual las materias primas, los productos intermedios, a granel, están exentos de materiales extraños.

3.43 Rastreadibilidad. Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

3.44 Rendimiento final. Cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.

3.45 Rendimiento teórico. Cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso.

3.46 Sistemas críticos. Son aquellos que tienen impacto directo en los procesos y/o productos.

3.47 Surtido. Entrega de materias primas, producto intermedio, producto a granel y/o materiales.

3.48 Retiro de producto farmacéutico. Acción de recoger un producto del mercado.

3.49 Validación. Es 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.

4. Símbolos y abreviaturas

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

BPF buenas prácticas de fabricación.

DGIS Dirección General de Insumos para la Salud.

FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

LNSP Laboratorio Nacional de Salud Pública.

NOM Norma Oficial Mexicana.

LGS Ley General de Salud.

OMS Organización Mundial de la Salud.

PNO Procedimiento Normalizado de Operación.

SEMARNAP Secretaría de Medio Ambiente, Recursos Naturales y Pesca.

SSA Secretaría de Salud.

UFC Unidades Formadoras de Colonias.

5. Organización de un establecimiento

5.1 El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.

5.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que el encargado de producción y el del área de calidad no reporten el uno al otro.

5.3 El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica o reportar directamente a esta posición o al puesto más alto del establecimiento.

5.4 Debe existir un número suficiente de auxiliares de responsable y supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo.

5.5 Los encargados de las áreas de producción y calidad, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesionales.

5.6 El encargado del área de producción se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

5.6.1 Que los productos se fabriquen dentro de especificaciones, de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación, procedimientos normalizados de operación y documentos autorizados.

5.6.2 Que las áreas, equipos y sistemas críticos cumplan con lo indicado en la presente Norma

5.6.3 Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.

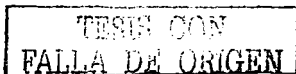
5.7 El encargado del área de calidad se encargará de realizar las siguientes funciones, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud:

5.7.1 Las aprobaciones y rechazos de todos los componentes utilizados en la fabricación de los productos terminados.

5.7.2 Que todos los análisis se realicen conforme a las buenas prácticas de laboratorio.

5.7.3 Que se cumplan con todos los PNO's relacionados a la función de calidad.

5.7.4 Que se lleven a cabo estudios de validación de los procesos de fabricación y de los sistemas involucrados.



5.7.5 La asignación de fechas de reanálisis a las materias primas y fechas de caducidad a los productos y reactivos.

5.7.6. Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve.

5.7.7 Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias, si procede.

5.7.8 La evaluación de proveedores.

6. Personal

6.1 Las obligaciones y responsabilidades del personal deben establecerse por escrito

6.2 Debe existir un programa documentado para la capacitación y entrenamiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a PNO's. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, frecuencia y constancia de realización

6.3 El personal debe portar ropa limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

6.3.1 Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito.

6.3.2 Se debe contar con un PNO de lavado de indumentaria.

6.3.3. En caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un PNO para su disposición final.

6.4 El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico.

6.5 Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

6.6 Debe evitarse la entrada a las áreas de fabricación al personal que padezca infecciones, enfermedad contagiosa o lesiones abiertas.

6.7 Si el personal tiene que salir de la planta, debe cambiarse la ropa de trabajo para volversela a poner al momento de reingresar al área de fabricación correspondiente.

6.8 El personal debe cumplir con los PNO's para cada área de fabricación.

6.9 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de producción.

7. Documentación legal y técnica

7.1 Aspectos generales.

7.1.1 Todos los documentos deben ser escritos en español, impresos en un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

documento.

La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión.

7.1.2 Los documentos deben ser emitidos a través de un método de reproducción que evite cualquier posibilidad de error durante la transcripción.

7.1.3 La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

7.1.4 Todos los documentos maestros deben incluir: título, tipo de documento, paginación, fecha de emisión, nombre, firma y posición dentro de la empresa de las personas que elaboraron, revisaron y autorizaron el documento.

7.1.5 Los originales de los documentos maestros que presenten modificaciones, se retendrán durante 5 años, después de su cancelación o sustitución.

7.1.6 Debe existir un sistema que permita la revisión, distribución y cualquier modificación o cancelación de un documento maestro. Dicho sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

7.1.7 Los documentos destinados al registro de datos durante el proceso deben ser diseñados con suficiente espacio para los datos que habrán de registrarse.

7.1.8 La conservación de los registros de producción, acondicionamiento, control y distribución de los lotes elaborados, debe ser de un año después de la fecha de caducidad del producto.

