



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

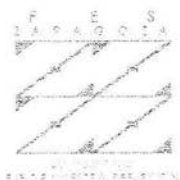
CALIFICACIÓN DEL ÁREA ASÉPTICA PARA EL ENVASADO
DE CEFALOSPORINAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A N :

GLORIA MOLINA ANGEL
ADILIA DE JESÚS MORALES SÁNCHEZ

ASESOR: Q. MA. TERESA MENDOZA MATA



MÉXICO, D.F. ENERO DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

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

MOLINA ANGEL GLORIA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Calificación del área aséptica para el envasado de cefalosporinas.**

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

PRESIDENTE	Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL	Q.F.B. MA. TERESA MENDOZA MATA
SECRETARIO	Q.F.B. MA. GALIA MARTÍNEZ FLORES
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA CECILIA JUÁREZ
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA HUERTA FLORES

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 30 de Octubre de 2003.

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

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

MORALES SÁNCHEZ ADILIA DE JESÚS

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Calificación del área aséptica para el envasado de cefalosporinas.**

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

PRESIDENTE	Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL	Q.F.B. MA. TERESA MENDOZA MATA
SECRETARIO	Q.F.B. MA. GALIA MARTÍNEZ FLORES
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA CECILIA JUÁREZ
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA HUERTA FLORES

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a 30 de Octubre de 2003.

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

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Q. María Teresa Mendoza Mata, por su invaluable ayuda para llegar al fin de este camino.

A la QFB. Juana Irma Castillo Salazar por permitirnos realizar este trabajo.

Al QFB. Eduardo Zarzoza Barrera por su enorme colaboración.

Agradecemos especialmente a QFB. Leticia Cecilia Juárez, QFB. Domitila Burgos Jara, QFB. Leticia Huerta Flores y QFB. Galia Martínez Flores por la revisión de este trabajo y sus comentarios tan valiosos.

DEDICATORIAS

A la memoria de mi madre:

Celia Angel García (q.e.p.d) y que vive infinitamente en mis recuerdos y en mi corazón

A mi padre:

Ladislao Molina García

A mis hermanos:

Enrique, Rodrigo, Gustavo, Artemio
Sara y Javier

A todos ellos por darme todas las oportunidades
y ayudarme a ser.

Gilberto, Omar y Gilberto Angel.
Gracias por estar en mi vida.

A M.C. por los 5 días de Julio.

A mis amigas, por estar.

Gloria Molina Angel

SEÑOR:

Agradezco la gran oportunidad de permitirme cumplir con una gran ilusión así como a la madurez obtenida en el camino que me hizo comprender el sentido y la importancia de la vida.

A mi Mamá Trinidad Sánchez Alcántara

Por su ejemplo, confianza, apoyo incondicional y su gran amor.

A mi Papá Felipe Morales Alvarado

Por su enseñanza y fortaleza para saltar los obstáculos y conseguir las metas.

A mis Hermanos y Hermanas:

Aarón, Arturo, Diana, Male, Daniel, Tere y Carol

Por su ayuda, presencia y buenos deseos en los momentos difíciles.

A Lalo:

Por su amor, invaluable ayuda, paciencia y estímulo para terminar con este ciclo de mi vida profesional.

A mis amigas y amigos

Miriam, Gloria, Mónica, Irma, Paty,
Raúl y Javier por su compañía y ánimo para concluir este trabajo.

Adilia de Jesús Morales Sánchez

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO	Página
Abreviaturas.....	1
I. Introducción.....	2
II. Marco teórico.....	3
2.1 Calidad.....	3
2.2 Aseguramiento de la Calidad.....	4
2.3 Calificación.....	4
2.4 Validación.....	6
2.5 Formas farmacéuticas inyectables.....	8
2.6 Área o cuarto limpio.....	9
2.7 Condiciones ambientales de los cuartos limpios.....	11
2.8 Servicios de alimentación del área aséptica.....	13
2.9 Otros requerimientos.....	13
2.10 Requisitos de operación.....	13
2.11 Monitoreo ambiental en cuartos limpios.....	15
2.12 Control ambiental.....	16
2.13 Clasificación de áreas y requisitos ambientales según NOM-059-SSA1993.....	16
2.14 Cefalosporinas.....	17
III. Planteamiento del problema.....	21
IV. Objetivo.....	22
V. Hipótesis.....	23
VI. Método.....	24
VII. Protocolo de calificación de área aséptica.....	29
VIII. Resultados.....	33
8.1 Revisión de calibración de equipo.....	33
8.2 Revisión de las instalaciones.....	33
8.3 Verificación de los sistemas críticos.....	36
8.4 Determinación de la velocidad del aire.....	40
8.5 Cuantificación de las partículas no viables.....	44

8.6 Dirección de flujo del aire.....	47
8.7 Determinación de la presión diferencial.....	47
8.8 Monitoreo de temperatura y humedad relativa.....	49
8.9 Conteo de partículas viables.....	50
IX. Análisis de resultados.....	54
X. Conclusión.....	55
X. Referencias Bibliográficas.....	56

TABLA DE ABREVIATURAS

ADS	Agar Dextrosa sabouraud
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
cm	Centimetro
FDA	Federal Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
FULL	Factor de límite superior
°C	Grados centígrados
g	Gramos
HEPA	High Efficiency Pure Air
L	Litros
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
m	Metro
m ³	Metro cúbico
m/min	Metros por minuto
mL	Mililitros
NOM	Norma Oficial Mexicana
PBP	Proteína Bacteriostática de la Penicilina
SSA	Secretaría de Salud
σ	Desviación estándar
TSA	Agar soya tripticaseína
UCL	Límite superior de confianza
USP	United States Pharmacopeia
X	Media aritmética

I. INTRODUCCIÓN

Los últimos años, se han caracterizado por una creciente demanda de productos farmacéuticos de elevada calidad que además puedan obtenerse a costos más bajos, tanto para el fabricante como para el consumidor.

Las necesidades de obtener productos de calidad en la industria farmacéutica requieren de controles específicos, por lo que es indispensable llevar a cabo una planeación en los sistemas de los procesos de manufactura, controles, adiestramiento del personal, mantenimiento, etc., con el objetivo principal de reducir costos por rectificaciones o rechazos. La validación de los procesos en la manufactura de medicamentos conlleva al mejoramiento y aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos.

Este trabajo se realizó en una planta de producción de antibióticos en la que se propone la implementación de un sistema de calidad, mediante la calificación del área aséptica para el envasado de las CEFALOSPORINAS, en el cual obtuvimos evidencias sobre las condiciones de instalación de la planta, condiciones que cumplen con los requerimientos marcados por la legislación vigente, y que dan la pauta para corregir y continuar con el aseguramiento de la calidad de los productos fabricados en el área. Los parámetros que se determinaron deben de ser corregidos de inmediato y son: presión diferencial y validación del sistema de limpieza.

El trabajo realizado solo contribuye en una pequeña parte al mejoramiento de la calidad, en el proceso de envasado de las CEFALOSPORINAS, por lo que es indispensable, realizar como siguiente etapa la calificación de operación del área aséptica de la planta.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Calidad

Es un conjunto de cualidades que caracterizan a un producto. En el caso de un producto farmacéutico, estas cualidades están determinadas entre otras por la Secretaría de Salud. En la actualidad los procesos de fabricación, instalaciones y requisitos cada vez son más exigentes y hablar de calidad es una necesidad si se quiere ser competitivo en este mercado. Además, con un adecuado control de calidad se pueden obtener reducciones de desperdicios, evitar reprocesos innecesarios, inspección, costos y tiempos. En una organización todos deben de ser responsables de la calidad por lo que, para sustentarla debe existir evidencia escrita, esta evidencia debe de ser observada en todas las actividades implicadas en la manufactura de un producto.

Existen muchas definiciones de calidad una de ellas es la siguiente:

La calidad es proporcionar un producto o servicio a los consumidores que satisfaga plenamente sus expectativas y necesidades a un precio que refleje el valor real que el producto o servicio les provea.¹

El concepto de calidad ha evolucionado a medida que empezaron a utilizarse técnicas de producción en serie, incremento en el tamaño de las empresas, etc., con lo cual hubo la necesidad de implementar control total de la calidad.

El control total de la calidad surgió en Japón gracias a la asesoría de especialistas americanos en estadística, este concepto incorporó nuevos enfoques, y lo hicieron una herramienta cuantitativa y una filosofía administrativa.

En el concepto de calidad total se define a la calidad como la completa satisfacción del cliente y está determinada por las características propias del producto.²

La calidad de un producto esta comúnmente definida por especificaciones técnicas que están esencialmente basadas en compendios de agencias regulatorias.³

Las normas o especificaciones de calidad, se toman como indicadores de las características que deben de cumplir los productos para que satisfagan al cliente: puesto que los gustos y necesidades cambian continuamente, las normas de calidad deben revisarse periódicamente.¹

La calidad se debe incorporar en cada una de las etapas del proceso.

El autocontrol, la prevención del error y el hábito de la mejora deben existir en todo el personal, estas mejoras generalmente se logran mediante el trabajo en equipo.¹

2.2 Aseguramiento de la Calidad

Según la NOM-059-SSA1-1993 “Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico farmacéutica dedicados a la Fabricación de Medicamentos”⁴, el Aseguramiento de la Calidad se define como el 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.

El propósito final de cualquier programa de aseguramiento de calidad, es garantizar la plena satisfacción del cliente con los productos o servicios proporcionados por el proveedor. Para emprender un programa de aseguramiento de calidad, debe observarse evidencia real de que la calidad está presente no sólo en el producto terminado sino en todas las actividades implicadas en la elaboración del producto.⁵

Mediante un control sistemático de todas las funciones, es posible tener la seguridad de que cada actividad involucrada en el proceso de manufactura, se está desarrollando como debe de ser.

La evidencia real, confirma que todas las actividades de cada una de las funciones de diseño, compras, producción, acondicionamiento e instalaciones se ha llevado a cabo con los métodos de trabajo establecidos. Estos métodos se consignan en documentos a los cuales se les conoce como “Procedimientos Normalizados de Operación” (PNO’s).

Los procedimientos detallan el propósito y el alcance de una actividad; identificarán también cómo, cuándo, dónde y bajo la responsabilidad de quién se llevará a cabo cada actividad.

2.3 Calificación

La calificación es el estudio que se realiza para demostrar que una instalación o un equipo cumple con las especificaciones de diseño y por lo tanto de funcionamiento satisfactorio, sin que esta evaluación sea necesariamente cuantitativa, es decir, se determina que el objeto cumpla o posea los atributos que deba contener, así como funcionar adecuadamente, conforme a su diseño original (por ejemplo, que el personal posea los atributos conforme a su capacitación previa).

2.3.1 Calificación de Sistemas Críticos

Un sistema de apoyo es cualquier sistema en general que la planta necesita para operar diariamente, esto incluye sistemas de aire, redes eléctricas, abastecimiento de agua y otros.

Los propósitos de validación conciernen los sistemas de apoyo crítico. Estos son sistemas que deben de operar en un nivel de orden para mantener los niveles de calidad del producto final. Es evidente, por ejemplo, que una inadecuada filtración de aire, da por resultado un producto contaminado en un llenado aséptico.⁷

La calificación de los soportes de apoyo críticos tiene tres fases:

- 1) Diseño.
- 2) Instalación.
- 3) Operación.

Diseño.

En la primera fase se deben recolectar los datos técnicos de los componentes del sistema, los cuales deben ser revisados. (Ejemplo: compresores, válvulas, filtros, etc.)

Instalación.

La segunda fase involucra la seguridad de que el sistema instalado en cuanto a su desarrollo, su diseño corresponde al preestablecido.

Operación.

Finalmente el sistema debe de ser monitoreado en intervalos de tiempo para asegurar que continúa funcionando propiamente.

2.3.1.1 Operadores

La operación es el componente más importante en un proceso de validación, esto es, la calificación del operador por entrenamiento y experiencia es esencial.

Un operador calificado está entrenado en todos los aspectos del proceso, sea técnico, de supervisión, de productividad, de BPF, Etc.

2.3.1.2 Equipo

La calificación del equipo inicia con el diseño o selección del proceso seguido por la instalación y verificación de que el equipo funciona como se desea.

La calificación de equipo también requiere el desarrollo de procedimientos escritos que describen la operación del equipo, el desarrollo de programas de mantenimiento preventivo, procedimientos de validación de limpieza y entrenamiento de personal que es usuario de ese equipo.

2.3.1.3 Instalaciones

El proceso de verificación para instalaciones construidas se encuentra en todos los requerimientos establecidos, desde que se inicia la construcción hasta que termina la instalación y calificación del equipo y de los sistemas críticos.

La fase de verificación debe ser documentada y las especificaciones de diseño y sus Planos pueden ser modificadas.