7.2 El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos legales:

7.2.1 Licencia sanitaria o aviso de funcionamiento expedido por la SSA, según el caso.

7.2.2 Constancia de aviso del responsable sanitario.

7.2.3 Registro en el padrón ante la SECOFI.

7.2.4 Organigrama del establecimiento, indicando los puestos clave y las personas que los ocupan.

7.2.5 Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.

7.2.6 Relación de medicamentos registrados.

7.2.7 Expediente legal de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos como mínimo:

7.2.7.1 Original del oficio de otorgamiento de registro emitido por la SSA.

7.2.7.2 Original de oficios de aprobación o rechazo a modificaciones que haya tenido el producto, emitidos por la SSA.

7.2.7.3 Proyectos de marbete para envases primarios, secundarios y etiquetas, autorizados por el departamento técnico de la SSA, para todas las presentaciones expresadas en el oficio de registro.

7.2.7.4 Cualquier otro oficio emitido por la SSA, con relación al producto.

7.2.8 Libro de control de estupefacientes y psicotrópicos, en su caso.

7.3 El establecimiento debe contar, como mínimo, con los siguientes documentos técnicos:

7.3.1 Planos actualizados del establecimiento, entre los cuales se deben incluir los de los sistemas críticos.

7.3.2 Relación del equipo de producción.

7.3.3 Relación de equipos e instrumentos analíticos.

7.3.4 El expediente maestro de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos:

7.3.4.1 Información sometida para la obtención del registro.

7.3.4.2 Información sometida para la solicitud de modificaciones a las condiciones originales del registro del producto.

7.3.4.3 Fórmula cualitativa-cuantitativa.

7.3.5 Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir:

7.3.5.1 Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

7.3.5.2 Relación completa de los componentes que intervienen en la elaboración del medicamento, aparezcan o no en el producto terminado, incluyendo clave, nombre y cantidad.

7.3.5.3 Instrucciones completas para la elaboración del producto, detallando equipo principal, parámetros críticos y precauciones a seguir.

7.3.5.4 Indicación de los rendimientos máximos y mínimos, tanto en etapas intermedias, como al final del proceso.

7.3.6 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, y de acuerdo con el equipo de acondicionamiento, la cual debe contener la siguiente información:

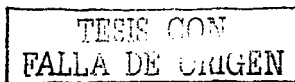
7.3.6.1 Nombre del producto, forma farmacéutica y concentración.

7.3.6.2 Relación completa de los materiales para el acondicionamiento, incluyendo clave, nombre y cantidad.

7.3.6.3 Instrucciones detalladas para el proceso de acondicionamiento.

7.3.7 Especificaciones del producto.

7.3.8 Método analítico para el producto.



7.3.9 Especificaciones de materias primas, o referencia de las mismas utilizadas en el establecimiento.

7.3.10 Descripción de la presentación o presentaciones del producto y el tipo de envase primario y secundario.

7.3.11 Especificaciones para material de acondicionamiento.

7.3.12 PNO para limpieza y operación de los equipos utilizados en la fabricación de los productos.

7.3.13 PNO's para la limpieza de las áreas de fabricación.

7.3.14 PNO's para las operaciones relacionadas con los sistemas críticos del establecimiento.

7.4. Se debe contar con el expediente de cada lote elaborado, el cual debe contener como mínimo con:

7.4.1 Orden de producción de cada lote elaborado, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue fabricado e inspeccionado de acuerdo con los procedimientos y las instrucciones descritas en el expediente maestro.

7.4.2 Orden de acondicionamiento, mediante la cual pueda comprobarse que el producto fue revisado, identificado y acondicionado de acuerdo con lo establecido en los procedimientos e instrucciones del expediente maestro.

7.4.3 Reportes analíticos del producto en sus distintas etapas.

7.5 Se debe contar con los registros de los resultados analíticos de materias primas, material de acondicionamiento y producto terminado, así como la documentación que avale los resultados del laboratorio de control conforme a los requerimientos de las buenas prácticas de laboratorio.

7.6 Se debe contar con los registros de distribución que contengan, como mínimo, la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

7.6.1 Nombre del producto.

7.6.2 Presentación.

7.6.3 Número de lote.

7.6.4 Identificación del cliente o receptor.

7.6.5 Cantidad enviada.

7.6.6 Fecha de envío y recibo.

7.7 Deben existir registros de quejas, que contengan toda la información relacionada con:

7.7.1 El motivo.

7.7.2 La revisión de las muestras y datos de la misma.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.7.3 Los resultados de las investigaciones realizadas para cada una.

7.7.4 La determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas, así como el seguimiento respectivo, sobre la implementación de las mismas.

7.7.5 La determinación de la responsabilidad

7.8 Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información como mínimo para cada una:

7.8.1 Nombre del producto y presentación.

7.8.2 Cantidad devuelta.

7.8.3 Nombre y localización de quien devuelve.

7.8.4 Causa y dictamen técnico de la devolución.

7.8.5 Destino del producto y autorizaciones correspondientes.

8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria química farmacéutica.

8.1 El establecimiento debe estar localizado, diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su construcción y distribución deben asegurar la protección de los productos contra contaminación.

8.1.1 Debe colocarse en la entrada de la empresa, en la fachada, un rotulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, y otro que indique el nombre y número de autorización del responsable, el número de la cedula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

8.1.2 Debe permitir la seguridad y acceso controlado del personal a las áreas de producción, almacenes y control de calidad.

8.1.3 Debe existir un área de recepción y distribución que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.

8.1.4 Las actividades de conservación deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación al producto.

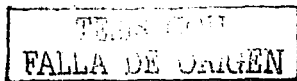
8.1.5 Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser usadas como vías de acceso para el personal.

8.1.6 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.

8.2 Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de productos y tipo de operaciones al que se destine cada una.

8.2.1 Se debe contar con áreas que posean el tamaño, diseño y construcción para efectuar los procesos de fabricación correspondientes, así como permitir un flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, y garantice su seguridad y eficiencia.

- 8.3** Las superficies interiores de las áreas de producción deben contar con acabados sanitarios.
- 8.4** Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.
- 8.4.1** Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad.
- 8.4.2** Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.
- 8.4.3** Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.
- 8.5** Las áreas de producción, acondicionamiento, y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales, hemoderivados, biológicos virales, biológicos microbianos y otros considerados como de alto riesgo por la autoridad sanitaria, deben ser completamente independientes.
- 8.6** Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben encontrarse aisladas de las áreas de fabricación.
- 8.7** Los almacenes deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de materia prima, materiales y productos.
- 8.8** Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al operador ni al producto, directa o indirectamente.
- 8.9** Las presiones diferenciales de aire de las áreas de producción deben estar balanceadas de tal forma que eviten cualquier tipo de contaminación.
- 8.10** Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.
- 8.11** Los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.
- 8.12** Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de polvos colectados.
- 8.13** El diseño de los sistemas de extracción debe ser tal que evite una potencial contaminación cruzada.
- 8.14** Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "para servicios generales".
- 8.15** Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que evite contaminación.
- 8.16** Cuando se requiera tener un canal, éste debe ser de fácil limpieza y sanitización.



8.17 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, materiales y productos.

8.18 El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen, existir separación física entre las áreas de análisis, instrumentos de medición, área de reactivos y pruebas microbiológicas.

8.19 Se debe contar con un área específica para las muestras de retención de los productos fabricados.

8.20 Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores.

Los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de producción o almacenamiento y deben estar provistos de:

8.20.1 Ventilación.

8.20.2 Agua fría y caliente.

8.20.3 Lavabos.

8.20.4 Mingitorios e inodoros.

8.21 En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.

8.22 Se debe contar con un área específica para el taller de mantenimiento separada de las otras áreas de fabricación.

8.23 Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.

9. Control de la fabricación.

9.1. Generalidades.

9.1.1 El manejo de materia prima, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

9.1.1.1 Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria vigente.

9.1.2 Productos intermedios y productos a granel adquiridos como tales, deben ser manejados como si fueran materias primas.

9.1.3 En el manejo de materias primas y productos secos deben tomarse precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

9.1.4 Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción.

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

9.1.5 Las etiquetas de identificación de los envases, equipos o áreas, deben ser claras, inequívocas y de un formato aprobado.

9.1.6 El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.

9.1.7 Los PNO's deben estar accesibles al personal involucrado.

9.1.8 El muestreo para el control del proceso debe llevarse a cabo en base a PNO's.

9.1.9 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por control de calidad para su distribución.

9.1.10 Se debe contar con registros de humedad y temperatura, los cuales demuestren que las condiciones son adecuadas para el almacenamiento de las materias primas, material de acondicionamiento y productos.

9.1.11 En caso de que se requiera un mantenimiento correctivo del equipo durante la producción deben establecerse PNO's para evitar la contaminación del producto.