La última fase de calificación de una instalación consiste en el establecimiento de un mantenimiento apropiado en el proceso limpieza, sanitización, así como procedimientos de monitoreo del medio ambiente.⁷

2.4 Validación

En marzo de 1983, la FDA emite un documento en el cual define al proceso de validación como sigue:

“Es un programa documentado el cual da un alto grado de seguridad de que el proceso específico será consistente para producir el producto deseado que ha sido predeterminado en las especificaciones y atributos de calidad”.⁶

La prueba de validación se obtiene a través de la colección y evaluación de datos, preferentemente, desde la fase del inicio del desarrollo del proceso hasta la fase de producción. La validación necesariamente incluye la calificación del proceso (la calificación de materiales, equipo, sistemas, construcciones, personal) pero requiere también el control total del proceso para todas las etapas o lotes.⁶

El proceso de validación asegura la calidad de un producto fabricado. La validación y las BPF son herramientas esenciales que en conjunto aseguran la calidad de un producto o servicio.

La 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 atributos de calidad establecidos.

El proceso de validación es el estudio científico del proceso para:

- 1) Que el proceso esté bajo control.
- 2) Determinar las variables del proceso.
- 3) Determinar los límites aceptables de las variables.
- 4) Mejorar los controles del proceso.

Fundamentalmente la validación de un proceso nos lleva al mejoramiento constante de la calidad.⁷

Las formas para el proceso de validación son:

- 1) Validación prospectiva.
- 2) Revisión retrospectiva.
- 3) Concurrente
- 4) Revalidación

La validación esencialmente involucra una determinación de las variables críticas del rango aceptable, seguido por el control continuo de estas variables.

2.4.1 Componentes de la Validación

La validación de un proceso requiere de la calificación de cada uno de los elementos importantes en el proceso. La importancia relativa de un elemento puede variar de proceso a proceso.

Elementos comúnmente considerados en la validación:

1. Procedimientos analíticos.
2. Calibración de instrumentos.
3. Sistemas de apoyo críticos.
4. Personal.
5. Materiales de empaque primario.
6. Materias primas.
8. Equipo.
9. Instalaciones.
10. Etapas de fabricación.
11. Diseño del producto.

La calificación de cada uno de los componentes de un proceso da por resultado un proceso validado.

2.5 Formas Farmacéuticas Inyectables

La ciencia y tecnología parenteral es cada día más excitante. El crecimiento de la biotecnología ha producido muchos fármacos que deben de ser administradas por la vía parenteral.

2.5.1. Definición

Se define como forma farmacéutica inyectable a los preparados estériles libres de partículas viables y no viables, los cuales se presentan en estado sólido, líquido, solución, suspensión. Están constituidos por fármacos que se acompañan de un vehículo que puede ser acuoso o aceitoso, manteniendo las condiciones estériles.⁸

Los inyectables se clasifican de acuerdo a su sitio de administración en: intradérmica, subcutánea, intramuscular e intravenosa

Los preparados para administración parenteral son formas farmacéuticas estériles que de acuerdo a su formulación y aplicación, se clasifican en preparados para inyectar y para difundir. El grupo de preparados inyectables engloba soluciones acuosas y oleosas con un volumen menor que 100 mL, así como polvos para inyectables de principios activos que no son estables química o físicamente en forma de solución, por lo que se disuelven en el momento de la administración.

La administración inmediata de principios activos mediante la inyección conlleva naturalmente riesgos, siendo iguales para todas las regiones orgánicas. En orden decreciente, el paciente corre peligro por alteraciones o contaminaciones del producto en: LCR, AR, TE, TIS, como son:

- 1) Microorganismos en las inyecciones que se difunden en: el líquido cefalorraquídeo, las articulaciones y los tejidos.
- 2) Pirógenos en las inyecciones que se difunden en: el torrente sanguíneo, el líquido cefalorraquídeo, los tejidos y las articulaciones.
- 3) Partículas suspendidas en las inyecciones que se difunden en: el torrente sanguíneo, el líquido cefalorraquídeo, las articulaciones y los tejidos.
- 4) Isotonicidad (presión osmótica desigual) en las inyecciones que se difunden en: el líquido cefalorraquídeo, los tejidos, el torrente sanguíneo y en las articulaciones.

Polvos para inyectables. Los polvos para inyectables pueden constar únicamente del principio activo o estar mezclados con una sustancia auxiliar. Esta sustancia puede servir para ajustar la isotonía en la disolución.

2.5.2 Ventajas del uso de Parenterales con respecto a otras Formas Farmacéuticas:

- 1) Respuesta fisiológica inmediata en el caso de padecimientos agudos como ataques cardíacos, asmáticos, shocks, etc.
- 2) Es una alternativa para el caso de fármacos que no son efectivos por vía oral o que son inactivados por jugos gástricos.
- 3) Se administran a pacientes inconscientes.

2.5.3. Desventajas

En general las personas conscientes adultas y niños les causa temor al saberse pinchados por una aguja.

2.5.4 Requisitos para la fabricación de Inyectables:

Los inyectables por sus riesgos anteriormente mencionados son las formas farmacéuticas que mayor regulación sanitaria requieren.

Uno de los requisitos esenciales para su fabricación es contar con un cuarto limpio en las instalaciones.

2.6 Área o cuarto Limpio.

Un cuarto limpio se define como una zona delimitada por paredes, techo, piso y accesos, en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (viable y no-viable) presente, así como de las condiciones de temperatura, humedad relativa, y sobre presión, requeridas para los procesos que en él, se lleven a cabo.⁹

De acuerdo a la NOM-059-SSA1-1993, una área limpia se define como el 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 ambiente⁴.

En forma restringida, el bloque se define como el conjunto de zonas de una planta farmacéutica destinado a la preparación y envasado de medicamentos que deben suministrarse al paciente en forma estéril y no pueden ser esterilizados en sus envases primarios.

El cuarto limpio es donde se efectúa el envasado y cerrado de los medicamentos a procesar, o bien, operaciones tales como el mezclado de liofilización u otras. Las zonas de lavado y esterilización de los envases primarios se conectan con las adyacentes cuando es necesario mediante pasos de personal y/o materiales, materias primas, productos en proceso y producto terminado.⁹

Los requerimientos de los cuartos limpios pueden ser de dos tipos:

- 1) Construcción.
- 2) De operación.

2.6.1 Construcción de cuartos limpios

La construcción de los cuartos limpios involucra el diseño la distribución, la localización, y conservación de los mismos, la cual debe ser de acuerdo a las operaciones que en el se efectúan asegurando la protección de los productos contra la contaminación, permitiendo el flujo de materiales y personal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y garantice su seguridad y eficacia.

2.6.1.1 Dimensiones

Las dimensiones deberán ser tales que permitan en forma desahogada el desempeño de los trabajos que deben llevarse a cabo en ellos y al efecto, se tomaran en cuenta las dimensiones de los equipos que en el operan, los espacios necesarios para la acumulación temporal de materiales, el libre tránsito del personal que trabaje en la zona y cualquier otro factor relevante.

2.6.1.2 Localización

Esta será tal, que permita en forma racional el flujo de materiales (envase primario, materias primas, etc.) y el flujo del personal.

El flujo de materiales y personal será siempre en un solo sentido evitando flujos encontrados. Los cuartos limpios que se utilicen para preparación de polvos estériles y derivados de la penicilina, deberán estar separados y de preferencia alejados de los que se emplean para el proceso de soluciones y suspensiones orales.

2.6.1.3 Pisos, Paredes y Techos

Deberán contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes. Las uniones entre pared-pisos, pared-techo y pared-pared, deberán estar terminadas con curvas “media caña” para facilitar su limpieza, a fin de que se genere un mínimo de material particulado.

Los techos falsos deben ser perfectamente sellados para evitar en forma total la entrada de contaminantes.

2.6.1.4 Puertas y Ventanas

Deben estar emparejados con las paredes para reducir al mínimo repisiones donde se puedan acumular contaminantes. El espesor de vidrios de las puertas y ventanas debe de ser tal que garantice su resistencia; las puertas deben ajustar con sus marcos. Las ventanas no deben abrirse y deben de ser construidas de materiales que sean fácilmente lavables, lisas, sin fisuras y que soporten las diferentes soluciones de sanitización.

2.6.1.5 Difusores y Rejillas

Los difusores de entrada de aire y las rejillas de retorno deberán estar a paño con techos y paredes.

2.6.1.6 Tuberías y Ductos

Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios deben ser instalados de manera que no corran a través de las partes expuestas de las paredes del interior del cuarto limpio, logrando que sólo aparezcan las salidas correspondientes a cada servicio.

2.7 Condiciones Ambientales de los Cuartos Limpios

Los controles ambientales para los cuartos limpios tienen la finalidad de garantizar que las operaciones efectuadas en los mismos, proporcionen la seguridad de obtener productos que cumplan con las especificaciones establecidas por las BPF.

2.7.1 Temperatura

En general la temperatura será de confort (20-22°C) para los operadores, sin embargo esta podrá variar de acuerdo con los requerimientos del producto en proceso⁹.

2.7.2 Humedad Relativa

Esta será del 40-50 % y también podrá variar de acuerdo a los productos en proceso.

2.7.3 Sistema de Aire

Los sistemas de aire es una de las partes críticas de un cuarto limpio.

Dentro del cuarto limpio se tienen las siguientes áreas clasificadas como:

- a) Críticas. Son aquellas en las que están expuestos el producto, los contenedores y el material de empaque primario.
- b) Generales o adyacentes al área crítica. Son las áreas dentro del cuarto limpio anexas al o las áreas críticas.

Para las zonas tipo a se requiere aire clase 100 y flujo laminar.

Para las zonas tipo b se requiere aire clase 1,000 a 10,000.

2.7.4 Flujo laminar

Es un flujo unidireccional que puede ser producido cuando el aire es introducido uniformemente a bajas velocidades dentro de un espacio delimitado por cuatro lados y a través de una abertura igual para el cruce seccional del área en el espacio confinado.¹⁰

El flujo laminar puede ser vertical u horizontal.

El mejor tipo de flujo para obtener un cuarto limpio es el flujo vertical.

Es necesario que el flujo laminar sea filtrado. Los filtros HEPA (High Efficiency Pure Air) deben proveer una eficiencia mínima del 99,99 % en partículas de 0,3 micras.

Los filtros HEPA producen una distribución de aire cuando hay una propia presión diferencial aplicada a través de ella.

2.7.5 Iluminación

La iluminación deberá ser tal que los operarios puedan trabajar con comodidad. En los lugares que así lo requieran se podrá utilizar iluminación de mayor intensidad a la general.

2.8 Servicios de Alimentación del Área Aséptica

2.8.1 Aire Comprimido y Nitrógeno

Estos servicios estarán dotados de sistemas de filtración que garanticen que dichos fluidos no introduzcan contaminantes, ya sea líquidos o sólidos.

2.8.2 Energía Eléctrica

Debe tener adecuada capacidad para hacer frente a los requerimientos de operación evitando sobrecarga de las mismas.

2.9 Otros Requerimientos

2.9.1 Alarmas

Como mínimo debe haber un dispositivo de seguridad que indique donde existen dobles puertas, como en los pasos de los materiales de equipos y de personal.

2.9.2 Termohigrómetro

Debe contar con un equipo que mida la temperatura y humedad en las zonas de trabajo.

2.9.3. Salidas de seguridad

El área debe estar provista de una o varias puertas de seguridad para la salida de personal en casos de emergencia.

2.9.4. Sistemas de intercomunicación

El área debe estar provista de sistemas de intercomunicación con el resto del bloque y con cualquier otra área que se considere pertinente.

2.10 Requisitos de Operación

2.10.1 Personal

El personal desafortunadamente no puede ser estéril así que la limpieza del aire en un cuarto limpio depende del uso de uniformes, guantes y productos de limpieza, para proteger los

productos fabricados de la contaminación biológica y para aislar a los trabajadores de estos productos.

2.10.2 Preparación

El personal que opera dentro del cuarto limpio, debe tener una preparación escolar suficiente, de preferencia estudios secundarios completos, y estar bajo el mando de un jefe de área, cuya preparación debe de ser de grado profesional o cuando menos técnico superior.

El personal no deberá trabajar en el cuarto sin haber recibido previamente una capacitación adecuada de las operaciones que deba efectuar: **cómo vestir el uniforme, cómo debe moverse, cómo actuar en caso de emergencia y cuál es su responsabilidad.** El adiestramiento del personal deberá ser impartido por personas capacitadas para ello.

2.10.3 Salud

Sólo podrá operar en el cuarto limpio personal que goce de completa salud. Para comprobar su estado de salud deberá ser sometido a exámenes médicos periódicos que así lo certifiquen.

2.10.4 Uniforme

El personal deberá utilizar uniformes esterilizados que constan de overol completo ajustado hasta los tobillos y las muñecas y cerrados al frente con una cremallera o dispositivo similar, pero no botones. Se usará también una escafandra o capucha que cubra toda la cabeza y cuya parte inferior penetrará debajo del overol, así como botas que se ajustará adecuadamente a la altura del tobillo, por encima del pantalón. Son variados los materiales que pueden utilizarse para confeccionar los uniformes, pero siempre se preferirán aquellos que liberen pocas partículas como son las telas de fibras sintéticas y algunas combinaciones de éstas con algodón, adicionalmente, el personal utilizará guantes de cirujano y cubre bocas desechables estériles. Cuando el proceso así lo amerite, empleará visor de seguridad.

El uniforme deberá ser esterilizado antes de ser usado por el personal y deberá ser reemplazado por otro sin utilizar, si el personal abandona temporalmente el cuarto y regresa de nuevo al mismo.

2.10.5 Ingreso de Materiales al Cuarto Limpio

Se recomienda que el ingreso de envases primarios esterilizados al cuarto limpio sea a través de hornos y/o autoclaves dotados de doble puerta.

Alternativamente, podrán usarse pasos de materiales en uno y otro caso, el material estéril se introducirá en el área en cajas esterilizadas de acero inoxidable o de otro material adecuado. Los materiales no se abrirán, si no hasta el momento de uso, dándoles un periodo máximo de espera de 48 a 72 horas, transcurrido el cual, si no han sido abiertos, deberán ser esterilizados nuevamente.

Los contenedores de plástico serán lavados, colocados en un envase adecuado y posteriormente serán esterilizados con óxido de etileno y otro gas esterilizante y seguirán el procedimiento que abajo se indica para la introducción de sólidos estériles a granel al cuarto limpio.

Es importante hacer notar que no es permisible la presencia de contenedores de cartón o materiales similares dentro del cuarto limpio debido primordialmente a la gran cantidad de partículas que estos materiales puedan dejar escapar al ambiente aséptico.

2.11 Monitoreo Ambiental en Cuartos Limpios

Con base a la definición dada para cuartos limpios, el material particulado presente en éstos determina la clase de área o cuarto por lo que el monitoreo ambiental es una herramienta esencial para su control, siendo esta a la vez una obligación marcada por las agencias regulatorias.

Existen muchas formas en este campo que pueden incluir:

- Todos los apropiados para obtener niveles especificados de contaminación microbiana.
- Documentos y protocolos adecuados para obtener datos relevantes del monitoreo.
- Organización adecuada para que el monitoreo de los datos den una revisión fácil y pueda tomarse una decisión.
- Procedimientos apropiados para ver como los datos serán usados para determinar la aceptabilidad de los lotes manufacturados.¹¹

Según la U.S. Federal Standar 209, una área clase 100 para llenado aséptico de materia prima, agua, etc., debe estar bajo análisis periódico para determinar que este libre de pirógenos y microorganismos. El personal debe de ser monitoreado rutinariamente. Las paredes, los techos y la superficie del equipo pueden ser monitoreados por contacto con placas. Se debe realizar un llenado periódico con un medio diseñado para soportar el crecimiento microbiano para checar la esterilidad. El personal debe ser entrenado y periódicamente analizado.¹²

2.12 Control Ambiental

Para asegurar una operación adecuada de manera continua deben de combinarse dos cosas: El equipo que sea capaz de suministrar el balance de las condiciones ambientales necesarias y su continuo monitoreo que asegure su funcionamiento.

La combinación del equipo diseñado para suministrar el balance necesario de condiciones ambientales que deban de ser continuamente monitoreadas, así como también el control del medio particular en cuestión y las funciones de control físico aseguran una adecuada operación continua.⁷

El grado de complejidad de sistemas de control está basado en el tipo de proceso, tamaño de las instalaciones, tipo de sistema usado para la conservación de la energía, el cuidado requerido para el proceso y de las autoridades locales.

Los dispositivos más comunes de control en un área limpia son los termostatos y deshumidificadores.

2.13 Clasificación de Áreas y Requisitos Ambientales según NOM-059-SSA1-1993

PARTÍCULAS	CLASE 100 ÁREA CRÍTICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	3530 /m ³
NO VIABLES	CLASE 10,000 ÁREA CRÍTICA ASEPTICA (FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)	353,000 /m ³
partículas de 0,5 micras y mayores	CLASE 100,000 (ÁREA LIMPIA)	3,530,000 /m ³
PARTÍCULAS	CLASE 100 ÁREA CRÍTICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	< 3 /m ³
VIABLES	CLASE 10,000 ÁREA ASEPTICA (FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL)	< 20 /m ³
	CLASE 100,000 (ÁREA LIMPIA)	< 100 /m ³
TEMPERATURA	18 – 23 °C	
HUMEDAD RELATIVA	30 – 60 % Ó MENOR CUANDO EL PRODUCTO ASÍ LO REQUIERA	
CAMBIOS DE AIRE / HORA	NO MENOS DE 20	
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN AREA CRITICA ASEPTICA (BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL)	27 m/min ± 20 % A MAYOR CUANDO LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, PROCESO Ó ÁREA LO REQUIERA	
PRESIÓN DIFERENCIAL	NO MENOS DE 0,05 cm DE COLUMNA DE AGUA ENTRE AREAS ASEPTICAS	
	NO MENOS DE 0,12 cm DE COLUMNA ENTRE ÁREA ASEPTICA Y NO ASEPTICA	

2.14 Cefalosporinas

2.14.1 Antecedentes

Las Cefalosporinas fueron identificadas por primera vez como agentes antibacterianos hacia el final de la Segunda Guerra Mundial. El *Cephalosporium acremonium*, primera fuente de Cefalosporinas, fue aislada en 1948 por Brotzu en el mar, cerca de una boca de desagüe de la costa Cerdeña. Se comprobó que filtrando cultivos crudos de este hongo se inhibía el crecimiento in vitro de *Staphylococcus aureus* y curaban infecciones estafilocócicas y fiebre tifoidea en el hombre. Se verificó que los líquidos donde se cultivaba el hongo de Cerdeña contenían tres antibióticos definidos:

Las Cefalosporinas guardan una relación estructural íntima con las penicilinas, pues ambas contienen un anillo betalactámico que en el caso de las Cefalosporina P, activa únicamente contra microorganismos grampositivos.

Cefalosporina N, un nuevo tipo de penicilina con una cadena lateral derivada de ácido D-alfa-aminoadípico, efectiva contra bacterias grampositivas y gramnegativas.

Cefalosporina C, menos potente que la Cefalosporina N pero con la misma gama de efectividad antimicrobiana (Tabla 1).

Con el aislamiento del núcleo activo de la Cefalosporina C, el ácido 7-aminocefalosporánico, y con el agregado de cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos de actividad antibacteriana mucho mayor que la sustancia madre.

2.14.2 Propiedades Físicoquímicas Generales

La Cefalosporina P es un compuesto esteroide químicamente afín al ácido fusídico, un antibiótico elaborado por *Fusidium coccineum*. La Cefalosporina N (penicilina N) es N-acil derivado del ácido 6-aminopenicilánico y se inactiva con penicilinas. Tiene una cadena lateral polar no demostrada previamente en un antibiótico y da penicilamina por hidrólisis. La Cefalosporina C se parece a la Cefalosporina N en que contiene una cadena lateral derivada del ácido D-alfa-aminoadípico, pero difiere de ella en que la cadena lateral se condensa con un sistema anular dihidrothiazina beta-lactámico (Tabla 2). Los compuestos que contienen ácido 7-aminocefalosporánico son relativamente estables en medio ácido diluido y sumamente resistentes a la penicilinas, cualquiera que sea su afinidad por las cadenas laterales y su afinidad por la enzima.

La Cefalosporina C puede hidrolizarse en medio ácido, dando ácido 7-aminocefalosporánico. Este compuesto se ha modificado posteriormente añadiéndole diferentes cadenas laterales para crear toda una familia de antibióticos de Cefalosporinas.

Cefalosporinas, se une a un anillo de dihidrotiazida (de seis elementos), en vez del anillo de tiazolidina. La separación del anillo betalactámico en uno y otros grupos destruye por completo la actividad antibacteriana. Casi todas las sales sódicas son muy solubles en agua. En polvo suelen ser estables por varios años, pero una vez en solución, lo son únicamente por lapsos breves.

2.14.3 Clasificación de las Cefalosporinas

Aunque pueden clasificarse según su estructura química, farmacología clínica, resistencia a la betalactamasa o espectro antibacteriano, es muy común la clasificación por generaciones. Esta clasificación se basa en las características generales de actividad antimicrobiana.

Tabla 1. Clasificación de las Cefalosporinas de acuerdo a su generación

Generación	Fármaco	Características
1ª.	Cefalotina Cefapirina Cefazolina Cefalexina Cefadroxil	Presentan buena actividad en contra de bacterias gram positivas y poca acción en contra de bacterias gram Negativas. Son susceptibles la mayoría de los cocos gram positivos, excepto <i>Enterococcus</i> resistentes a Cefalotina
2ª.	Cefamandol Cefoxilina Cefaclor Cerfuroxima Cefuroxima axetil Cefonicid Cefotetan Ceforanida	Son más activas contra bacterias gram negativo, pero menos que las Cefalosporinas de 3ª. Generación
3ª.	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Cefoperazona Ceftazidima	Menos activas contra cocos gram positiva que las de 1ª. generación, pero su acción contra enterobacterias es mucho mayor.

2.14.4 Mecanismo de Acción

Las Cefalosporinas se unen con las proteínas de la penicilina con una afinidad variable. El patrón de la unión produce los diversos cambios morfológicos observados durante el crecimiento bacteriano y finalmente, el efecto bactericida. Una vez que se produce la unión con las proteínas de la penicilina, se inhibe la síntesis de las proteínas y ya no se desarrolla una autolisina.

Si las células bacterianas no contienen una autolisina, las Cefalosporinas todavía pueden ser efectivas a través de un efecto bacteriostático. Si las Cefalosporinas presentan diferentes sitios blancos en las PBP, las combinaciones de diferentes Cefalosporinas y de betalactámicos con penicilinas pueden tener alguna lógica terapéutica.

Las Cefalosporinas, como otros antibióticos betalactámicos, tienen ciertos efectos tóxicos generales. Sin embargo, en general son muy bien toleradas. Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos incluyen una erupción maculopapular con fiebre y eosinofilia o sin ella. Las reacciones anafilácticas de tipo I son raras. La supresión mediada inmunológicamente de las líneas celulares de la médula ósea también es común. La prueba de Coombs puede positivarse, pero rara vez se asocia con una anemia hemofílica. La alergenidad cruzada en general no es un problema con la penicilina y no se produce con el monobactam aztreonam. Sin embargo, es prudente no administrar una Cefalosporina a un paciente con hipersensibilidad de tipo I conocida a las penicilinas.

Los efectos colaterales gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia irreversible pseudomembranosa. Las enzimas hepáticas pueden aumentar de forma transitoria y reversible durante el tratamiento. En general, las Cefalosporinas no son nefrotóxicas, pero si actúan con fármacos nefrotóxicos (en particular los aminoglucósidos) aumentando el grado de los efectos tóxicos.

Las Cefalosporinas pueden provocar dolor en el sitio de inyección cuando se administran por vía intramuscular. También, se asocian con flebitis en el sitio de inyección intravenosa. Ambas reacciones son poco comunes y algo específicas de los fármacos. Por ejemplo la cefotaxima intramuscular es significativamente más dolorosa que la cefazolina.

El riesgo depende de la dosis y la duración del tratamiento, así como del estado físico del paciente. Las interacciones farmacológicas tienen un alcance y un número limitados.

Estructura química del núcleo de la Cefalosporina (ácido 7-Aminocefalosporánico)

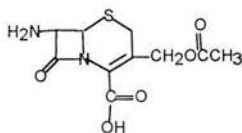
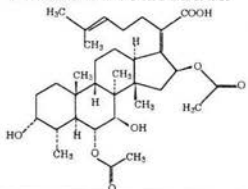
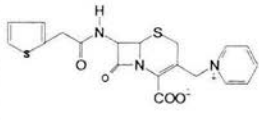
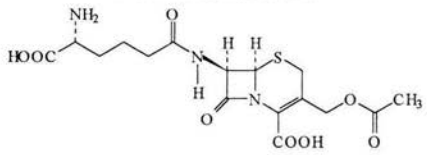
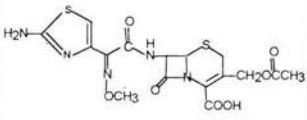
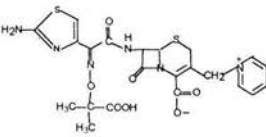
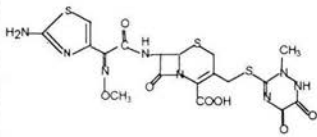


Tabla 2. Estructura Química.

Cefalosporina P	Cefalosporina N	Cefalosporina C
Fórmula condensada : C₃₃H₅₀O₈	Fórmula condensada : C₁₈H₁₅N₃O₄S₂	Fórmula condensada : C₁₆H₂₁N₃O₆S
Fórmula desarrollada ¹⁵ 	Fórmula desarrollada 	Fórmula desarrollada ¹⁵ 

Las propiedades fisicoquímicas de las Cefalosporinas se presentan en forma resumida en la Tabla 3.

Tabla 3. Propiedades Fisicoquímicas de las Cefalosporinas.