9.2. Control de adquisición y recepción de materias primas y material de acondicionamiento.

9.2.1 Adquisición.

9.2.1.1 Las materias primas y material de acondicionamiento deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de control de calidad interno.

9.2.1.2 Debe realizarse en base a las especificaciones internas.

9.2.2 Recepción.

9.2.2.1 Al recibir cualquier envío, se debe verificar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura.

9.2.2.2 Al recibir cada lote de materia prima o material de acondicionamiento se debe asignar un número de lote interno.

9.2.2.3 Los recipientes se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite su limpieza, inspección y manejo.

9.3. Control del almacenamiento de materias primas, material de acondicionamiento y producto.

9.3.1 Debe realizarse con base en lo establecido en PNO's que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.

9.3.2 Debe realizarse utilizando equipo que esté de acuerdo con sus características.

9.3.3 Se debe contar con PNO's para la limpieza y mantenimiento de los almacenes.

9.3.4 Se debe contar con un PNO basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.3.5 Las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse sobre tarimas.

9.3.6 Las materias primas y los materiales de acondicionamiento deben muestrearse de acuerdo con el PNO correspondiente, analizarse y dictaminarse antes de su uso. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

9.3.7 Las materias primas y los materiales de acondicionamiento, cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal, para su reanálisis y/o disposición final.

9.3.8 Las materias primas, material de acondicionamiento o productos rechazados deben ser identificados como tales y trasladados a una área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según dictamen, lo que debe quedar registrado.

9.3.9 Se debe contar con un programa para el control y erradicación de fauna nociva.

9.4. Preparación y surtido de materias primas y material de acondicionamiento

9.4.1 Deben existir PNO's que especifiquen como mínimo:

9.4.1.1 Que el manejo se realice sólo por personal autorizado.

9.4.1.2 Que asegure que son medidos, pesados y/o contados con exactitud. Estas operaciones deben ser verificadas y registradas por una segunda persona.

9.4.1.3 Medidas para evitar la contaminación cruzada.

9.4.1.4 El tipo de indumentaria que debe llevar el personal en función de las características de la materia prima y del área.

9.4.1.5 Que el surtido sea verificado y ambas operaciones registradas.

9.4.1.6 Que cada envase de materias primas o paquetes de material de acondicionamiento esté identificado con: nombre, cantidad, lote (interno), y nombre y lote del producto en que será utilizado.

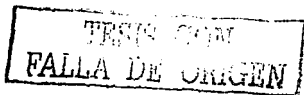
9.4.1.7 Que se cancele la identificación y se controle la disposición posterior de los envases vacíos.

9.4.2 Las materias primas y materiales de acondicionamiento preparados para la producción y/o acondicionamiento deben mantenerse en una área destinada para ello, separados por lote de producto.

9.4.3 Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas. En caso de existir discrepancias fuera de los límites establecidos, se debe emitir un reporte.

9.5. Control de producción.

9.5.1. Consideraciones generales.



- 9.5.1.1** Cada lote de producto se debe controlar mediante la orden de producción verificada por personal autorizado.
- 9.5.1.2** Cuando se requieran efectuar ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de las materias primas, deben calcularse y verificarse por personal autorizado y quedar documentados en la orden de producción.
- 9.5.1.3** La recepción de los materiales la debe realizar personal autorizado, quien después de verificar firmará en la orden.
- 9.5.1.4** La orden de producción correspondiente debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.
- 9.5.1.5** El área de trabajo debe estar libre de materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar
- 9.5.1.6** Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados, de acuerdo con el PNO correspondiente.
- 9.5.1.7** El encargado del proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad, de acuerdo con la orden de producción y/o al PNO correspondiente.
- 9.5.1.8** Las operaciones deben realizarse de acuerdo con la orden de producción y registrarse en la misma en el momento de llevarse a cabo.
- 9.5.1.9** La orden de producción debe indicar las operaciones que deben ser supervisadas.
- 9.5.1.10** La orden de producción debe precisar los parámetros y controles del proceso que sean requeridos.
- 9.5.1.11** Los resultados de las pruebas y/o análisis realizados durante el proceso, deben registrarse en la orden de producción o anexarse.
- 9.5.1.12** Los encargados de producción y del área de calidad deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de producción y definir las acciones conducentes.
- 9.5.1.13** El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.
- 9.5.1.14** Deben existir PNO's que garanticen la separación e identificación de los productos.
- 9.5.1.15** Deben realizarse controles durante el proceso que garanticen que el producto permanece dentro de especificaciones.
- 9.5.1.16** Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).
- 9.5.2.** Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

9.5.2.1 Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

9.5.2.2 La disposición de los polvos colectados debe realizarse en base a PNO's y conforme a lo que establezcan las disposiciones aplicables. La limpieza de los colectores debe llevarse a cabo de acuerdo con el PNO correspondiente.