NOMBRE	CEFOTAXIMA	CEFTAZIDIMA	CEFTRIAXONA
ESTRUCTURA QUÍMICA			
NOMBRE QUÍMICO	(6R,7R)-3-[(Acetil-oxi)metil]-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-ácido carboxílico	1-[[[(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-amino-4-tiazolil)[(1-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3il]metil]sal piridinium	(6R,7R)-7-[[[(2Z)-(2-Amino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-3-[[1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-1,2,4-triazin-3-il)-tio]metil]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-ácido carboxílico
FÓRMULA CONDENSADA	C₁₆H₁₇N₅O₇S₂	C₂₂H₂₂N₆O₇S₂	C₁₈H₁₈N₈O₇S₃
PESO MOLECULAR	455,47	546,58	554,59
SOLUBLE EN AGUA	1g/4 mL	1g/3 mL	1g/10 mL
ASPECTO DEL POLVO	Polvo homogéneo libre de partículas extrañas	Polvo homogéneo libre de partículas extrañas	Polvo homogéneo libre de partículas extrañas
% DE HUMEDAD	NO MÁS DE 6,0%	NO MÁS DE 13,5 %	De 8,0 – 11,0 %

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La industria farmacéutica tiene hoy más que nunca la responsabilidad de elaborar medicamentos de calidad que exigen una rigurosa inspección y controles en su proceso, siendo estos mucho más estrictos en el caso de las formas farmacéuticas inyectables, la calidad de un producto está determinada por factores directos e indirectos como es el caso de las áreas donde se lleva a cabo el proceso y los sistemas críticos.

Es por ello que se debe tener la certeza de que estos sistemas funcionan y se controlan de acuerdo al diseño y especificaciones establecidas.

En la planta de Antibióticos, se lleva a cabo el proceso de llenado de CEFALOSPORINAS de tercera generación: CEFOTAXIMA, CEFATAZIDIMA y CEFTRIAXONA, estos productos son envasados en frascos individuales de vidrio color ámbar, sellados con tapón de clorobutilo dentro del área aséptica y encasquillados con retapa de aluminio bajo campana de flujo laminar.

En el área aséptica se cuenta con una máquina llenadora Marca ACCOFIL, Modelo ESUA, e instalaciones adecuadas que incluyen: campana de flujo laminar, filtros Hepa, sistemas de extracción de aire vacío y sistemas de control de presión, temperatura y humedad, balanza analítica Marca AND.

El proceso de envasado se lleva de acuerdo a procedimientos de la planta, buenas prácticas de fabricación y se cumplen con las especificaciones que marca la FEUM 7ª edición y USP-XXIV, para materias primas y producto terminado.

No obstante, no hay un sistema de aseguramiento de la calidad que garantice el envasado de las Cefalosporinas de esta planta, por lo que se requiere de la calificación de esta área aséptica como una parte del proceso de validación para asegurar la calidad de los productos.

IV. OBJETIVO

Calificar el área aséptica de llenado de Cefalosporinas de una planta farmacéutica, para garantizar la eficiencia del proceso durante la manufactura de los productos que ahí se fabrican.

V. HIPÓTESIS

Al calificar el área aséptica de la planta de llenado de Cefalosporinas, se garantiza la eficiencia del proceso durante la manufactura de las mismas, la cual repercutirá en la calidad de estos productos.

VI. MÉTODO

Para describir los métodos se presenta de una manera general el diagrama o figura de la página siguiente.

6.1 Material y equipo

Matraces Erlenmeyer Pyrex

Cajas petri de vidrio Pyrex

Mecheros fisher

Hisopos estériles (Nafco)

Medios de cultivo ADS (Oxoid lote CM41) y TSA (Oxoid, lote CM131)

Uniformes (ultravioleta) para área aséptica (escafandra, cubreboca, overol, botas, guantes y goggles)

Lienzos de fibras largas (ultravioleta)

Sanitizantes para limpieza (alcohol isopropílico al 70%, Sani Q®, QX202, Supergard)

Planos de la planta

Planos de ductos de aire

Generadores de humo marca “MSA”

Balanza analítica marca “AND”

Termo anemómetro, marca “Tri-Sense”

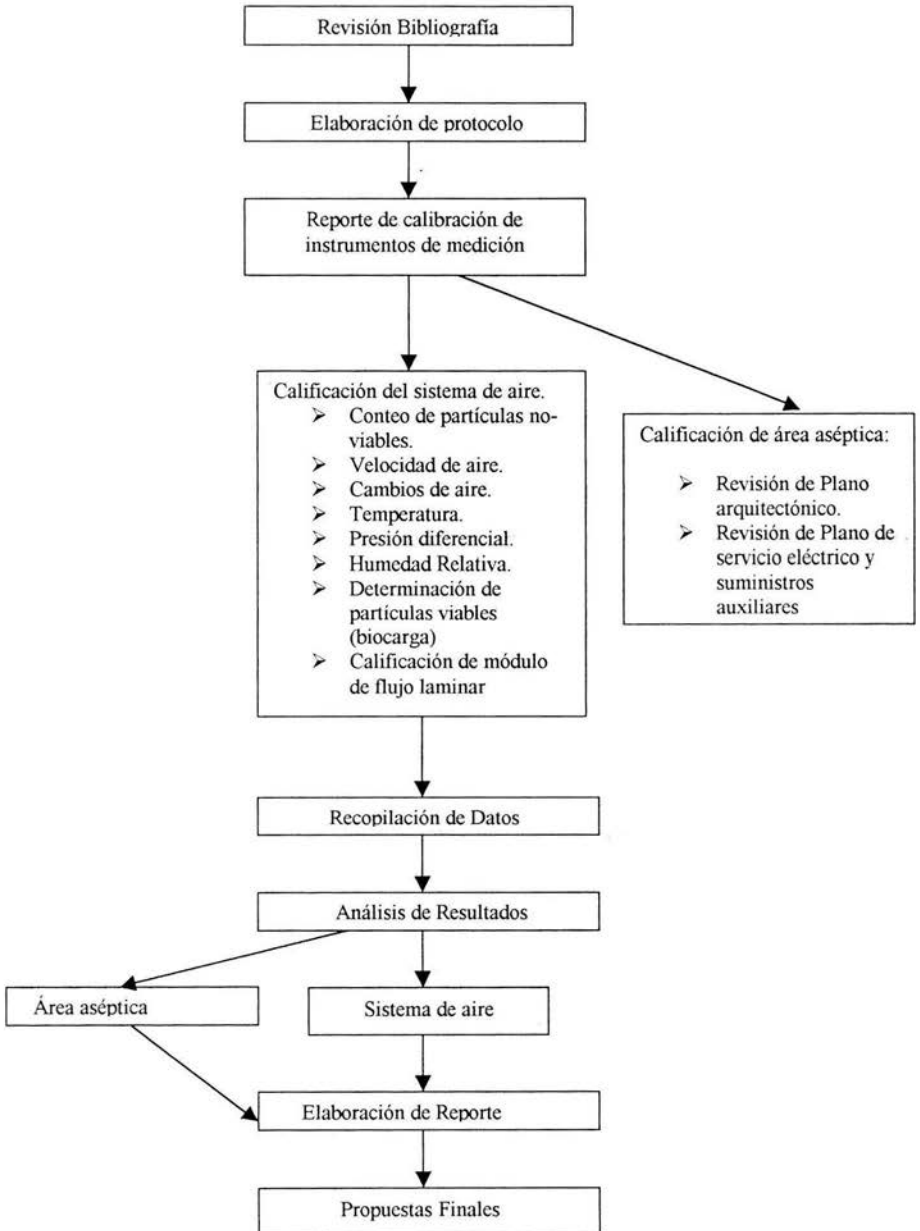
Manómetro de presión diferencial marca “Dwyer”

Contador de partículas marca “Climet”

Estufa de incubación a 37°C (Kinet Mod. 53874)

Estufa de incubación Lab-line (Mod. 25IZ)

6.2 Diagrama de flujo



6.3 Metodología

- ❖ Se llevó a cabo una revisión bibliográfica y documental para conocer los requerimientos arquitectónicos y de sistemas auxiliares para un área aséptica de acuerdo a lo especificado por la Norma Oficial Mexicana (NOM-059-SSA)
- ❖ Se llevó a cabo la revisión y actualización de los procedimientos normalizados de operación del área aséptica.
- ❖ Se diseñó el protocolo de calificación del área aséptica y de los sistemas auxiliares de suministro de acuerdo a las especificaciones que marca la Norma Oficial Mexicana NOM-059-93-SSA.
- ❖ Se verificó que los instrumentos utilizados en las diferentes mediciones estuvieran y se encontraran calibrados y vigentes.
- ❖ Se solicitó al jefe de la planta la documentación del Plano arquitectónico de la planta. (Plano No. 1).
- ❖ Se procedió a localizar e identificar los componentes de la planta, así como de los sistemas críticos.
- ❖ Se verificó el funcionamiento de los sistemas auxiliares en base a la Norma Oficial Mexicana (NOM-059-SSA1-1993), revisando que cuenten con horno de doble puerta y autoclave, suministro y extracción de aire (Plano No. 2)⁴
- ❖ Se llevó a cabo la ubicación de los filtros HEPA en el área aséptica (Plano No. 3 y 4)

- ❖ Se llevó a cabo el conteo de partículas no viables utilizando un contador de partículas marca Climet, efectuando un barrido a nivel de filtros HEPA y a nivel de trabajo; (Plano No. 5) apeándonos a la especificación de la NOM-059-SSA1-1993 y realizando también conteo en las áreas de enfriamiento, vestidor y desvestidor.¹⁵
- ❖ Se efectuaron para cada una de las áreas, tres corridas con 5 puntos de muestreo como se muestra en la figura 1.

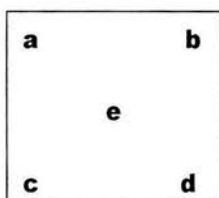


Fig. No. 1 Puntos de muestreo en los filtros

- ❖ Se efectuó la determinación de la velocidad de aire, usando un anemómetro calibrado tomando una lectura al centro del filtro y cuatro cercanas a los ángulos de las mismas realizando tres repeticiones (Fig. No 1)²²
- ❖ Con los datos obtenidos se determinó la media de la velocidad para calcular los cambios por hora midiendo el área del filtro multiplicando por la media de la velocidad del aire, dividiendo entre el área a determinar
- ❖ Con los datos obtenidos se determinó la media de la velocidad para calcular los cambios por hora midiendo el área del filtro multiplicando por la media de la velocidad del aire, dividiendo entre el área a determinar.

- ❖ Se determinó la presión diferencial en cada una de las áreas con respecto al área contigua, tomando como referencia un manómetro de presión diferencial calibrado¹³
- ❖ Se llevaron a cabo las mediciones de temperatura tomando tres lecturas cada hora.
- ❖ Se determinó la direccionalidad de las corrientes de aire en las vías de comunicación, entre todas las áreas, identificando la presencia de turbulencias. (Plano No. 6)
- ❖ Se determinó la humedad relativa de todas las áreas, midiendo ésta cada hora.
- ❖ Se llevó a cabo el conteo de partículas viables por triplicado, realizando una exposición en el área aséptica de 20 placas con Agar Dextrosa Sabouraud (ADS) y 20 placas con Agar Soya Trypticaseína (AST) estériles a nivel de mesas de trabajo y nivel máquina de llenado de pisos, teniendo 3 placas de control (Plano No. 7 y Tabla 25)
- ❖ Se llevó a cabo el análisis de resultados y se elaboró el reporte correspondiente.

VII. PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE ÁREA ASÉPTICA

PLANTA ANTIBIÓTICOS

PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DEL ÁREA ASÉPTICA

DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN

SEPTIEMBRE 1998

1. Objetivo

Poseer una evidencia documentada de que la instalación reúne las condiciones requeridas, para garantizar un proceso eficiente y seguro

2. Alcance

Este protocolo podrá ser seguido por el personal encargado de aseguramiento de la calidad y del departamento de producción.

3. Responsabilidad

Es responsabilidad del departamento de producción proporcionar todos los implementos necesarios.

4. Procedimiento

Para la determinación de la calificación del área es indispensable verificar los siguientes parámetros.²³

4.1 Revisión de las instalaciones

- a) Plano arquitectónico
- b) Dimensiones
- c) Servicios auxiliares
- d) Condiciones arquitectónicas
 - 1) pisos
 - 2) paredes
 - 3) techos
 - 4) rejillas

4.2 Ubicación del prefiltro.

- a) Marca
- b) Modelo
- c) Dimensiones
- d) Eficiencia

4.3. Ubicación de los filtros Hepa

4.4 Calificación de los sistemas de aire.

- a) Cuantificar la velocidad del aire.
- b) Determinar los cambios de aire por hora.
- c) Cuantificar el número de partículas no viables.
- d) Determinar la direccionalidad del aire.

- e) Determinar la humedad relativa.
- f) Determinar la temperatura del área.
- g) Determinar la presión diferencial.