9.5.2.3 Debe contarse con un control que evite contaminación cruzada en las mangas y filtros de los secadores de lecho fluidizado. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y/o filtros exclusivos por producto.

9.5.2.4 Se debe contar con un registro del uso e inspección de tamices, dosificadores, punzones y matrices para detectar el momento en que no cumplen con las especificaciones.

9.5.2.5 Las cápsulas de gelatina dura vacías, deben ser consideradas y tratadas como una materia prima.

9.5.2.6 Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

9.5.2.6.1 El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, encaquetados y con sistemas de agitación.

9.5.2.6.2 Los tanques, recipientes, líneas de conducción y bombas deben ser diseñados, construidos e instalados de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente.

9.5.2.6.3 Se debe contar con tomas identificadas de agua purificada.

9.5.2.6.4 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido eliminado.

9.5.2.6.5 Las líneas de conducción por las que se transfieren materias primas o productos, deben ser de un material inerte que no contamine y estar identificadas.

9.5.2.6.6 Se debe garantizar la homogeneidad del producto durante las distintas fases del proceso.

9.5.2.6.7 Cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento.

9.5.2.6.8 Se deben mantener registros de las temperaturas de proceso en las etapas críticas del mismo.

9.5.2.6.9 Se deben llevar gráficas de control de peso o volumen durante el proceso de llenado y anexarlas a la orden de producción.

9.5.3. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

9.5.3.1 La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas limpias a las que el personal, el producto y/o los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos que establezca el PNO correspondiente a fin de evitar contaminación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9.5.3.2 Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponda a su clasificación (ver anexo 1), recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción

9.5.3.3 Las diversas operaciones de preparación de materiales y productos, llenado y esterilización, deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia.

9.5.3.4 Para productos que se procesen por técnica de llenado aseptico debe cumplirse con los parámetros que se establezcan en un protocolo de prueba de simulación de proceso.

9.5.3.5 Los procesos de esterilización deben estar validados

9.5.3.6 En las áreas limpias debe estar presente el mínimo de personas necesarias; esto es especialmente importante durante los procesos asepticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.

9.5.3.7 El personal empleado en estas áreas (incluyendo el de limpieza y el de mantenimiento) debe recibir capacitación en: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asepticas, reglas de higiene y otros temas específicos para productos estériles.

9.5.3.8 El material y diseño de la ropa debe ser confortable y generar el mínimo de partículas. La utilizada en el área aseptica debe ser previamente esterilizada.

9.5.3.9 El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (flujo, velocidad, diferenciales de presión, cantidad de partículas, humedad, temperatura, biocarga y ruido)

9.5.3.10 Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias.

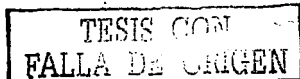
9.5.3.11 El equipo, los sistemas de aire, agua y esterilización, deben ser objeto de mantenimiento y calificación de manera periódica y documentada.

9.5.3.12 Deben tomarse en cuenta los resultados del control ambiental durante las operaciones asepticas, para dictaminar un lote, como complemento al resultado analítico final.

9.5.3.13 Deben existir PNO's que establezcan tiempo límite entre:

- la esterilización y la utilización de los materiales.
- la preparación y esterilización/llenado del producto.
- la recolección de agua grado inyectable y su uso.
- el inicio y término del llenado.
- tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas.

9.5.3.14 Después del llenado, los productos parenterales deben inspeccionarse para la detección de partículas y otros defectos de acuerdo con un PNO.



9.5.3.15 Los operarios que realicen la inspección para el control de partículas de productos estériles deben someterse a controles periódicos de agudeza visual.

9.5.3.16 Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos parenterales de acuerdo con un PNO.

9.6. Control del acondicionamiento.

9.6.1. Consideraciones generales.

9.6.1.1 Cada lote de producto se debe controlar mediante una orden de acondicionamiento, verificada por personal autorizado.

9.6.1.2 Deben existir áreas específicas para el acondicionamiento para evitar confusiones y mezclas de los materiales y/o productos.

9.6.1.3 Antes de iniciar el acondicionamiento, se debe verificar que el equipo y las áreas estén limpios, libres de materiales ajenos e identificados conforme a PNO's.

9.6.1.4 El personal que intervenga en el acondicionamiento, debe usar la indumentaria indicada en el PNO respectivo.

9.6.1.5 Las operaciones de acondicionamiento se deben realizar de acuerdo con la orden respectiva y registrarse conforme se vayan llevando a cabo.

9.6.1.6 En la orden de acondicionamiento se deben indicar las operaciones que deben supervisarse.

9.6.1.7 Los controles que se lleven a cabo se deben indicar en la orden de acondicionamiento.

9.6.1.8 Los resultados de las pruebas realizadas durante el acondicionamiento se deben registrar y anexar en la orden respectiva.

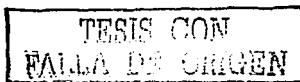
9.6.1.9 Los encargados de acondicionamiento y del área de calidad deberán revisar, documentar y evaluar cualquier desviación a la orden de acondicionamiento y definir las acciones conducentes.

9.6.1.10 Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe documentar el balance de los materiales y del producto. Las devoluciones, destrucciones y/o entrega de productos que procedan se deben realizar de acuerdo con PNO's.

9.6.1.11 La devolución de material impreso debe documentarse. Esta información complementa el expediente del producto.

9.6.1.12 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites; en caso de excederlos se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma en la orden de producción.

9.6.1.13 Debe revisarse la orden de producción, de acondicionamiento, los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación inherente. Comprobando que cumple con las especificaciones de proceso establecidas; sólo el área de calidad puede dictaminar (liberar o rechazar).



9.6.2. Control de la rotulación.

9.6.2.1 Deben existir áreas específicas para la rotulación de los materiales, que permitan evitar confusiones y mezclas.

9.6.2.2 La rotulación de los materiales debe ser revisada y verificada por personal autorizado, quien debe registrarlo.

9.6.2.3 Deben existir PNO's que garanticen la seguridad en el manejo de los materiales a rotular, de los rotulados, de los materiales para impresión y de los obsoletos

9.6.2.4 Debe existir una área específica para el almacenamiento de materiales rotulados, si procede.

9.7. Maquilas

9.7.1 Las responsabilidades entre el maquilador y el contratante deben estar claramente establecidas en un contrato que debe contener, además de los aspectos comerciales, las especificaciones de proceso, producto y rendimiento.

9.7.2 El contratante debe notificar por escrito a la SSA las partes del proceso a realizar por el maquilador.

9.7.3 En el contrato de maquila el contratante asume la responsabilidad de la calidad del producto.

9.7.4 El maquilador debe proporcionar al contratante la documentación original referente a la fabricación del producto maquilado.

9.7.5 El contratante debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto

9.7.6 El contratante debe asegurar que los productos o materiales enviados por el maquilador se ajusten a las especificaciones.

9.8. Control de la distribución.

9.8.1 Deben establecerse PNO's para el control de la distribución de los productos.

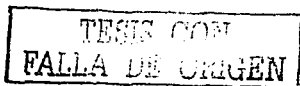
9.8.2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPs).

9.8.3 Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

9.8.4 Los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

9.8.5 Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retro del mercado en caso necesario.

9.8.6 Devoluciones y quejas.



9.8.6.1 Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

9.8.6.1.1 Que deben ponerse en retención temporal y ser evaluados por control de calidad para determinar si deben liberarse, reprocesarse o destruirse.

9.8.6.1.2 Registros de recepción, evaluación y destino.

9.8.6.2 Debe existir un PNO para el manejo de quejas que considere como mínimo:

9.8.6.2.1 La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

9.8.6.2.2 La necesidad de identificar la causa de la queja.

9.8.6.2.3 Definición de las actividades a realizar respecto al problema.

9.8.6.2.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo.

9.8.6.2.5 La forma de notificar al cliente, en su caso.

9.8.6.2.6 Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas.

9.9. Control de recuperación o reproceso de materiales.

9.9.1 Debe elaborarse un PNO para la recuperación y/o reproceso de productos.

9.9.2 La recuperación y/o el reproceso deben llevarse a cabo con la revisión y autorización previa del área de calidad.

9.9.3 Debe elaborarse una orden de producción y/o acondicionamiento específica para el lote a recuperar y/o reprocesar, la cual debe ser autorizada por el responsable sanitario.

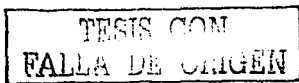
9.9.4 La liberación de un lote reprocesado debe contar con la autorización del responsable sanitario.