4.5. Bibliografía

Carleton, P., Agalloco, P. VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESS. New York. Merce Decker, México 1986. pág. 17-46

VIII. RESULTADOS

De acuerdo a la metodología se presentan los siguientes resultados, en los cuales se muestran, primeramente, los datos de la revisión de la calibración del equipo. (Tabla 4)

8.1 Revisión de calibración de equipo

Tabla 4. Verificación de la calibración del equipo

Equipo	Marca	Modelo	Fecha de revisión	Uso
Contador de Partículas	CLIMET	CL-500	2-Feb-99	Para determinar la Calidad del aire (Clase de área)
Termoanemómetro	TRI-SENSE	37000-90	28-Ene-99	Verificación de Velocidad del aire
Manómetro de presión diferencial	DWYER	MAGNEHELIC	26-Ene-99	Verificación de Presión diferencial
Termohigrómetro	DEMIT	3200	28-Ene-99	Para verificar Humedad relativa y Temperatura
Balanza analítica	AND	3500	25-Ene-99	Verificación de Pesos
Generador de humo	MSA			Direccionalidad de aire

8.2 Revisión de las instalaciones

Es una planta pequeña que presenta las dimensiones acordes al Plano mostrado, el cual esta autorizado.

Las dimensiones del área aséptica y áreas contiguas se muestran en las Tablas 5 y 6, y Plano No. 1

PLANO No. 1
PLANO ARQUITECTÓNICO DE ÁREA ASÉPTICA

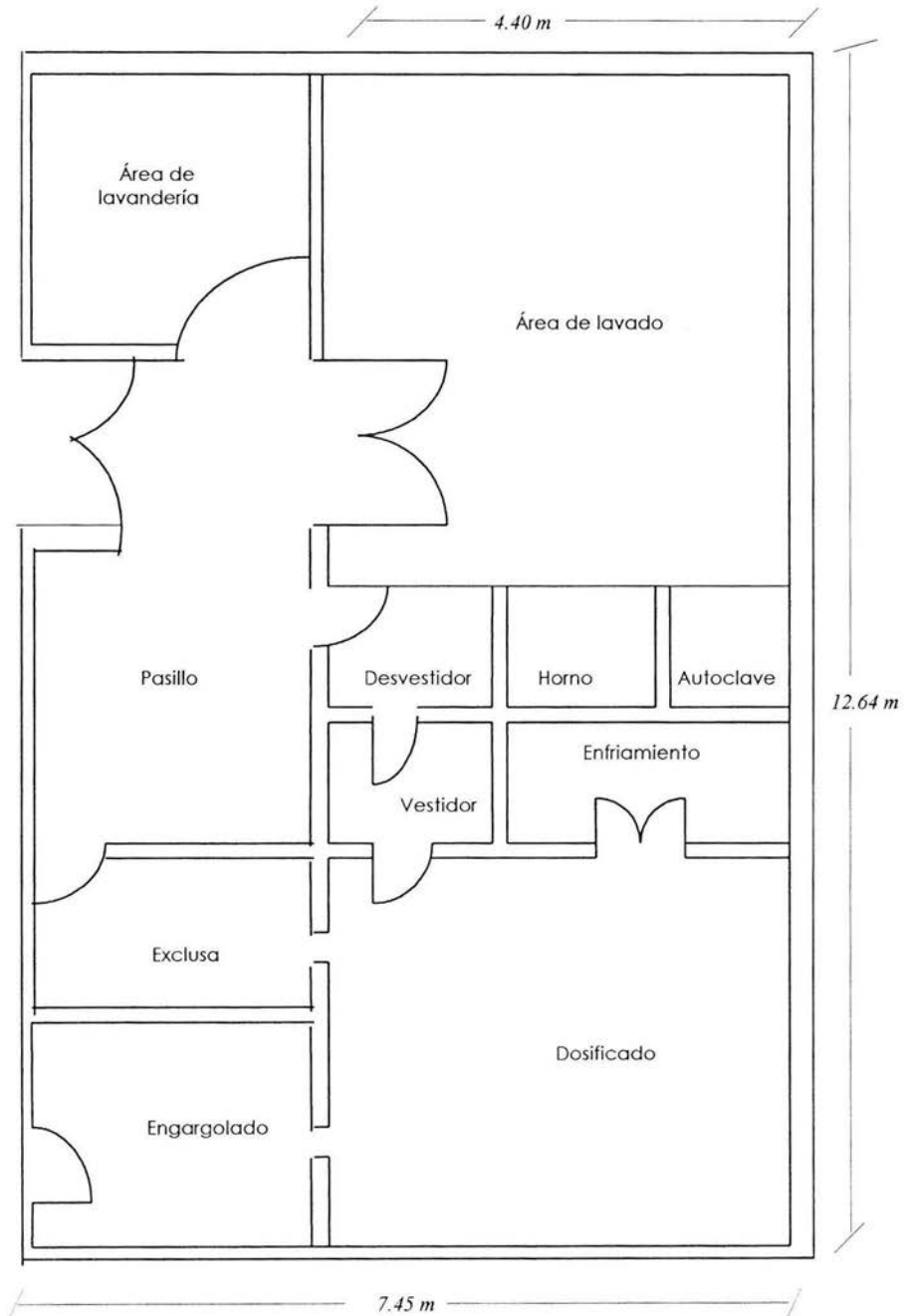


Tabla 5. Dimensiones del Área Controlada acorde al Plano Arquitectónico

Área	Largo (m)	Ancho (m)	Alto (m)	Total (m ²)
Desvestidor	1,75	1,30	2,60	5,90
Vestidor	1,70	1,30	2,60	5,79
Dosificado	4,40	3,95	2,60	48,6
Enfriamiento	3,24	1,70	2,60	14,32

Tabla 6. Dimensiones de las Áreas Anexas al Área Controlada

Área	Largo (m)	Ancho (m)	Alto (m)	Total (m ²)
Engargolado	3,05	2,0	2,60	15,86
Exclusa	2,0	1,95	2,60	10,14

Las condiciones arquitectónicas encontradas en el área aséptica se muestran resumidas en Tabla 7.

Tabla 7. Calificación de las Instalaciones. Condiciones arquitectónicas del área:

E V A L U A C I Ó N			
Descripción	Resultados	Requerimientos	Referencia y dictamen
Pisos Techos Paredes	Pisos, paredes y techos con acabados lisos, sin depreciaciones con recubierta epóxica.	Concreto reforzado. Pintura epóxica sobre sellador. Bloques de cemento.	Comité Nacional de Validación, septiembre de 1990. Cumple especificación.
Ventanas Puertas	Ventanas y puertas recubiertas con pintura epóxica, con filos sanitarios.	Deben de ser de material que no reaccionen con los agentes de limpieza. Filos sanitarios	Comité Nacional de Validación, septiembre de 1990. Cumple especificación.
Rejillas Lámparas	Empotradas a paño con respecto a paredes y techos.	Montaje a paño con respecto a paredes y techos.	Comité Nacional de Validación, septiembre de 1990. Cumple especificación
Iluminación	Luz artificial blanca de intensidad homogénea, de 75 watts, que ilumina completamente toda el área.	Confortable en un turno de 8 horas, no afectando de ninguna manera la vista.	Comité Nacional de Validación, septiembre de 1990. Cumple especificación.
Tomas de corriente	Se tienen dos diferentes tomas de corrientes de 110 v. y 220 v., con distancia no mayor de 1 metro del equipo.	Deben cumplir con las necesidades de corriente de cada uno de los equipos empleados. Límites 208 a 240 v para 220 v ó 60 Hz.	Comité Nacional de Validación, septiembre de 1990. Cumple especificación.

8.3 Verificación de los sistemas críticos

El área cuenta con sistemas de inyección y extracción de aire, horno y autoclave de doble puerta que están ubicados como se muestran en el Plano No. 2.

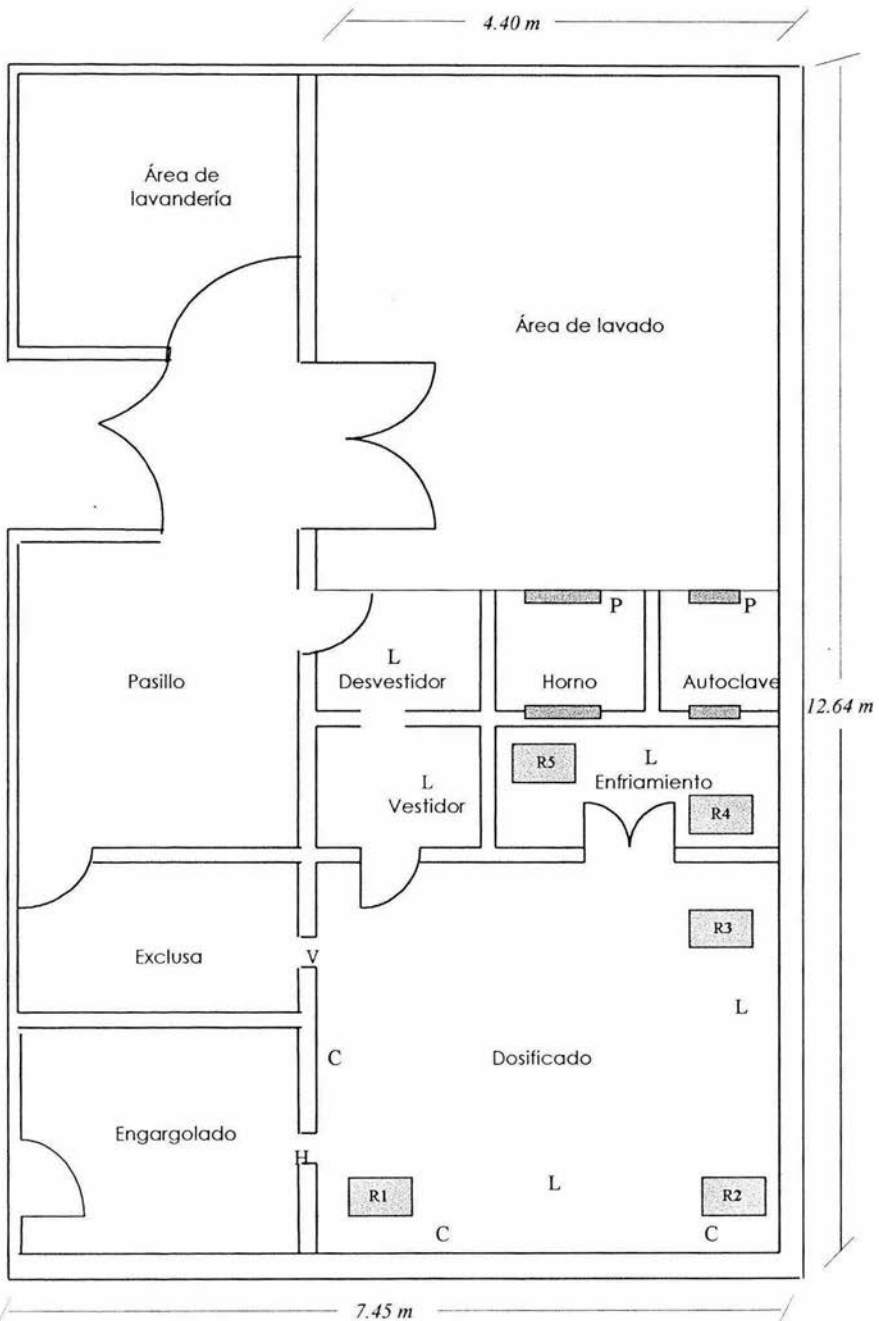
8.3.1. Ubicación de los filtros

El área cuenta con prefiltros con los siguientes datos.

- a) Marco galvanizado
- b) Eficiencia 70 %
- c) Dimensiones 24 x 24 x 2
- d) Ubicados después de filtros mecánicos

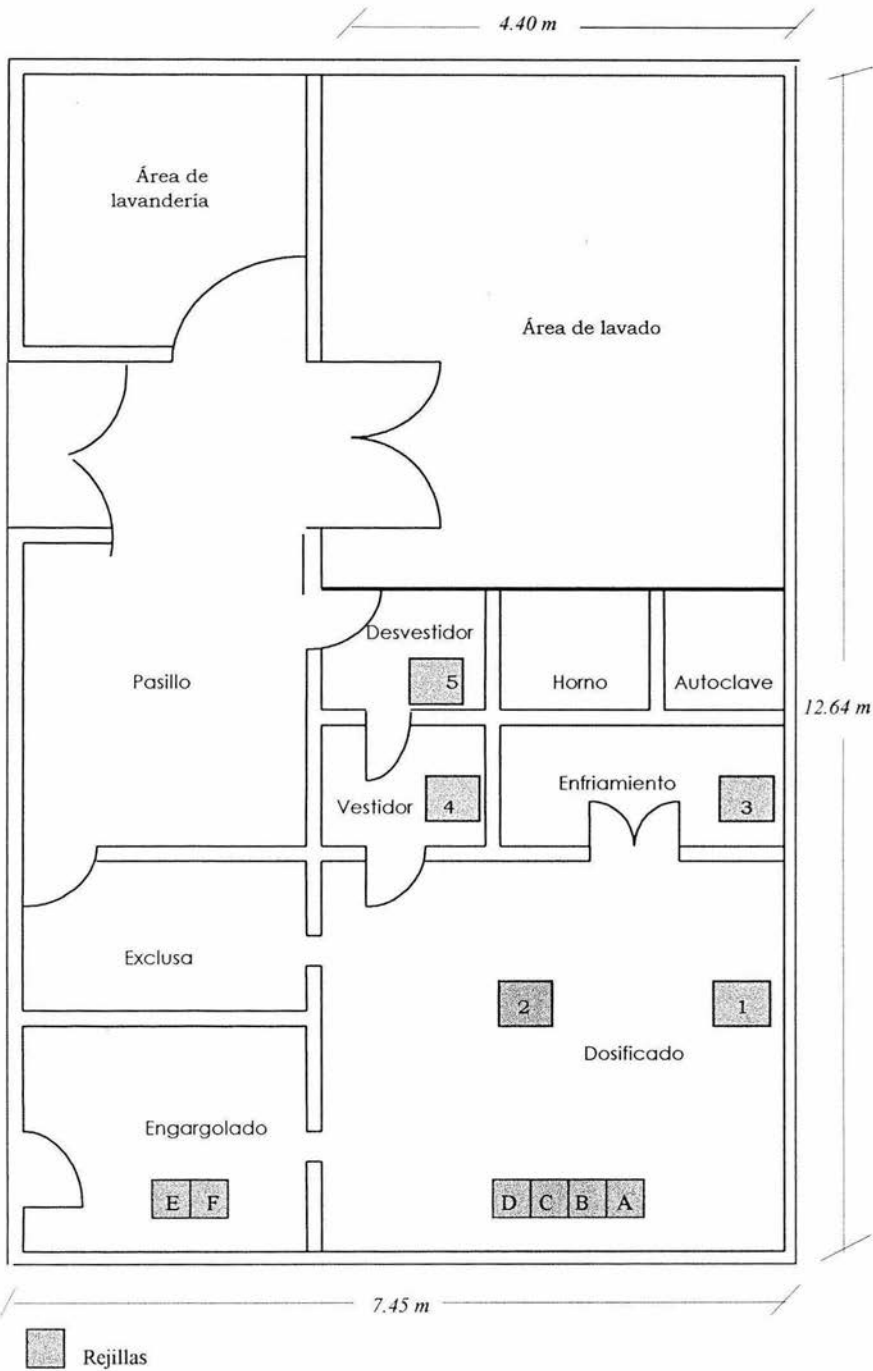
La ubicación de los filtros Hepa se representa también en el Plano No. 3 y en el No. 4

PLANO No. 2
UBICACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS

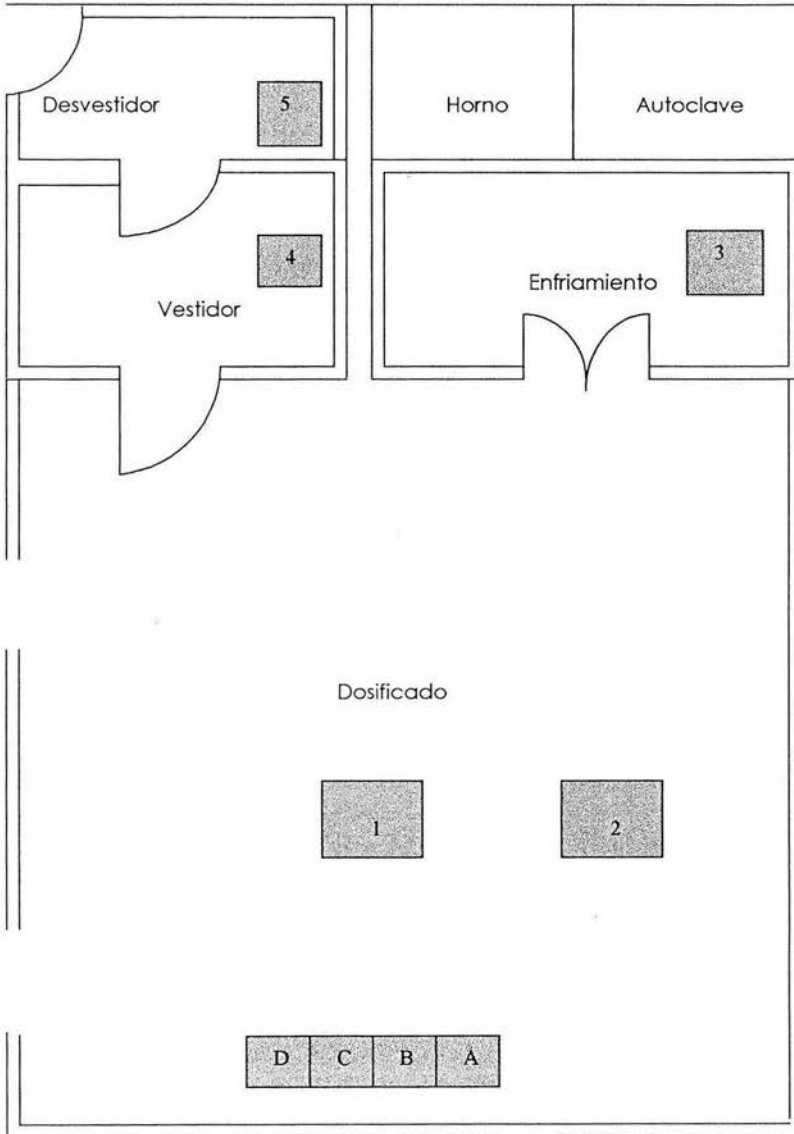



L= Lámpara de luz blanca; C= toma de corriente; V= ventana doble puerta; H= Hawaiana
P= Puerta descarga material; R= Rejillas de extracción.

PLANO No. 3
FILTROS TERMINALES HEPA DE ÁREA ASÉPTICA



PLANO No. 4
FILTROS TERMINALES HEPA
DE ÁREA ASÉPTICA DE ENVASADO



 Número o letra. Filtrros Hepa

Los filtros del área de llenado, enfriamiento, vestidor y desvestidor son filtros absolutos Hepa con un 99.97 % de eficiencia para partículas de 0,3 micras
 Los filtros tienen las siguientes medidas.

Filtros: A, B, C, y D
 Dimensiones: 24x24x5 7/8 in
 Conforman la campana de flujo laminar.

Filtros: 1 y 2
 Dimensiones 24x24x5 7/8 in
 Ubicados en el cuarto limpio.

Filtros: 3, 4 y 5
 Dimensiones: 12x12x5 7/8 in
 Areas: de enfriamiento, vestidor y desvestidor.

El tipo de rejilla que conforman los filtros se representa en la figura siguiente:

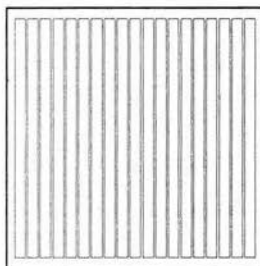


Fig. No 2. Tipo de rejilla que tienen los filtros del área aséptica.

La ubicación de las rejillas en el área se presenta en el Plano No. 3.

8.4 Determinación de la velocidad del aire

En las siguientes Tablas se representan los datos obtenidos en la medición de la velocidad del aire así como los cambios por hora que efectúa el sistema.

Tabla 8. Datos del muestreo en el área de dosificado de la velocidad del aire (m/min)

Muestreo	a	b	c	d	e
A	0,50	0,48	0,46	0,45	0,46
	0,50	0,48	0,45	0,47	0,43
	0,51	0,48	0,46	0,43	0,48
B	0,44	0,49	0,47	0,37	0,46
	0,42	0,49	0,48	0,36	0,43
	0,46	0,50	0,47	0,37	0,49
C	0,42	0,49	0,37	0,47	0,45
	0,41	0,49	0,38	0,56	0,46
	0,42	0,49	0,38	0,47	0,45
D	0,42	0,49	0,37	0,48	0,45
	0,41	0,49	0,38	0,50	0,46
	0,42	0,49	0,38	0,47	0,45
1	0,36	0,48	0,53	0,51	0,46
	0,37	0,48	0,52	0,53	0,45
	0,36	0,48	0,53	0,50	0,46
2	0,36	0,46	0,47	0,48	0,50
	0,37	0,46	0,49	0,49	0,51
	0,35	0,47	0,46	0,48	0,49

a,b,c,d y e. Puntos de muestreo.

Tabla 9. Medias de las lecturas de la velocidad del aire (m/min)

Muestreo	a	b	c	d	e	Promedio
A	0,50	0,48	0,46	0,45	0,46	0,47
B	0,44	0,49	0,47	0,37	0,46	0,46
C	0,49	0,52	0,51	0,43	0,48	0,49
D	0,42	0,49	0,38	0,48	0,45	0,44
1	0,36	0,48	0,53	0,51	0,46	0,47
2	0,46	0,46	0,47	0,48	0,50	0,45

Tabla 10. Cálculo en los cambios de aire por hora en el área de dosificado

Filtro	Velocidad Prom. del aire	Área por filtro (m ²)	Factor 3,600 renovac./hora (seg/h)	Área de habitación (m ²)	Cantidad de aire suministrado	Cambios de aire/hora
A	0,47	0,72	3,600	48,26	1218,24	25,24
B	0,46	0,72	3,600	48,26	1192,32	24,6
C	0,49	0,72	3,600	48,26	1270,08	26,3
D	0,44	0,72	3,600	48,26	1140,48	23,6
1	0,47	0,372	3,600	48,26	626,02	12,4
2	0,45	0,372	3,600	48,26	616,03	12,7

Tabla 11. Síntesis de las medias de las muestras para la velocidad en las áreas de enfriamiento, vestidor y desvestidor

Área	Filtro	a	b	c	d	e	Promedio
Enfriamiento	3	0,61	0,50	0,45	0,48	0,58	0,52
Vestidor	4	0,42	0,59	0,45	0,40	0,34	0,44
Desvestidor	5	0,47	0,60	0,42	0,35	0,54	0,48

Tabla 12. Cambios de aire para las áreas de enfriamiento, vestidor y desvestidor

Área	Filtro	Velocidad del aire (m/seg)	Área del filtro (m ²)	Área total (m ²)	Factor seg/hora	Cantidad de aire suministrado	Cambios de aire/hora
Enfriamiento	3	0,52	0,37	14,32	3,600	692,6	48,36
Vestidor	4	0,45	0,43	5,79	3,600	1506,6	260,2
Desvestidor	5	0,48	0,93	5,91	3,600	160,7	271

Tabla 13. Síntesis de las lecturas de velocidad de la extracción del aire en el área de dosificado

No. de rejilla	1	2	3	4	5	Velocidad promedio (m/seg)
R ₁	0,99	0,97	0,99	0,98	0,95	0,97
R ₂	0,97	0,98	1,00	0,99	1,00	0,98
R ₃	0,91	0,99	0,92	0,99	1,00	0,96

TABLA 14. Cálculo de los cambios de aire en la extracción de dosificado

No. De rejilla	Velocidad Prom. de aire (m/seg)	Área de la rejilla (m ²)	Factor (seg/h)	Área de habitación (m ²)	Cambios de aire/h
R ₁	0,97	0,72	3,600	48,26	51,56
R ₂	0,98	0,72	3,600	48,26	52,70
R ₃	0,96	0,72	3,600	48,26	51,60

8.5 Cuantificación de las partículas no-viables

Los resúmenes de las lecturas para cuantificar las partículas de 0.5 micras existentes en el área de dosificado, enfriamiento, vestidor y desvestidor, así como los criterios de aceptación se muestran en las Tablas 15 y 16.

Tabla 15. Criterio de aceptación para la Clasificación de áreas^{4,17}

PARTÍCULAS CLASE	LÍMITE
AREA CLASE 100 (M 3,5)	No más de 100 partículas de 0,5 μ /pie ³ con un cero de partículas de 5,0 μ /pie ³ de aire
AREA CLASE 1000 (M 4,5)	No más de 1000 partículas de 0,5 μ /pie ³ de aire y 7 partículas de 5,0 μ /pie ³ de aire
AREA CLASE 10 000 (M 5,5)	No más de 10 000 partículas de 0,5 μ /pie ³ de aire y 70 partículas de 5,0 μ /pie ³ de aire
AREA CLASE 100 000 (M 6,5)	No más de 100 000 partículas de 0,5 μ /pie ³ de aire y 700 partículas de 5,0 μ /pie ³ de aire
AREA CLASE 300 000 (M 7,0)	No más de 283 000 partículas de 0,5 μ /pie ³ de aire y 1750 partículas de 5,0 μ /pie ³ de aire

Tabla 16. Datos de los muestreos del conteo de partículas en el área de dosificado con resultados de tratamiento estadístico

Puntos de muestreo : a, b, c, d, e. (Fig. No. 1 y Plano No. 5)

	a	b	c	d	e
Filtro A	0	0	5	5	15
	0	0	4	0	0
	0	0	6	10	0
Filtro B	4	7	27	16	7
	0	8	20	13	2
	8	14	35	10	10
Filtro C	0	10	5	0	7
	0	11	0	0	0
	0	12	10	0	8
Filtro D	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
Filtro 1	43	20	11	0	21
	52	21	12	1	20
	49	20	10	2	20
Filtro 2	24	0	10	9	0
	29	0	11	10	0
	49	0	11	9	0
Mesas	22	3	0	19	5
	23	3	0	9	6
	21	3	0	11	5
Dosificadora	8	11	5	5	5
	7	11	7	6	7
	9	12	8	5	13

Tabla 17. Conteo de partículas en el área de dosificado

I. Síntesis de las lecturas

Filtro	II.	a	b	c	d	e	Promedio
A	0	0	5	5	5	5	5
B	12	7	27	13	6	6	13
C	0	10	5	0	5	5	4
D	0	0	0	0	0	0	0
1	49	20	11	1	20	20	20
2	26	0	10	9	0	9	9
Nivel área de trabajo							
Mesas	22	3	0	10	5	8	8
Dosificadora	8	11	6	7	8	8	8

$X = 8,4$ $\sigma = 6,55$ $FULL_{95\%} = 2,2$ $UCL = 2,85$

Tabla 18. Conteo de partículas en el área de enfriamiento

	a	b	c	d	e	Promedio
Nivel mesas	46	10	41	33	32	32
Nivel filtro3	18	3	56	24	24	25

$X = 29$ $\sigma = 4,04$ $FULL_{95\%} = 2,2$ $UCL = 6,31$

Tabla 19. Conteo de partículas para las áreas de vestidor

	a	b	c	d	e	Promedio
Nivel área	60	145	107	105	104	104
Nivel filtro 4	2	6	4	6	6	4

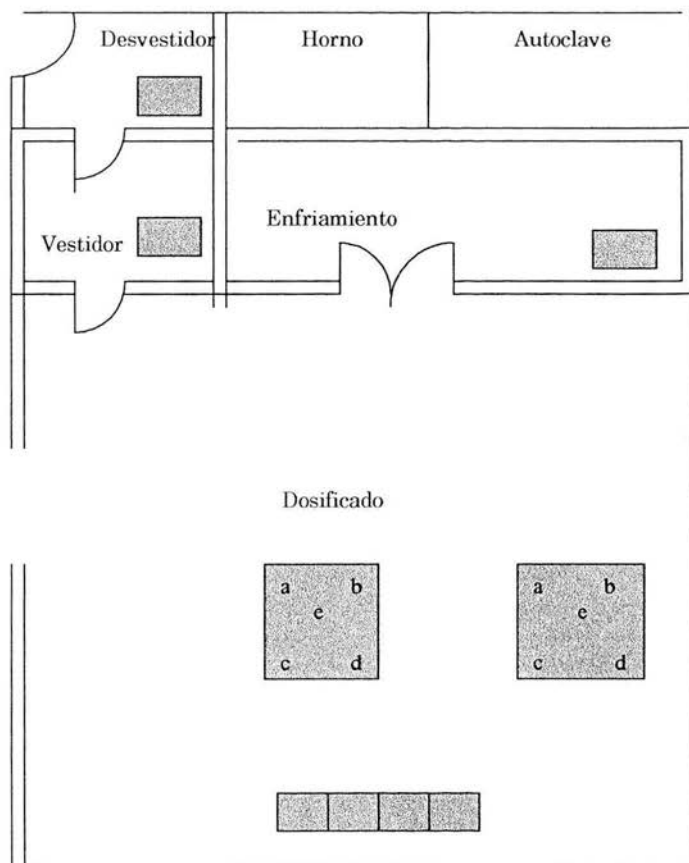
$X = 54$ $\sigma = 70,71$ $FULL_{95\%} = 2,2$ $UCL = 104,2$

Tabla 20. Conteo de partículas para el área desvestidor.

	a	b	c	d	e	Promedio
Nivel área	295	385	324	340	330	335
Nivel filtro 5	26	3	16	15	13	13

$X = 174$ $\sigma = 227$ $FULL_{95\%} =$ $UCL = 336,7$

PLANO No. 5
PUNTOS DE MUESTREO PARA EL CONTROL
DE PARTÍCULAS NO VIABLES



NOTA: Se lleva a cabo el mismo tipo de muestreo en todos los filtros Hepa.

8.6 Dirección de flujo del aire

Al colocar el generador de humo en todas las corrientes de aire, en las vías de comunicación de todas las áreas, no se encontraron turbulencias, Plano 6. En la Tabla 21 se describe el flujo del aire en el área.

Tabla No. 21. Sentido de la dirección del aire.

Área	Flujo de Aire	Tipo de presión
Dosificado	Dosificado hacia enfriamiento, engargolado y exclusiva	Positiva
Enfriamiento	Dosificado hacia enfriamiento	Negativa
Engargolado	Dosificado hacia engargolado	Negativa
Vestidor	Vestidor hacia desvestidor	Positiva
Desvestidor	Desvestidor hacia pasillo	Positiva

8.7 Determinación de la presión diferencial

Se registró la presión diferencial en cada una de las áreas. Los resultados se muestran en la Tabla 22.

TABLA 22. Resultados de la presión diferencial medida en las áreas

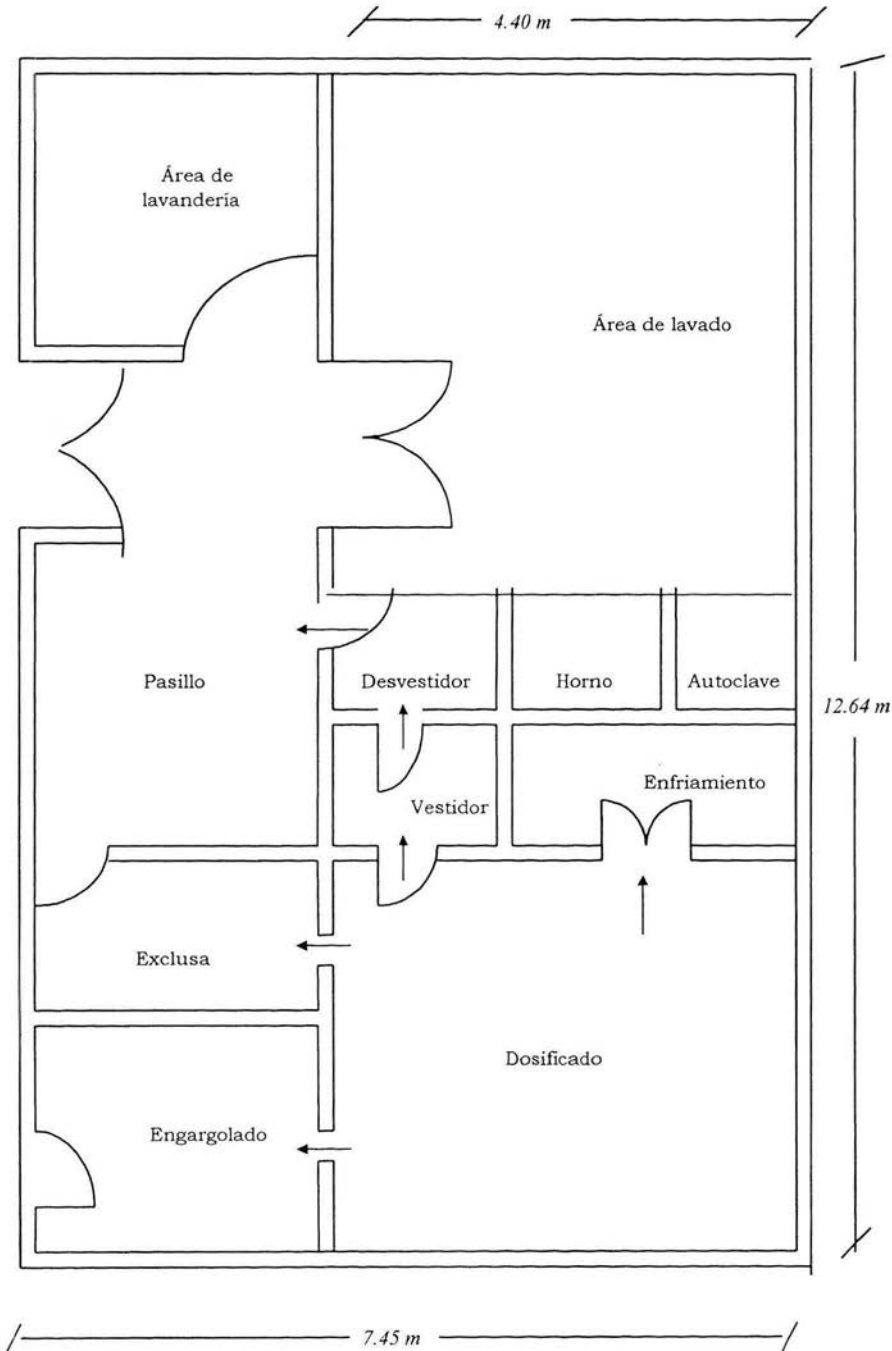
Área	Resultado
Dosificado	0,012 cm. de columna de agua con respecto a enfriamiento. 0,06 cm. de columna de agua con respecto a vestidor.
Enfriamiento	0,012 cm. de columna de agua con respecto a dosificado.
Vestidor	0,25 cm. de columna de agua con respecto a desvestidor.
Desvestidor	0,37 cm. de columna de agua con respecto a pasillo.

Criterio de aceptación:⁴

No menos de 0,05 cm de columna de agua entre áreas asépticas.

No menos de 0,12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica.

PLANO No. 6
DIRECCIÓN DE FLUJO DE AIRE



8.8 Monitoreo de temperatura y humedad relativa

Usando un termohigrómetro calibrado se monitorearon la humedad relativa y temperatura del área. Los datos se representan en la Tabla 23 y 24.

Tabla 23. Datos de la humedad relativa (en %)

Área	a	b	c	d	e	f	g	Promedio
Dosificado	22,9	22,9	28,8	28,7	28,8	22,7	22,8	22,8
Flujo laminar	20,8	20,8	20,4	20,7	20,8	20,7	20,7	20,7
Enfriamiento	20,4	20,8	20,2	20,4	20,3	20,2	20,4	20,3
Vestidor	17,2	17,2	17,4	17,2	17,2	17,4	17,2	17,3
Desvestidor	18,0	18,0	17,6	17,7	17,6	17,6	18,0	17,7

Tabla 24. Datos de la temperatura en las áreas (en °C)

Área	a	b	c	d	e	f	g	Promedio
Dosificado	19,7	19,9	19,9	19,7	19,9	19,8	19,9	19,8
Flujo laminar	23,9	24,1	24,3	24,2	24,3	24,1	24,3	24,1
Enfriamiento	21,9	22,1	22,1	22,9	22,9	21,9	21,9	24,6
Vestidor	24,3	24,8	24,8	24,8	24,5	24,8	24,8	24,6
Desvestidor	24,5	24,6	24,3	24,5	24,6	24,8	24,3	24,5

8.9 Conteo de partículas viables

El muestro para cuantificar las partículas viables se indica en el Plano No. 7 y en la Tabla 25, posteriormente se indican los resultados encontrados.

Tabla 25. Lugares de exposición de cajas Petri

Área	Lugar de exposición	No. de caja
Prevestidor	Piso	1
	Piso	2
Vestidor	Centro	3
	Repisa	4
Llenado	Entrada	5
	Centro del área	6
	Rejilla de extracción No. 1	7
	Mesa acero inoxidable No. 1	8
	Rejilla de extracción No. 2	9
	Rejilla de extracción No. 3	10
	Mesa giratoria No. 1	11
	Dosificado	12
	Mesa giratoria No. 2	13
	Mesa acero inoxidable No. 2	20
	Mesa acero inoxidable No. 3	21
Enfriamiento	Rejilla de extracción No. 4	14
	Piso centro	15
	Mesa acero inoxidable No. 4	22
Exclusa	Ventana	16
	Piso Centro	17
Engargolado	Engargoladora	18
	Piso	19
	Placas Control	23

Criterio de aceptación en área crítica:

Máximo 3 UFC/cm³

PLANO No. 7
CONTROL AMBIENTAL DE ÁREA ASÉPTICA

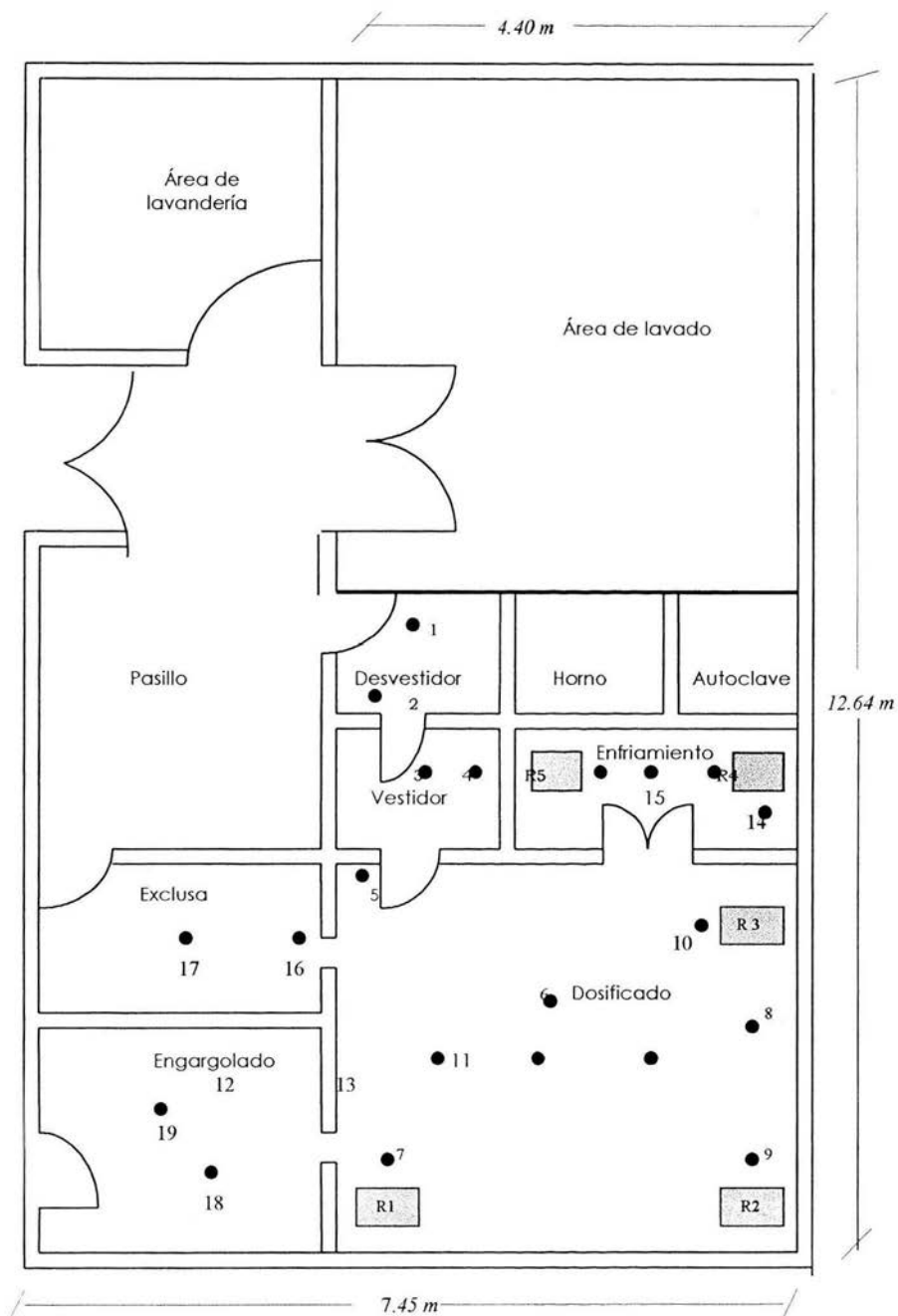


Tabla 26. Resultados de la exposición de placas para determinación microbiológica de aire en las áreas de Cefalosporinas en reposo

Área	Lugar de Exposición	Clave	L			M			MI			J			V					
			B.	H.	C.T.	B.	H.	C.T.	B.	H.	C.T.	B.	H.	C.T.	B.	H.	C.T.			
Prevestidor	Piso	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Piso	2	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	
Vestidor	Centro	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Repisa	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Llenado	Entrada	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Centro del Área	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Extracción 1	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mesa Grande	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Extracción 2	9	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1	
	Extracción 3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mesa Giratoria 1	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Dosificado	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mesa Giratoria 2	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Extracción 4	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Enfriamiento	Centro	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Ventana	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Exclusa	Piso	17	0	0	0	1	1	1	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3
	Engargoladota	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Piso	19	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1
	Control	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

L= Lunes M= Martes MI= Miércoles J= Jueves V= Viernes

En la última Tabla se realizó un resumen de cada uno de los parámetros evaluados para compararlos con la NOM-059-SSA1-1993.

Tabla 27. Resumen de los resultados obtenidos de cada uno de los parámetros evaluados en el área de dosificado

Parámetro	Resultados	Requerimientos S.S.A. ⁴
Conteo de partículas No- Viables	2,8	No más de 100 partículas / pie ³
Conteo de partículas Viables	1 colonia	No más de 3 UFC / m ³
Velocidad del aire	27,6 m/min.	27 m / min ± 20%
Cambios de aire	21,42 / hora	No más de 20 / h
Temperatura	21,9 °C	18-23 °C
Humedad relativa	20,4 %	30 – 60 %
Presión diferencial	0,012 cm de H ₂ O con respecto a enfriamiento. 0,06 cm de H ₂ O con respecto a vestidor. 0,37 cm de H ₂ O de vestidor a pasillo.	No menos de 0,05 cm. de columna de H ₂ O entre áreas asépticas. No menos de 0,12 cm. de columna de H ₂ O entre área aséptica y no aséptica.

IX. ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos, con respecto a las condiciones arquitectónicas y sistemas críticos del área aséptica evaluada, se observa que el diseño corresponde al Plano de la misma. Por otro lado, también cumple con las especificaciones que para éste tipo de instalaciones marca la NOM-059-93-SSA.

En cuanto a los parámetros cuantificados para comprobar las condiciones en las que opera la planta se observa que éstos están dentro de la norma NOM-059 -93-S.S.A.

Las partículas cuantificadas en el área de dosificado fueron menor de 100 partículas por lo que el área si califica como clase 100.

La velocidad del flujo aire cumple con lo especificado, obteniéndose 26,7 m/min. y siendo lo requerido 27 m/min. \pm 20%.

Los cambios de aire están casi en el límite inferior, ya que la norma marca un número menor de 20 cambios por hora y los resultados obtenidos fueron de 21,4 cambios por hora.

Lo que se observa por debajo de los requerimientos es la humedad relativa, aunque cabe mencionar que ésta tiene un margen más amplio, de manera que sea confortable al personal que labore en el área y de acuerdo a las necesidades del producto que se esté llenando.

En cuanto a la presión diferencial, se presentó una caída de presión del área de dosificado a enfriamiento, la presión diferencial entre ambas áreas es menor de 0,05 cm. de H₂O, tal vez debido al manejo del horno y autoclaves.

La direccionalidad del flujo del aire es en cascada del área de dosificado a las áreas contiguas y al pasillo como se indica en la figura del Plano No. 6.

En la determinación de partículas viables se cuantificó una colonia en la extracción del área de dosificado, que aunque entra en lo permitido (no mas de 3 colonias por metro cúbico) implica una acción correctiva inmediata.

X. CONCLUSIÓN

El área califica como clase 100, cumple con los requerimientos marcados por la NOM-059-SSA1-1993 de la Secretaría de Salud, sin embargo, es necesario realizar acciones correctivas inmediatas, tales como el balance de la presión en las áreas contiguas de enfriamiento y llenado. Es urgente, también, validar el procedimiento de limpieza ya que se cuantificó una colonia en el muestreo de la extracción en el área de llenado, siendo lo ideal que se obtengan cero colonias.

Los resultados obtenidos en este trabajo, contribuyen sólo en una pequeña parte al mejoramiento de la calidad en el llenado de las Cefalosporinas, ya que sólo se determinan las condiciones en las que opera la planta, sin considerar al factor humano, por lo que es indispensable continuar en primera instancia, con la calificación del personal que labore en el área para calificar la operación de la misma.

Se debe continuar, también, con la elaboración de la documentación de cada una de las etapas que se involucren, no sólo en la etapa del envasado de las Cefalosporinas, si no en todo el proceso de su manufactura.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Castañeda L.; LA CALIDAD LA HACEMOS TODOS. Editorial Poder. México, 1995. pág. 27-34.
- 2) Turín Carlos; EL NUEVO CONCEPTO DE LA CALIDAD. Revista Emprendedores Vol. IV No. 10 Julio-Agosto, 1991.
- 3) Stoker J.; PHARMACEUTICAL QUALITY. THE FUTURE AND OVERALL PERSPECTIVE. Pharmaceutical Technology. Marzo 1996. pág. 132
- 4) Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA; BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. Diario Oficial, Viernes 31 de julio de 1998. pág. 18,19, 27-33
- 5) Stebbing L.; ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD EL CAMINO A LA EFICIENCIA Y A LA COMPETITIVIDAD. Editorial Continental, S. A. de C. V.. México, 1991.
- 6) Loytus, B., Nash R.; PHARMACEUTICAL PROCESS VALIDATION. Editorial James Swaubrilk School of Pharmacy University of North Carolina.
- 7) Carleton F., Agalocco J.; VALIDATION OF ASEPTIC PHARMACEUTICAL PROCESSES. Editorial Marcel Dekker, Inc. New York, Basel. 1986. pág. 1-9.
- 8) Lachman L., Lieberman J.. THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY. Editorial Lea and Febiger. Philadelphia. Tercera Edición, 1986. pág. 662-672.
- 9) GUÍA DE PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA CUARTOS LIMPIOS. Monografía Técnica No. 1. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. México, 1988-1989.
- 10) Austin Phyllip; CLEANROOMS, BROCLEANROOMS AND ASEPTIC AREAS. Contamination Control Seminars, 1995. Brookfield Livonea Mich. pág. 48-50.
- 11) Askers M., Nail, S.; TOP 10 CURRENT TECHNICAL ISSUES IN PARENTERAL SCIENCE. Pharmaceutical Technology.
- 12) Cooper W. Douglas; CLEANING ASEPTIC FILL AREAS. Pharmaceutical Technology. pág.52.

- 13) Goodman A., Gilman L.; LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA. Editorial Médica Panamericana. Sexta Edición. México, 1982. pág.1129-1133.
- 14) F.D.A. INSPECTIONS AHT DOES THE INVESTIGATOR FOR DURING INSPECTIONS OF PARAENTERAL MANUFACTURES. Pharmaceutical Engineering. Septiembre-Octubre, 1990. pág. 36-37.
- 15) THE MERCK INDEX. Twelfth Edition. pág. 319-324.
- 16) U. S. PHARMACOPEIA NATIONAL FORMULARY. USP-23, NF 18.1995 pág. 229-300.
- 17) Federal Standard 209 E. CLAENAROOM AND WORK STATION. Requirements Controlled Environment. Septiembre, 1992.
- 18) Barbosa Ramos Jesús CALIFICACIÓN DE UN PROCESO DE LLENADO PARA PRODUCTOS PARENTERALES NO ACUOSOS EN CONTENEDORES DE PEQUEÑO VOLUMEN . 24-93-16, México 1993. pág. 45-60
- 19) Jiménez Mario Memorias DEL CURSO IMPARTIDO POR LA ASOCIACIÓN FARMACEUTICA MEXICANA A.C. VALIDACIÓN DE PROCESOS ASÉPTICOS. México 1998. pág. 1-5
- 20) Harder S.W. THE VALIDATION OF CLEANING PROCEDURES. PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY Vol. 8, No. 5, Mayo 19984, pág. 29-34
- 21) FARMACOPEA NACIONAL DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS , Tomo II, 7 edición, México 2000, pág. 1025-1028
- 22) García Rodríguez Ma. Del Pilar CALIFACION DEL SISTEMA DE AIRE PARA UNA PLANTA FARMACEUTICA. 24-97-38, México 1997, pág. 25-30
- 23) Velásquez Duran Jorge VALIDACIÓN DE UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO. 24-02-68, pág. 2/14-12/14
- 24) Wasynczunk John VALIDATION OF ASEPTIC FILLING PROCESSES . Pharmaceutical Technology. Vol. 10, No. 5, Mayo 1986, pág. 36-43
- 25) Gallegos Tello José Francisco VALIDACIÓN DE UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO DE PENICILINA G CLEMIZOL 524G12, México 1991, pág. 168



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

CALIFICACIÓN DEL ÁREA ASÉPTICA PARA EL ENVASADO
DE CEFALOSPORINAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A N :

**GLORIA MOLINA ANGEL
ADILIA DE JESÚS MORALES SÁNCHEZ**

ASESOR: Q. MA. TERESA MENDOZA MATA



MÉXICO, D.F. ENERO DE 2004



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO BIÓLOGO

ASUNTO: ASIGNACIÓN DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

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

MOLINA ANGEL GLORIA

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: **Calificación del área aséptica para el envasado de cefalosporinas.**

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

PRESIDENTE	Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA
VOCAL	Q.F.B. MA. TERESA MENDOZA MATA
SECRETARIO	Q.F.B. MA. GALIA MARTÍNEZ FLORES
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA CECILIA JUÁREZ
SUPLENTE	Q.F.B. LETICIA HUERTA FLORES

ATENTAMENTE.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
México, D.F. a, 30 de Octubre de 2003.

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

SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
CENTRO DE LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO
C. I. D.

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