9.10. Control de la contaminación.

9.10.1 Las áreas utilizadas para la producción y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre sí de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase de la fabricación.

9.10.2 Se debe contar con sistemas de inyección y extracción de aire filtrado en las áreas de producción y acondicionamiento, que eviten contaminación cruzada; la contaminación por el ambiente externo y la contaminación ambiental.

9.10.3 El acceso a las áreas de producción y acondicionamiento debe ser restringido y definido por PNO's que indiquen la indumentaria requerida y su uso para cada área.



9.10.4 Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con PNO's específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

9.10.5 Se deben realizar evaluaciones periódicas para verificar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

9.11. Validación

9.11.1 Los procesos de producción deben ser validados en base a protocolos que tomen en cuenta los aspectos de:

9.11.2 Personal, áreas, materias primas, equipo y sistemas generales. El grado y alcance del trabajo de validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

9.11.3 Los métodos analíticos deben ser validados, de acuerdo con lo establecido en el apartado 9.12 "control del laboratorio analítico".

9.11.4 Los sistemas críticos y equipos de producción y acondicionamiento deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación

9.11.5 La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible.

9.11.6 Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso, método o sistema.

9.11.7 Los procesos deben ser objeto de revalidación en base a políticas que establezca la empresa, para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

9.12. Control del laboratorio analítico.

9.12.1 Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de cada lote de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

9.12.2 Se debe contar con PNO's para el muestreo de materia prima, producto a granel, material de acondicionamiento y producto terminado.

9.12.3 Se debe contar con métodos de análisis validados para producto a granel, producto terminado y materia prima en caso de no aparecer en cualquier farmacopea internacional ni en la FEUM.

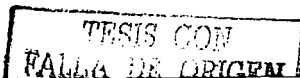
9.12.4 Se debe contar con métodos de prueba para el material de acondicionamiento.

9.12.5 Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

9.12.6 Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con lo requerido por la NOM-073-SSA1-1993.

9.12.7 Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto, así como de cada uno de los materiales involucrados en la fabricación de éste.

El tiempo de retención debe ser de cuando menos 1 año después de su fecha de caducidad.



9.12.8 Deben existir PNO's para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico que contemplen los registros correspondientes

9.12.9 Los reactivos deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

9.12.10 La etiqueta de los reactivos debe indicar como mínimo nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparo, referencia de su registro, concentración, factor de valoración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción cuando se compran preparados.

9.12.11 Las sustancias de referencia primarias y secundarias deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar el origen, identidad, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

9.12.12 Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

9.12.12.1 Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo

10. Equipo de fabricación

10.1 Se debe contar con el equipo que posea el diseño y tamaño correspondientes a los procesos de fabricación, y estar localizado de manera tal que facilite su operación, limpieza y mantenimiento

10.2 El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

10.2.1 El equipo debe estar construido de tal manera que las superficies en contacto con los componentes de la fórmula, los materiales del proceso o los productos, no sean reactivas, aditivas o absorbivas como para alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto

10.2.2 Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí.

10.2.3 Los accesorios como tanques y tolvas deben contar con cubiertas.

10.2.4 Los engranajes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del operario

10.3 Limpieza y mantenimiento del equipo.

10.3.1 El equipo y los utensilios deben limpiarse, mantenerse y sanitizarse de acuerdo con un programa establecido para prevenir el mal funcionamiento o contaminación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10.3.2 Se debe retirar toda la documentación y etiquetas, adheridas al equipo que identifique al lote del proceso anterior.

10.3.3 Deben existir PNO's de limpieza y mantenimiento escritos y aplicarse para la limpieza y mantenimiento del equipo y utensilios usados durante la producción, envasado o manejo del producto.

10.3.4 El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

10.3.5 Se debe verificar la limpieza del equipo antes de ser utilizado.

10.3.6 El equipo debe estar calificado para el producto que se va a fabricar.

10.4 Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

10.4.1 No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.

10.4.2 Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

10.4.3 Permita su limpieza y la de las áreas adyacentes, y no interfiera con otras operaciones del proceso.

10.4.4 Esté físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.

10.5 Equipo automático, mecánico y electrónico.

10.5.1 Deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse.

10.5.2 Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuadas por personal no autorizado.

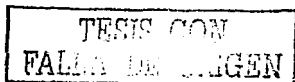
10.5.3 Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por estos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

10.6 Filtros.

10.6.1 Los filtros empleados en la producción o el envasado de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.

10.6.2 Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.

10.6.3 Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.



10.5.4 Debe efectuarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de este proceso. Estas operaciones deben verificarse y documentarse.

11. Destrucción y disposición final de residuos

11.1 Se debe contar con un sistema documentado que garantice el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica para la disposición final de residuos.

11.2 Se debe dar aviso a las autoridades competentes para llevar a cabo la disposición final de los mismos.

12. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

ISO-8402: 1986 "Quality-vocabulary".

ISO 9000: 1987 "Quality management and quality assurance standards-guidelines for selection and use".

ISO 9001: 1987 "Quality systems-model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing".

ISO 9002: 1987 "Quality systems-model for quality assurance in production and installation".

ISO 9003: 1987 "Quality systems-model for quality assurance in final inspection and test".

ISO 9004: 1987 "Quality management and quality systems elements-guidelines".

ISO 10011-1:1990 "Guidelines for auditing quality system- part 1: auditing".

ISO 10011-2: 1991 "Guidelines for auditing quality system-part 2: qualification criteria for quality systems auditors".

ISO 10011-3:1991 "Guidelines for auditing quality system-part 3: management of audit programmes".

Asimismo, es parcialmente equivalente a las normas mexicanas señaladas en Bibliografía.

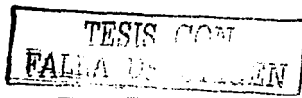
13. Bibliografía

13.1 ANSI/ASQC 01-1988. Generic guidelines for auditing of quality systems.

13.2 CFR 1996 (Code of Federal Regulations), Title 21: Part 58. Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. Washington, D.C., Office of Federal Register.

13.3 Evaluación y validación de sistemas críticos en áreas asépticas, Asociación Farmacéutica Politécnica, A.C. (1992).

13.4 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 6a. Ed. México (1994).



- 13.5 Suplemento 1 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, sexta edición, México (1995).
- 13.6 Glosario de términos especializados para la evaluación de medicamentos. Versión preliminar (octubre 1990) (OMS).
- 13.7 Guías de prácticas adecuadas de fabricación para cuartos limpios. Monografía técnica No. 1 México (1992).
- 13.8 Guías generales de validación SSA (1989).
- 13.9 Ley General de Salud (1997)
- 13.10 Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (1996).
- 13.11 NMX-CC-1-1990 Sistemas de Calidad Vocabulario.
- 13.12 NMX-CC-2-1990 Sistemas de Calidad-Gestión de Calidad. Guía para la Selección, el Uso de Normas de Aseguramiento de Calidad.
- 13.13 NMX-Z-13 Guía para la Redacción, Estructuración y Presentación de las normas oficiales mexicanas.
- 13.14 NTE-CRP-001/88 Criterios para la determinación de residuos peligrosos y listado de los mismos.
- 13.15 Reglamento de Insumos para la Salud (1998).
- 13.16 Supporting and Supplementary Guidelines (OMS) 1992.

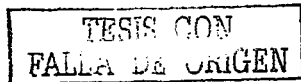
14. Observancia de la norma

Esta norma oficial mexicana es de observancia obligatoria en los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

Corresponde a la SSA, a través de la DGIS, la vigilancia del cumplimiento de las disposiciones de la presente norma, cuyo personal realizará los trabajos de verificación necesarios.

I. CLASIFICACION DE AREAS

	CLASE 100
PARTICULAS	AREA CRITICA ASEPTICA 3530 / m ³
	(BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)
NO	CLASE 10,000
VIABLES	AREA CRITICA ASEPTICA 353,000 / m ³



	(FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)
partículas de 0.5 micras y mayores	CLASE 100,000
	(AREA LIMPIA) $3,530,000 / m^3$
	CLASE 100
PARTICULAS	AREA CRITICA ASEPTICA $< 3 / m^3$
	(BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)
VIABLES	CLASE 10,000
	AREA ASEPTICA
	(FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL) $< 20 / m^3$
	CLASE 100,000
	(AREA LIMPIA) $< 100 / m^3$
TEMPERATURA	18 - 23° C
HUMEDAD RELATIVA	30 - 60 % *
CAMBIOS DE	NO MENOS DE 20
AIRE / HORA	
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	27 m/min \pm 20 % **
	NO MENOS DE 0.05 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE AREAS ASEPTICAS
PRESION	
DIFERENCIAL	NO MENOS DE 0.12 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE AREA ASEPTICA Y NO ASEPTICA

* O MENOR CUANDO LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO EN PROCESO LO REQUIERA

** O MAYOR CUANDO LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO, PROCESO O AREA, LO REQUIERA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN