



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

“PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACION DE UN
PROCESO DE LLENADO ASEPTICO EN LA INDUSTRIA
FARMACEUTICA”

Departamento de
Exámenes Profesionales

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

P R E S E N T A :

ISRAEL MARTINEZ GOMEZ

ASESOR: Q.B.P. MARTHA ELENA GARCIA CORRALES

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO.

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.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Protocolo General para la Simulación de un Proceso
de Llenado Aséptico en la Industria Farmacéutica"

que presenta el pasante: Israel Martínez Gómez
con número de cuenta: 08816055-5 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Agosto de 2003

PRESIDENTE M. en C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza

VOCAL D.A.R. Juan José Díaz Esquivel

SECRETARIO Q.B.P. Martha Elena García Corrales

PRIMER SUPLENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Enrique Amador González

DEDICATORIAS

MI FAMILIA

La Luna	Mi inspiración
Rosario Gómez Hernández	Mi mamá
Maribel Hernández Martínez	Mi novia
Roxana y Norma	Mis hermanas
Gustavo Martínez Ugalde	Mi padre (te veré pronto)

MIS CATEDRÁTICOS

Mis asesores de Tesis	Profesora Martha E. Corrales García Profesora Ma. Eugenia Posadas Galarza Profesor Juan José Díaz Esquivel Rodolfo Cruz Rodríguez Enrique Amador González
Mis profesores	Dra. Gilda Flores (UNAM) Profesor Julio Botello (UNAM) Dra. Angelina Carrasco (TEC MONTERREY)
La generación 19 QFB (1992)	A todos mis compañeros de carrera
A mis amigas	QFB Ruth Delgado Sánchez Dra. Rosario Villaseñor (20 QFB) QFB Elizabeth (20 QFB)
A mi Empresa	IM BRULUART, S.A.
A mis Jefes	QFB Martha Irma Romero QFB Agustín Padilla Rubio
A la vida	Gracias

"KAISEN" (JAPÓN: MEJORAR DÍA A DÍA)

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO	TEMAS DEL PROTOCOLO	PÁG.
1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	OBJETIVOS	3
2.1.	OBJETIVO GENERAL	3
2.2.	OBJETIVOS PARTICULARES	3
3.	GENERALIDADES	4
3.1.	MARCO REGULATORIO NOM-059	4
3.2.	DEFINICIONES	8
3.2.1.	VALIDACIÓN	8
3.2.2.	CALIFICACIÓN	10
3.2.3.	CALIBRACIÓN	11
3.2.4.	ÁREAS LIMPIAS DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN UN ANTECEDENTE	15
3.2.5.	LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS	20
3.3.	PLANEACIÓN, DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UN ÁREA ASÉPTICA	29
3.4.	SISTEMAS CRÍTICOS DE SOPORTE	36
3.5.	EQUIPOS	47
3.6.	PERSONAL LA ELECCIÓN Y CAPACITACIÓN	51
3.7.	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD (QAS)	53
3.8.	ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS	55
4.	ANTECEDENTES	59
5.	PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	61
5.1.	PRERREQUISITOS	63
5.1.1.	EVALUACIÓN DE PROVEEDORES	63
5.1.2.	CALIFICACIÓN DE EQUIPOS (HORNO, AUTOCLAVE, MÁQUINA LLENADORA Y EQUIPO DE FILTRACIÓN	64
5.1.3.	CALIFICACIÓN DE ÁREAS	68
5.1.4.	CALIFICACIÓN DE PERSONAL	69
5.1.5.	VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALÍTICAS	73
5.1.6.	VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS	75
5.1.7.	VALIDACIÓN DE LIMPIEZA	79
5.2.	PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO	82
5.2.1.	OBJETIVOS DEL PROTOCOLO	83
5.2.2.	ALCANCE DEL PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO	83
5.2.3.	DEFINICIÓN DEL PROTOCOLO	84
5.2.4.	PERSONAL INVOLUCRADO	84
5.2.5.	RESPONSABILIDADES	84
5.2.6.	PREVALIDACIÓN	86
5.2.7.	APROBACIÓN DEL PROTOCOLO	86
5.2.8.	PROCEDIMIENTO	86
5.2.8.1.	FABRICACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO LÍQUIDO	86
5.2.8.2.	FILTRACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO	88
5.2.8.3.	LLENADO ASÉPTICO DE LA SOLUCIÓN	90
5.2.8.4.	PRUEBA DE HERMETICIDAD	91
5.2.8.5.	REVISIÓN DE AMPOLLETAS	92
5.2.8.6.	INCUBACIÓN DE AMPOLLETAS Y CRITERIO DE ACEPTACIÓN	93
5.2.8.7.	ELABORACIÓN DEL REPORTE DEL PROTOCOLO	94
5.2.8.8.	FORMATOS DE VERIFICACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INYECTABLES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	95
6.	PERSPECTIVAS Y DISCUSIÓN	114
7.	CONCLUSIONES	116
8.	BIBLIOGRAFÍA	119

ÍNDICE DE FIGURAS

3.1.	FIGURA QUE MUESTRA LA RELACIÓN QUE EXISTE ENTRE LA VALIDACIÓN, CALIFICACIÓN Y CALIBRACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	14
3.2.	FIGURA QUE MUESTRA LOS MOVIMIENTOS A REALIZAR EN LA LIMPIEZA DE ÁREAS CRÍTICAS	25
3.3.	FIGURA QUE MUESTRA LAS ACTIVIDADES A REALIZAR	30
3.4.	FIGURA QUE MUESTRA LAS ACTIVIDADES YA EN LA PLANTA PRODUCTIVA	31
3.5.	FIGURA QUE MUESTRA UN PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN	35
5.1.	FIGURA QUE MUESTRA LAS ACTIVIDADES QUE DEBE DESEMPEÑAR UN OPERADOR EN FUNCIÓN DE SU CAPACITACIÓN	72
5.2.	FIGURA QUE MUESTRA LA OPTIMIZACIÓN DE UN SISTEMA DE AGUA	76

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

3.1.	FOTOGRAFÍA DE POTENCIÓMETRO	11
3.2.	FOTOGRAFÍA DE CROMATÓGRAFO DE GASES	12
3.3.	FOTOGRAFÍA DE CROMATÓGRAFO DE LÍQUIDOS	12
3.4.	FOTOGRAFÍA DE TERMÓMETRO Y MANÓMETRO	13
3.5.	FOTOGRAFÍA DE ESTUFA Y DISOLUTOR	13
3.6.	FOTOGRAFÍA DE ACABADOS ARQUITECTÓNICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	19
3.7.	FOTOGRAFÍA DE LOS ACABADOS SANITARIOS EN PARED, PISO, TECHO Y VENTANAS	19
3.8.	FOTOGRAFÍA DE LOS COMPONENTES DE UN SISTEMA DE AGUA	44
3.9.	FOTOGRAFÍA DE ALGUNOS EQUIPOS UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN DE INECTABLES	50

ÍNDICE DE TABLAS

3.1.	TABLA QUE MUESTRA LA CLASIFICACIÓN DE ÁREAS SEGÚN NOM-059 EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA	6
3.2.	TABLA QUE MUESTRA LOS COMPONENTES DE CONTROL AMBIENTAL TOTAL	37
3.3.	TABLA QUE MUESTRA LOS PRINCIPALES MECANISMOS DE PURIFICACIÓN DE AGUA	43
3.4.	TABLA QUE MUESTRA LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE MICROORGANISMOS	57
5.1.	TABLA QUE MUESTRA LOS PASOS A REALIZAR EN LA CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN	65
5.2.	TABLA QUE MUESTRA LOS PASOS A REALIZAR EN LA CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN	65
5.3.	TABLA QUE MUESTRA LOS PUNTOS A DESARROLLAR EN LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS	74
5.4.	TABLA QUE MUESTRA LAS PRUEBAS A REALIZAR PARA CADA PARÁMETRO EN EL ÁREA ASÉPTICA	78

ÍNDICE DE FORMATOS

5.2.7.7.	FORMATOS DE VERIFICACIÓN DEL DEPARTAMENTO DE INECTABLES EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA ESTABLECIDA EN MÉXICO (LLENADO ASÉPTICO).	96
FVEIN001	FORMATO DE PERSONAL 1	97
FVEIN002	FORMATO DE EQUIPOS 1 Y 2	98
FVEIN003	FORMATO DE ÁREA	100
FVEIN004	FORMATO DE PERSONAL 2	101
FVEIN005	FORMATO AMBIENTAL 1	104
FVEIN006	FORMATO AMBIENTAL 2	106
FVEIN007	FORMATO AMBIENTAL 3	108
FVEIN008	FORMATO ASEGURAMIENTO DE CALIDAD	110
FVEIN009	FORMATO DE MANUFACTURA	111
FVEIN010	FORMATO DE FILTRACIÓN	112
FVEIN011	FORMATO DE LLENADO DEL CST	113

GLOSARIO

SSA	Secretaria de Salud
NOM-059	Norma Oficial Mexicana Número 059
PNO's	Procedimiento Normalizado de Operación
BPM's	Buenas Prácticas de Manufactura
HEPA	High Efficiency Particulate Air
ISO	Internacional Organization Standarization
EU	European Union
USP	United States Pharmacopeia
PAM's	Prácticas Adecuadas de Manufactura
HVAC	Heating Ventilation and Air Conditions
QA	Quality Assurance
QAS	Quality Assurance System
OQ	Operational Qualification
PQ	Performance Qualification
IQ	Instalation Qualification
EGO	Exámen General de Orina
BH	Biometría Hemática
ExF	Exudado faringeo
QS	Química Sanguínea
UMA	Unidad Manejadora de Aire
SWAP	Técnica con Hisopo en la Validación de Limpieza
RINSE	Técnica con Enjuague en la Validación de Limpieza
TOC	Carbono Orgánico Total
ADP	Agar Dextrosa Papa
AST	Agar Soya Tripticaseína
CFR	Code Federal Regulation
FDA	Food and Drug Administration

1. INTRODUCCIÓN

Dentro de la Industria Farmacéutica, y en cualquier área que se labore se tiene como principal objetivo producir medicamentos de la más alta calidad, que cumplan con las más exigentes especificaciones, y para ello es necesario garantizar de manera fidedigna y documentada de que se está realizando un trabajo capaz de satisfacer los requerimientos regulatorios tales como los que emite la SSA a través de su NOM-059, tal es el caso de las formas farmacéuticas estériles; ya que al producir estas formas farmacéuticas, es necesario satisfacer una serie de requisitos que se enumeran de manera muy específica dentro de la norma. Sin embargo el cumplir satisfactoriamente con cada una de las características que debe tener nuestro personal, área, equipos y proceso en sí, no resulta nada fácil, y es entonces cuando el profesional se pregunta ¿cómo controlar un proceso tan complicado que garantice que mi producto es estéril, además de cumplir con los requisitos de la NOM-059?, todo ello se ha convertido en un verdadero problema para las Industrias Farmacéuticas, lo que desemboca en grandes inversiones sin tener a bien delimitado cual es el verdadero problema. Contar con un documento tal como el "PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO DENTRO DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA", es sin duda una gran herramienta que le permitirá a la Industria Farmacéutica asegurar de forma sistemática cada una de las acciones a seguir para la correcta implementación del proceso en cuestión. El llenado Aséptico se convertirá entonces en un proceso totalmente controlado y por ende validado cuando se verifique la simulación con un medio de cultivo que pone a prueba tal proceso y que es requisito indispensable para la aprobación de las áreas destinadas a la producción de dichas formas farmacéuticas por las Autoridades Sanitarias correspondientes.

Así, que es por ello necesario, además de indispensable, contar con un Protocolo que indique el camino adecuado en el proceder de las acciones necesarias para garantizar el éxito en la producción de parenterales.

El Protocolo General para la Simulación de un Proceso de Llenado Aséptico en la Industria Farmacéutica es más que un documento para garantizar el cumplimiento de una norma, sino que es la base de la verdadera calidad y esterilidad en los productos farmacéuticos parenterales, y ello sin duda será apreciado más allá de las fronteras de las plantas farmacéuticas, ya que aquella Industria Farmacéutica que lo implemente a conciencia no solamente será apreciada y reconocida por su calidad, sino por una verdadera vocación de servicio a favor de la salud de todos y cada uno de los mexicanos a los que se les administren sus productos farmacéuticos estériles.

Q.F.B. ISRAEL MARTÍNEZ GÓMEZ

2004

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL:

- * Elaborar un Protocolo General para llevar a cabo la Simulación de un proceso de Llenado Aséptico en la Producción de Formas Farmacéuticas Estériles.

2.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- * Resaltar la importancia de los Requerimientos Regulatorios en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Estériles.

- * Establecer las Especificaciones Mínimas Requeridas para la Aceptación de un Llenado Aséptico Satisfactorio.

- * Dar a conocer la trascendencia de los Procedimientos Necesarios para realizar la Calificación de Personal, Áreas, Equipos y Sistemas Críticos en el Llenado Aséptico.

3. GENERALIDADES

3.1 **MARCO REGULATORIO.** 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 garanticen la calidad de los mismos y la Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos, empleando como referencia la ley general de salud, Reglamentos de Insumos para la Salud; de esta forma es como la Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para el procesado de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, que tiene como objeto proporcionar medicamentos de calidad a los consumidores mexicanos, y así como lo menciona es de observancia obligatoria en establecimientos de la industria químico-farmacéutica, dedicados a la fabricación de medicamentos y productos biológicos para uso y consumo humano.

Al margen de las instrucciones antes descritas y con fundamento en la ley, la Norma Oficial Mexicana 059 SSA, establece las directrices a seguir en el cumplimiento de las condiciones adecuadas de manufactura para los medicamentos y productos biológicos. Esta Norma Oficial Mexicana describe de forma precisa su OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN, así como sus DEFINICIONES, SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS, a fin de uniformar criterios, tanto para las autoridades, como para las Industrias Farmacéuticas. Basadas en esta norma las Industrias tienen que demostrar que la ORGANIZACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO está debidamente estructurada, que cuente con un organigrama definido, con suficiente personal para realizar todas y cada una de las operaciones, desde Gerentes, pasando por Jefes de áreas, Supervisores de personal, Químicos, Operarios, etc.; verifica además que los productos se fabriquen dentro de especificaciones y siguiendo las Prácticas Adecuadas de

Manufactura y Procedimientos Normalizados de Operación; por otra parte verifica que las áreas, equipos y sistemas críticos, se encuentren en óptimas condiciones de operación. Además, regula las actividades y características del PERSONAL, éstos, deben cumplir con obligaciones y responsabilidades que deberán estar por escrito, deben cumplir con un programa de capacitación, un adecuado procedimiento de vestido, en especial en las áreas asépticas, las que son de nuestro particular interés en el presente protocolo, deben así mismo cumplir con la verificación periódica del personal en cuanto a su salud. De igual forma el personal debe utilizar los Procedimientos Normalizados de Operación de cada área de Fabricación a fin de estandarizar la calidad en cada uno de sus lotes productivos y estos procedimientos cumplirán la función de ser documentos de capacitación interna.

Dentro de las Industrias Farmacéuticas, debe existir un sistema de DOCUMENTACIÓN, que sea eficiente, tal sistema debe permitir, la revisión, distribución, modificación o cancelación de cualquier documento maestro, debe así mismo permitir la conservación de los documentos por un periodo determinado, además de contar por supuesto con los documentos legales descritos en la norma.

Por otra parte la Norma Oficial Mexicana 059 SSA,, describe aspectos relacionados al DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UN ESTABLECIMIENTO DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA, donde menciona aspectos tales como que la construcción debe garantizar la protección de los medicamentos que elabora la Fábrica. También debe garantizar que el espacio sea el adecuado para el libre flujo de materiales, materias primas, gráneles, producto terminado, y personal. Dentro de sus instalaciones, las superficies deben contar con acabados sanitarios, las áreas deben estar iluminadas, ventiladas y contar con controles de aire, presiones diferenciales, temperatura, humedad, además del monitoreo de partículas viables y no viables para el caso específico de las áreas limpias y asépticas. La NOM-059, establece un estricto control en la fabricación, tanto en el manejo de Materia Prima y Materiales de Acondicionamiento, como códigos de identificación, etiquetas, empaques primarios y secundarios; así como en los

productos en su fase intermedia, a granel y terminados. Para el caso específico de control en la producción de formas farmacéuticas estériles, la producción de éstas debe realizarse en áreas limpias, a las que el personal, producto y/o los materiales ingresen o salgan cumpliendo una serie de requisitos, que deben ser establecidos en los PNO's correspondientes a fin de evitar cualquier tipo de contaminación, las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza a que corresponda su clasificación

Es precisamente donde la Norma establece el Control de la producción de formas farmacéuticas estériles, y menciona que la producción de parenterales debe realizarse en áreas especialmente diseñadas para tal efecto y que éstas deben mantener características idóneas en función de la clasificación de cada área, según corresponda de acuerdo al anexo de la NOM-059.Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Tabla que muestra la clasificación de áreas según NOM-059-SSA1-1993.

CLASIFICACIÓN	CLASE 100 ÁREA CRÍTICA ASÉPTICA BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL	CLASE 10,000 ÁREA CRÍTICA ASÉPTICA FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL	CLASE 100,000 ÁREA LIMPIA
PARTÍCULAS NO VIABLES	3,530/m ³	353,000/m ³	3,530,000/m ³
PARTÍCULAS VIABLES	<3/m ³	<20/m ³	<100/m ³
TEMPERATURA	18-23 ° C		
HUMEDAD RELATIVA	30-60%		
CAMBIOS DE AIRE/HORA	NO MENOS DE 20		
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN ÁREA CRÍTICA BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL	27m/min. ± 20%		
PRESIÓN DIFERENCIAL	1) NO MENOS DE 0.05 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE ÁREAS ASÉPTICAS. 2) NO MENOS DE 0.12 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE ÁREA ASÉPTICA Y NO ASÉPTICA.		

Las diversas operaciones de preparación de materiales, fabricación, llenado y esterilización deben realizarse en zonas separadas dentro del área limpia, y para el caso particular de los productos a procesar en llenado aséptico, deben establecerse las condiciones y parámetros dentro de un protocolo de "llenado simulado" ó simulación del proceso, dentro del área estéril, además, los procesos de esterilización deben estar validados; en las áreas limpias solo debe estar el número de personas indicadas para realizar las actividades, esto es particularmente importante durante los procesos asépticos, en cuyo caso y en la medida de lo posible debe inspeccionarse la actividad desde el exterior, dicho personal que realiza cada una de las actividades debe ser debidamente capacitado, en conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, técnicas asépticas, reglamentos internos, hábitos de higiene y otros conceptos relativos a la fabricación de productos farmacéuticos estériles. El material y el diseño de la ropa debe ser confortable y generar el mínimo de partículas, así mismo la que se use dentro del área de llenado, debe ser previamente esterilizada. El sistema de aire, agua, y en general los sistemas críticos, deben ser controlados y tener un programa de mantenimiento, que garantice su eficacia y todo ello debe estar documentado; deben existir PNO's, que establezcan el tiempo límite, entre la esterilización y la utilización de los materiales; la preparación y esterilización del producto y su llenado; la recolección de agua grado inyectable y su uso; el inicio y término del llenado; el tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas involucradas, además de todos y cada uno de los controles, con sus respectivas especificaciones. Es aquí donde el presente trabajo cobra una valiosa importancia, ya que se establecerá un Protocolo General para la Simulación del Proceso de Llenado Simulado, que es sin duda una importante guía para la elaboración de formas farmacéuticas estériles, dentro de la Industria Farmacéutica.

3.2. DEFINICIONES.

3.2.1 VALIDACIÓN. El principal objetivo del trabajo en una planta farmacéutica, es fabricar productos que cumplan con los más altos estándares de calidad al menor costo posible lo que significa validar cada uno de los procesos existentes en la Industria; en 1980, Theodore Byres definió el término VALIDACIÓN de la manera siguiente: *"Validar es proceder y documentar con suficiente evidencia para brindar un aseguramiento de la calidad basándose en criterios totalmente científicos para definir el proceso del cual se trate de manera que garantice cumplir con el objetivo para el cual fue creado"*. Existen tres razones principales del porqué la Industria Farmacéutica debe validar sus procesos, las cuales se refieren a (1) las regulaciones gubernamentales, (2) el aseguramiento de la Calidad y (3) la reducción del costo.

En México, la SSA en acuerdo a la NOM-059 no definen específicamente el como se debe validar un proceso, pero el concepto está fuertemente implicado en las Buenas Prácticas de Manufactura BPM'S, y en cada uno de los puntos de la Norma, por lo que el concepto de Buenas Prácticas de Manufactura sería peyorativo si no estuviese implicado el proceso de Validación.

Tal control en los procesos establecen un monitoreo directo al verificar el desempeño de los procesos de manufactura, ya que éstos, si no son adecuadamente controlados pueden ser la causa de variaciones en los lotes productivos y con ello ocasionar una disminución en la calidad del producto, lo que es sumamente delicado en la producción de formas farmacéuticas estériles, ya que el pobre monitoreo de áreas y control en las partículas, tanto "viables" como "no viables", deriva en una baja calidad de producto y con ello en el incumplimiento de las normas regulatorias, y en el peor de los casos, en el perjuicio de la salud humana.

Dichas características de los Productos Farmacéuticos estériles por producir, deben ser consistentes con las especificaciones y deben provenir de un estricto control en el desarrollo del proceso (Control en Proceso); obteniendo así datos que tratados estadísticamente, establecen con mayor precisión la variabilidad de nuestro proceso productivo.

Las Prácticas Adecuadas de Manufactura, también implican conceptos tales como la calificación del personal; el control en la producción y sus procedimientos, a fin de garantizar la calidad en los productos; el diseño adecuado de los equipos y su calibración; la calificación de áreas y de personal, entre otros conceptos que describiremos mas adelante; todo ello con la única finalidad de producir formas farmacéuticas estériles de la más alta calidad.

En el renglón del Aseguramiento de la Calidad, entender este concepto sin la validación de los procesos productivos, sería prácticamente imposible. El proceso de Validación y las Prácticas Adecuadas de Manufactura, son dos conceptos, que no pueden estar separados y son esenciales en el Aseguramiento de la Calidad.

Por último la consideración de la reducción de los costos, enfocado a la validación de un proceso, implica una producción más eficiente, que conlleva a un proceso con menos errores y trabajo más efectivo, con menos rechazos y en un tiempo mínimo, lo que se traduce en procesos productivos de formas farmacéuticas estériles, mas efectivos y eficientes.

El objetivo del presente trabajo es realizar un protocolo del proceso de "*Llenado simulado*" totalmente controlado y por ende validado. En resumen, la Industria Farmacéutica utiliza en sus áreas productivas, y en especial en las áreas destinadas a la producción de formas farmacéuticas estériles, sofisticadas instalaciones y equipos, así como personal altamente calificado; el eficiente uso de todos y cada uno de estos recursos es necesario para tener éxito en la producción

de inyectables. El costo en fallas, rechazos, reproceso, quejas, etc., son parte significativa del costo total de producción. Un minucioso estudio y control del proceso de producción (**VALIDACIÓN**), es totalmente necesario si se quieren reducir los costos en la implementación de la productividad.

3.2.2 CALIFICACIÓN. La validación de un proceso requiere de la calificación de cada uno de los elementos importantes en el proceso, la relativa importancia de cada elemento, puede variar enormemente de proceso en proceso, así que calificar cada uno de los componentes del proceso resulta en una validación total del mismo. Algunos de los componentes comúnmente considerados en un proceso global a validar son:

- PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS VALIDADOS
- CALIBRACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS
- SISTEMAS CRÍTICOS DE SOPORTE CALIFICADOS
- CALIFICACIÓN DE PERSONAL (OPERADORES)
- MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE EMPAQUE
- EQUIPOS CALIFICADOS
- INSTALACIONES CALIFICADAS
- PROCESOS DE MANUFACTURA Y ACONDICIONAMIENTO VALIDADOS
- DISEÑO DEL PRODUCTO (VALIDADO)

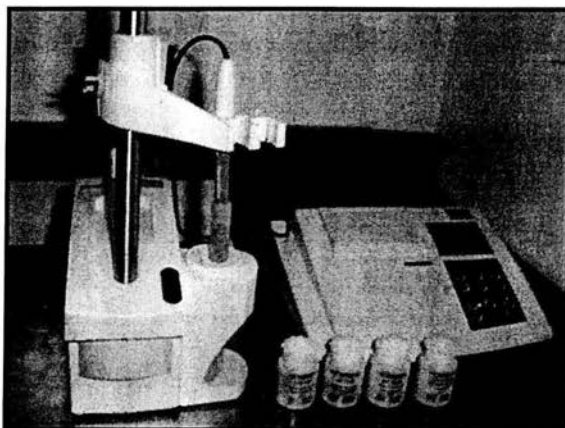
entre otros, y éstos deben ser debidamente calificados y monitoreados constantemente. La NOM-059 SSA, en su apartado referente a la producción de formas farmacéuticas estériles, establece los puntos mencionados, como requisitos indispensables para llevar a cabo un proceso de "Llenado Simulado", así mismo establece límites y especificaciones en cuanto al control ambiental, el medio a utilizar, los resultados a obtener y los límites permisibles, lo que pone a prueba a todo el equipo de trabajo, tanto humano como técnico en una planta farmacéutica donde se haya calificado cada componente y por ende se pretenda validar el proceso, para realizar el "Llenado Simulado".

3.2.3 CALIBRACIÓN. Los procesos farmacéuticos usan diferentes tipos de mediciones y para realizarlas utilizan equipos o instrumentación de medición con el objetivo de controlar el proceso. Este tipo de control tiene muchas ventajas, y se puede llevar a cabo a través de un apropiado mecanismo electrónico, mecánico ó por ajustes manuales realizados por un operador. En cualquier caso la apropiada lectura de un equipo de medición es crítica para el proceso.

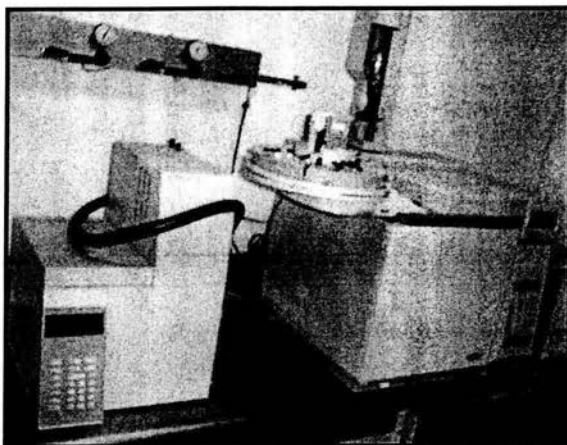
Calibración, puede ser definida como la comparación de una medida estándar ó instrumento de medida exactamente conocida con otro estándar ó instrumento que detecte, reporte, correlacione y/o elimine por ajuste cualquier variación en la medida ó lectura realizada por el instrumento de calibración que se esté comparando.

Algunos de los instrumentos que necesitan ser calibrados, son las balanzas, termómetros, manómetros, termo higrómetros, calculadoras, computadoras, pH-metros, etc. (Fotografía Núm. 3.1., 3.2, 3.3., 3.4., 3.5.). Antes de que los estudios de validación sean realizados, la exactitud y la confiabilidad de los equipos de medición tiene que ser controlada, evaluada y monitoreada con el objetivo de asegurar su confiabilidad durante el proceso. Esta calibración se lleva a cabo tempranamente en el plan maestro de validación, las especificaciones y frecuencia de la calibración debe ser adecuada al uso del instrumento de medición de que se trate y así mismo en el contexto del proceso farmacéutico de LLENADO ASÉPTICO.

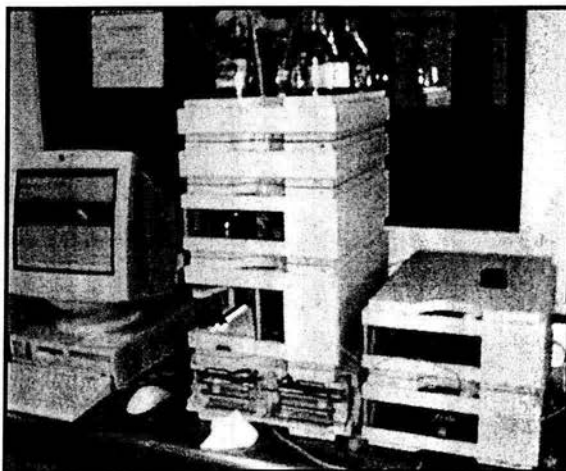
FOTOGRAFÍA 3.1. Muestra un Potenciómetro, medidor de pH. WTW.



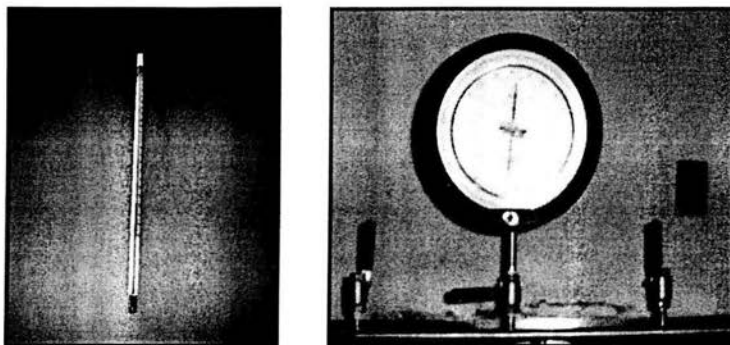
FOTOGRAFÍA 3.2. Muestra un Cromatógrafo de Gases. (Cortesía HP).



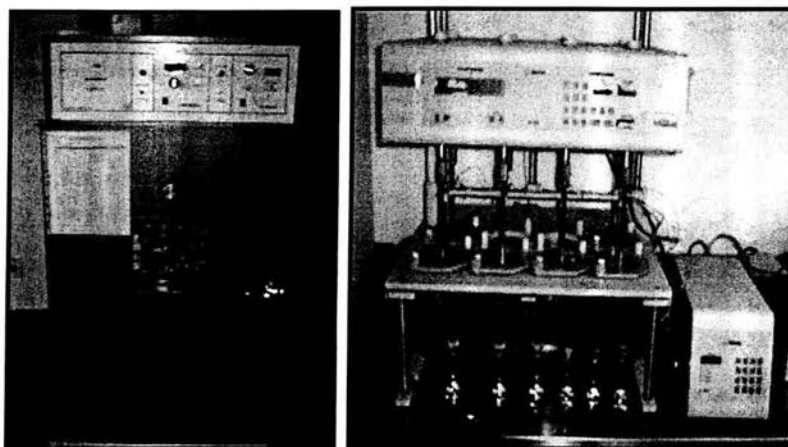
FOTOGRAFÍA 3.3. Muestra un Cromatógrafo de Líquidos HP 1100 (Cortesía HP).



FOTOGRAFÍA 3.4. Muestra instrumentos que comúnmente se calibran (termómetro, manómetro).



FOTOGRAFÍA 3.5. Muestra instrumentos que comúnmente se califican y calibran sus instrumentos de medición (estufa con temperatura y Humedad controlada y Disolutor Automático) Cortesía Cary Varian.

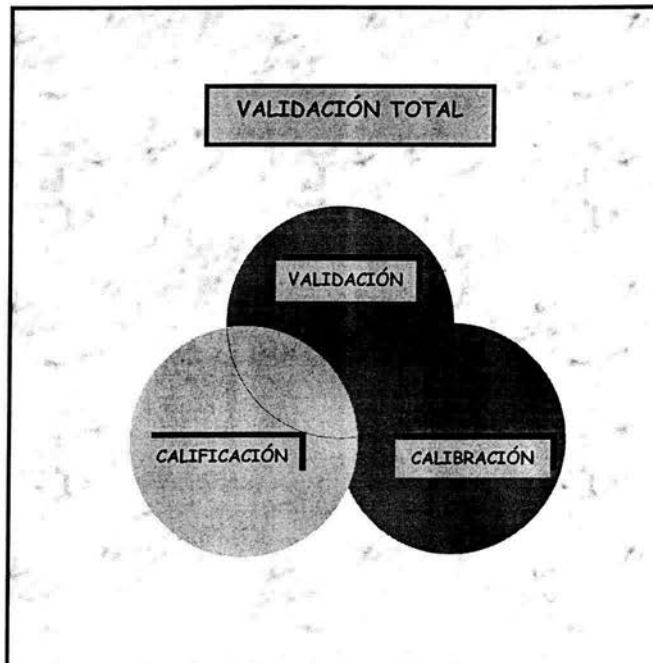


Por último es necesario realizar una serie de reflexiones acerca de la importancia de la validación para llevar a cabo un proceso de "Llenado Simulado", tales consideraciones están representadas de manera global en la Fig. Núm. 3.1. La validación es una extensión de los conceptos del aseguramiento de la calidad, con ayuda del control en proceso se asegura la calidad del producto, en otras palabras, validación y control en proceso son el corazón de las Buenas Prácticas de

Manufactura, sin éstos dos elementos es imposible producir formas farmacéuticas estériles de calidad consistente.

El proceso de validación es un concepto que es fundamental en el cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura y del programa de Aseguramiento de la Calidad, y este último no se considera muy efectivo sin la validación. Los estudios de validación, inevitablemente desembocan en la optimización de los procesos, mejora en la producción y disminución de costos en la manufactura de productos estériles. La inversión que se realice en la validación como aquella que se realice en personal calificado, sólo podrá tener excelentes resultados.

Fig. Núm. 3.1. Figura que muestra la relación existente entre el proceso de calificación y calibración con el concepto de validación.



3.2.4 ÁREAS LIMPIAS, DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN, UN ANTECEDENTE. Las áreas limpias son una parte integral del proceso de manufactura necesario para fabricar productos estériles. Los productos estériles requieren clasificaciones para cuartos limpios clase 100,000 a clase 100. El interés en el diseño y construcción de este tipo de instalaciones se centra en la eliminación de partículas clasificadas como "no viables" y partículas clasificadas como "viables" que bien éstos últimos pueden reproducirse formando colonias bajo condiciones ambientales apropiadas.

Los productos inyectables son aquellos que se introducen directamente en el torrente sanguíneo, desviando los mecanismos de defensa del cuerpo humano, normalmente disparados por el intestino, al ingerir medicamentos por vía oral.

Para que sean efectivos estos productos y para prevenir reacciones en el paciente, éstos deberán ser estériles. Así, mientras las industrias farmacéuticas sólo se preocupen por la eliminación de partículas "no viables" estaremos observando áreas continuamente monitoreadas y controladas, vigilando continuamente la composición de contaminantes en el ambiente. Bien, una analogía simple pudiera ser que mientras un área limpia esté funcionando consistentemente con un conteo de partículas de alrededor de 10 partículas/pie³, se considera un éxito desde el punto de vista de las regulaciones prevalecientes hasta la fecha, pero si tan solo una de esas partículas corresponde a la unidad de una colonia de microorganismos, el cuarto será una falla total.

El diseño de áreas limpias para la fabricación de productos estériles, descansa en los criterios definidos en relación con los productos a ser fabricados y los procesos utilizados para producirlos. Antes de la programación de los espacios en las áreas limpias, se deben tomar decisiones relacionadas con la clasificación de las diversas áreas destinadas a actividades tales como:

- El número de productos por producir
- Tipo de productos a producir
- Septicidad del ambiente
- Requerimientos de soporte en el proceso, como la esterilización de los materiales de entrada y salida, la vestimenta requerida y los niveles de presurización
- Requerimientos de Temperatura y Humedad

Aún ahora, la mayoría de las operaciones en los procesos farmacéuticos involucran una interacción significativa de los empleados dentro del cuarto limpio, para llevar a cabo varias funciones de fabricación, tales como el control de la calidad, validación y mantenimiento. Debido a esto, es importante el sistema de filtración, el control de temperatura y los diferenciales en presión entre los espacios.

El personal es la principal causa generadora de partículas dentro de éste tipo de áreas limpias. El flujo de aire y el sistema de filtración del cuarto limpio deberá proveer suficientes cambios de aire para la eliminación de partículas durante las operaciones productivas y durante el tiempo en que el área se encuentre en condiciones de espera, es decir, tanto en condiciones dinámicas como estáticas.

Un aspecto crítico en el diseño de sistemas de flujo de aire es el mantener velocidades bajas para el intercambio de aire. Al limitar el espacio disponible para el intercambio de aire, como una función en la planificación del área limpia y la colocación del equipo, el que esté a cargo del diseño del área puede crear una situación de turbulencia en las áreas clase 100, donde las operaciones de llenado de producto final ocurren de manera rutinaria.

Como el personal utiliza una vestimenta especial en estas áreas, ellos transpiran causando el desprendimiento de bacterias y partículas de su piel, aumentando los niveles de carga biológica dentro del área limpia. El sistema HVAC deberá estar diseñado para controlar la temperatura y la humedad con la finalidad de eliminar esta situación lo más que se pueda. Debido a la dependencia de las operaciones de los procesos farmacéuticos, y en particular de los llenados asépticos, existen circunstancias que debemos controlar, tal es el caso del movimiento del personal dentro de las áreas, así como la introducción de materiales y la salida de éstos en caso necesario, así mismo la entrada del personal de mantenimiento y sus operaciones dentro del área limpia, para ello las diferenciales de presión son un exitoso sistema de prevención contra la introducción de partículas, tanto "viables" como "no viables", que pudieran introducirse a las áreas limpias y son usados precisamente para aislar ó limitar los espacios denominados como críticos.

El uso efectivo de las presiones en cascada, de mayor (área crítica) a menor (área limpia) deberá mantenerse siempre en una medida de 0.05'' de columna de agua.

Las áreas críticas o de llenado del producto, deben mantener condiciones específicas, tales condiciones son la presión positiva del aire con respecto a las áreas adyacentes; los cambios de aire por hora que se especifican en la NOM-059 (no menos de 20 /hora); el control de partículas viables y no viables; la forma de operar dentro de éstas zonas y una serie de requisitos que deben ser implementados, monitoreados y controlados con el propósito de establecer si tales condiciones del área están dentro o fuera de especificaciones.

Así mismo es importante que el área crítica y las áreas adyacentes a ésta, mantengan sus condiciones ambientales y sus controles estén funcionando

correctamente, así como el monitoreo de las áreas sea constante y lo más preciso posible, a fin de mantener las condiciones ambientales del área.

ASPECTOS DE LA CONSTRUCCIÓN. Los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura para la limpieza y para mantener estas condiciones, determina el uso de materiales y terminados para áreas limpias que sean lisos, rígidos, químicamente inertes, los cuales proporcionarán una resistencia aceptable al proceso y la limpieza con productos químicos. Se deberá prestar una atención especial al impacto en las características de dureza, uso y generación de partículas.

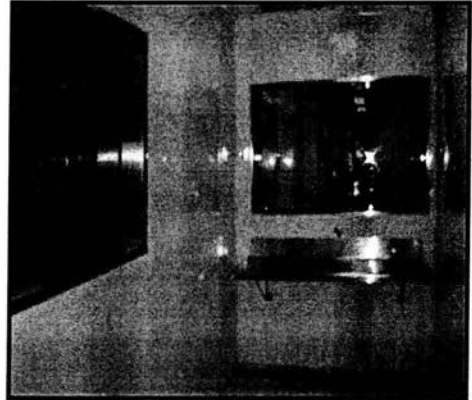
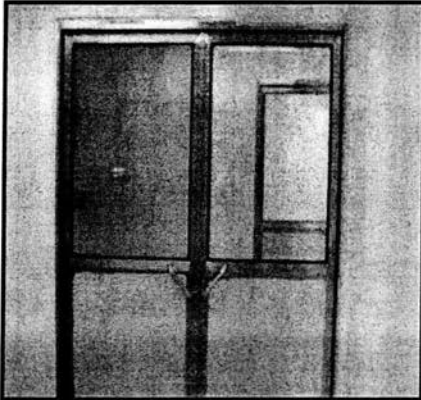
La principal preocupación en la selección de materiales se centra en la implementación de los procedimientos internos. Todas las superficies en los cuartos limpios, deberán limpiarse frecuentemente frotándolos, lavándolos con lienzos húmedos, en muchos casos, con químicos que se consideran como agentes de limpieza agresivos.

Los frecuentes movimientos de los equipos como los tanques portátiles, requerirán materiales resistentes al impacto, deberá contar con paredes duraderas y protección en las esquinas para prevenir daños que puedan ser producidos por el continuo movimiento de los tanques.

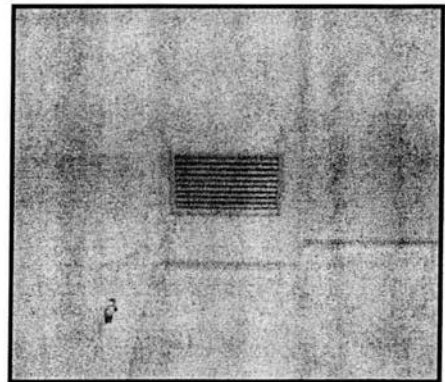
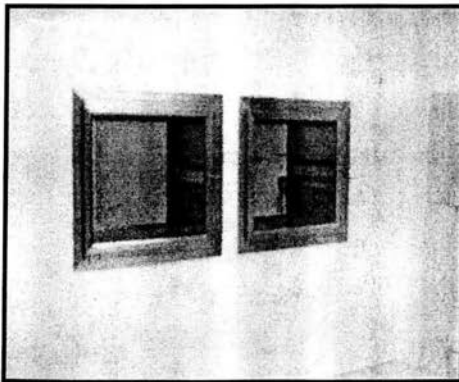
Los detalles arquitectónicos de las áreas limpias deberán centrarse en la eliminación de áreas de contaminación por la entrada/salida y las áreas que promueven el estancamiento ó la acumulación de partículas, disminuyendo al mismo tiempo las superficies mas grandes las cuales atraerán hacia si y/o recogerán las partículas. Es por lo tanto importante tener construcciones sin divisiones en los marcos de puertas y ventanas, procurando marcos soldados y cerrajería sellada. Se requiere además del uso de cajas de electricidad sin obturadores salientes, y estar seguro de que la construcción está a la medida exacta, las paredes deben estar

selladas en el techo para prevenir la propagación del polvo y de remanentes entre las paredes. También se debe estar seguro que los aditamentos dentro del cuarto limpio estén provistos de empaques totalmente sellados. (Fotografías 3.6 y 3.7).

FOTOGRAFÍA 3.6. Muestra los acabados arquitectónicos para áreas limpias en la Industria Farmacéutica. Nótese los acabados en puertas y ventanas.



FOTOGRAFÍA 3.7. Muestra los acabados sanitarios entre piso, pared y esclusas. Nótese las curvaturas entre las uniones.



3.2.5. LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS. Por definición, un cuarto limpio es un ambiente controlado, donde la presión del área, el nivel de partículas viables y no viables, la temperatura y la humedad relativa son monitoreados y mantienen niveles de acuerdo a las especificaciones establecidas. En este tipo de áreas el elemento clave es la filtración del aire que se logra por el uso de filtros de aire HEPA (high-efficiency particulate air). Los cuartos limpios son clasificados por la limpieza de su aire. Las clases de áreas que son comunes en la industria farmacéutica son las clases 100,000; 10,000; 1,000 y 100 y éstas se determinan por el número de partículas que hay por metro cúbico de aire y que son partículas no mayores a los 0.5 μm . de diámetro. La clase 100 es la que se ha determinado para las operaciones en el proceso de llenado aséptico.

Un cuarto limpio opera con un específico nivel de partículas y contaminación microbiológica como lo definen la actual regulación gubernamental emitida en la NOM-059 y otros estándares internacionales. *Contaminación* se define como cualquier material, sustancia ó energía que afecta al proceso de nuestro producto. Esto puede ser en forma de partículas; fibras de tejidos ó telas; partículas derivadas de los viales rotos. Por otra parte la contaminación microbiana puede ser generada por el personal, agua, por las unidades de filtración de aire ó por la mala limpieza de las superficies de los equipos utilizados en el proceso.

Tanto partículas "viables" y partículas "no viables" son el principal reto a vencer en las áreas destinadas al llenado aséptico. Para el mantenimiento del nivel de limpieza de partículas y la restricción en la entrada de contaminación microbiológica es necesario entender las bases teóricas y prácticas sobre las interacciones de las partículas con las superficies y el ambiente en las áreas limpias, además de técnicas especiales en la aplicación de sanitizantes y/o desinfectantes y en la apropiada selección de éstos.

LIMPIEZA. En la limpieza nos encontramos frente a partículas, y una partícula es un objeto que es sólido, líquido o ambos, usualmente entre 1 nanómetro y 1 milímetro de tamaño. Las partículas visibles, se encuentran entre los 40 μm y los 50 μm . Existen muchas técnicas de limpieza tales como la limpieza con máquinas rotativas, limpieza manual con textiles y otras, que son muy efectivas en la remoción de partículas mayores a las 100 micras, pero no son tan efectivas en la remoción de aquellas partículas menores de 40 micras. La remoción de las partículas requiere del "rompimiento" de las fuerzas adherentes que mantienen a la partícula unida en la superficie a limpiar. Ello se logra con el uso de agentes que son compatibles con las superficies a limpiar, la clase de área limpia y los procesos a realizar. Un líquido y su agente de limpieza reduce las fuerzas de Van der Waals, disipa las fuerzas electrostáticas y si un surfactante está presente, reduce la adhesividad capilar. Así mismo los líquidos también tienen la capacidad de disolver partículas.

Una apropiada capacitación del personal en la limpieza, usando las metodologías y los equipos apropiados, puede garantizar la consistencia en la remoción del 95% de las partículas mayores a los 5 μm . De cualquier forma, partículas submicrométricas son extremadamente difíciles de remover, a menos que se tengan procedimientos sumamente optimizados y validados que garanticen la remoción de este tipo de partículas.

La limpieza es el proceso por el cual hay remoción de grasa, y otras partículas de la superficie, así mismo previene la acumulación de contaminantes (un material, sustancia o carga electrostática que provoque la adhesividad de las partículas a la superficie de los utensilios o los equipos). Los utensilios, herramientas y equipo deben estar libres de polvo y grasa antes de su sanitización o esterilización.

Por otra parte las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP's) recomiendan el uso de utensilios y herramientas de limpieza específicos para cada área, esto también es aplicable para aquellos que se utilicen tanto en paredes como en pisos, con el propósito controlar, aún más, la limpieza de éste tipo de áreas.

Selección de Agentes de Limpieza. Los agentes de limpieza deben estar libres de iones, no generar residuos o partículas detergentes. Estos incluyen los de tipo acuoso (ácidos y alcalinos) ambos con ó sin desinfectantes, detergentes o solventes como base. Los aerosoles de limpieza generalmente no son aceptados para áreas limpias, ya que pueden ocasionar turbulencias y romper con el flujo laminar. Para el proceso de selección de un agente limpiador se recomienda seguir los criterios siguientes.

- **COMPATIBILIDAD CON EL PRODUCTO.** El agente de limpieza no debe crear reacción alguna con el producto.
- **COMPATIBILIDAD CON EL PROCESO.** Los agentes de limpieza no deben ocasionar corrosión, daños ó interrupciones electrónicas en los equipos utilizados en el proceso.
- **COMPATIBILIDAD CON EL ÁREA LIMPIA.** El agente de limpieza no debe reaccionar con los recubrimientos de las paredes, pisos, luz emitida por las lámparas.
- **COMPATIBILIDAD CON EL AMBIENTE.** El agente de limpieza debe ser compatible con el medio ambiente cuando éste se deseché y no ser tóxico para los seres humanos.
- **COMPATIBILIDAD CON LOS DESINFECTANTES.** Si el agente de limpieza es seguido de un agente desinfectante ó una solución sanitizante, éstas no deben reaccionar ó crear una inestabilidad química.

El criterio definido como **COMPATIBILIDAD CON EL PRODUCTO**, es quizá el aspecto más importante, ya que residuos del agente pueden afectar la calidad ó seguridad del producto. Un último aspecto y no por ello menos importante es el

agua que debe ser utilizada en los procesos limpieza y ésta debe ser de igual grado ó calidad que la del proceso a implementar. Unos ejemplos pueden incluir agua desionizada, agua de ósmosis inversa, agua destilada, agua filtrada y potable, y agua grado inyectable. Para áreas asépticas, el agua grado Inyectable es la idónea para éste tipo de procesos, además ésta debe ser previamente filtrada

PROCEDIMIENTOS. Una regla fundamental en la limpieza de áreas asépticas es que nunca debemos adicionar aceite o polvo a las áreas con nuestras técnicas de limpieza, por lo que un adecuado procedimiento de limpieza tendrá que ser empleado, y dependerá del tipo de superficie a limpiar, el nivel y naturaleza de la contaminación y por último se debe definir el nivel de limpieza que se requiere. Así mismo la elección de la técnica para la limpieza es muy importante, la limpieza y la remoción de partículas y grasa por medio de un paño, y por medio de equipos de remoción de partículas, estas son técnicas aceptadas para la limpieza de áreas asépticas; las técnicas no permitidas en las áreas limpias, son aquellas que involucran técnicas tales como limpiar con cepillos y brochas, ya que pueden generar partículas, el limpiar con reactivo químicos en aerosol, puede ocasionar un daño en los filtros HEPA u ocasionar una reacción con los desinfectantes.

La limpieza debe realizarse del área más crítica a la menos crítica, es decir, del área de llenado aséptico, al área de vestido, así mismo la limpieza vertical debe realizarse de techo a piso; para el caso de la limpieza horizontal, debe realizarse del área de los filtros HEPA hacia el área menos crítica, esta secuencia de limpieza generalmente es asistida por el flujo de aire que ayuda a la eliminación de las partículas.

Así mismo deben limpiarse otras superficies adyacentes a los filtros HEPA, estas superficies generalmente sobresalen del techo, tales superficies son los resquicios de las lámparas, los detectores de humo, los paneles, todos los relieves presentes se tienen que limpiar antes de terminar con la superficie total

del techo. Por otra parte es importante mencionar que se deben usar movimientos de limpieza en una sola dirección y que éstos se traslapen como lo muestra la Fig. Núm. 3.2. A continuación se enumeran algunas consideraciones para la correcta limpieza de las áreas.

- NO UTILIZAR MOVIMIENTOS CIRCULARES.
- APLICAR LAS SOLUCIONES DIRECTAMENTE SOBRE LOS PAÑOS.
- NO APLIQUE LAS SOLUCIONES DIRECTAMENTE SOBRE LAS SUPERFICIES.
- LAS SOLUCIONES DE LIMPIEZA DEBEN CAMBIARSE POR LO MENOS CADA 3 Ó 4 m² O CUANDO HAYA CONTAMINACIÓN VISIBLE EN LAS SOLUCIONES.
- DEBEN ASÍ MISMO UTILIZARSE DIVERSOS PAÑOS PARA LA LIMPIEZA DE PAREDES, PISOS, TECHOS Y SUPERFICIES.

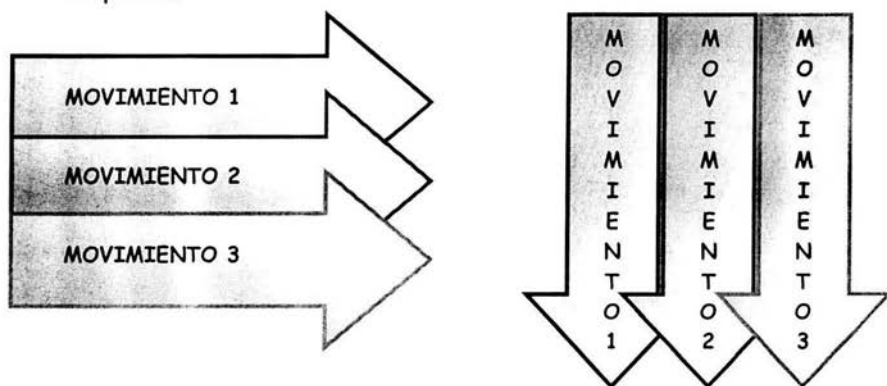
La exitosa operación de la limpieza depende principalmente del establecimiento de un programa de continuo de limpieza a fin de mantener el control sobre los contaminantes y lograr la protección requerida en el producto. La frecuencia de la limpieza la podemos basar en diversos factores tales como:

- EL NIVEL DE LIMPIEZA REQUERIDO
- LA CONTAMINACIÓN GENERADA DURANTE EL PROCESO DE MANUFACTURA DE ALGÚN PRODUCTO
- EL NÚMERO DE PERSONAL INVOLUCRADO EN EL ÁREA
- COMPATIBILIDAD DEL EQUIPO CON EL AMBIENTE DEL ÁREA LIMPIA
- RESULTADOS DE LAS PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS A LAS SUPERFICIES

Finalmente la adecuada documentación de los resultados de la limpieza es fundamental en el establecimiento de los datos que nos indiquen la

capacidad y la calidad en los procesos de limpieza de nuestra área aséptica a fin de establecer los controles adecuados.

Fig. 3.2. Figura que muestra los movimientos en una sola dirección y traslapados que deben realizarse al momento de llevar a cabo la limpieza de áreas asépticas.



SANITIZACIÓN. En años recientes la Industria Farmacéutica ha tenido nuevos requerimientos en la limpieza de áreas de manufactura, algunos de éstos han sido impuestos por organizaciones ó normas tales como la ISO (International Organization Standarization), EU (European Union), USP (United States Pharmacopeia) y por supuesto en nuestro país la NOM-059 Secretaria de Salud. Así mismo el control de partículas viables en las áreas limpias es necesario e indispensable, si bien la vestimenta adecuada y correctamente utilizada es una barrera para que los microorganismos del cuerpo humano no contaminen el área aséptica, de cualquier forma algunos microorganismos pudieran evadir las barreras tanto físicas como químicas de la propia área, es por ello importante que las Prácticas Adecuadas de Limpieza y Sanitización en áreas limpias tengan un estricto control y un adecuado programa para lograr el objetivo deseado, mantener los niveles de limpieza y desinfección en las áreas para el llenado simulado.

Desinfección es la remoción, destrucción ó inactivación de microorganismos en superficies inanimadas. La contaminación microbiológica puede destruir ó comprometer las características e integridad del producto. El control de los microorganismos requiere de la total implementación de un programa sistemático que incluye la limpieza y desinfección de superficies y además de validar las metodologías y evaluar los resultados para así definir la eficiencia de éstas actividades. Las actividades de sanitización requieren de la correcta elección y preparación del desinfectante, calificación y prueba de los procedimientos junto con los métodos adecuados de aplicación y remoción del agente sanitizante todo lo anterior es esencial para el logro de los niveles de control en la desinfección.

Existen cientos de productos disponibles que sirven para desinfectar, cada uno de ellos contienen potentes activos químicos y aditivos, sin embargo la efectividad de cada uno varia considerablemente y está siempre en función del microorganismo objetivo. Es extremadamente complicada la elección de un desinfectante capaz de satisfacer las necesidades de desinfección y su criterio de selección es a su vez un tanto difícil, ya que el criterio de búsqueda debe expandirse mas allá de la capacidad de desinfección, se debe considerar además, la corrosión que pueda causar en los equipos de producción y en los acabados de las instalaciones y por último el riesgo potencial de contaminación al producto.

Por otra parte los agentes desinfectantes varían ampliamente su forma de actuar en las células microbianas, aunque de manera general actúan sobre las proteínas estructurales comprometiendo a la célula del microorganismo y como consecuencia de ello provoca la muerte del mismo. Algunos de éstos agentes y su forma de acción se describen a continuación.

- ALCOHOLES. Extraen lípidos de las membranas celulares.
- DETERGENTES. Interrumpen la comunicación entre proteínas y Lípidos de la membrana celular.

- **HALÓGENOS.** Son agentes oxidantes, destruyen proteínas por oxidación de los grupos SO_2 .
- **FENOLES.** Causa el mal funcionamiento de la Membrana Celular.

APLICACIÓN. La frecuencia en la aplicación de los desinfectantes varía de área en área y el monitoreo de éstas determinarán el itinerario de aplicación; deben por tanto tomarse cuidados extremos en la aplicación de los desinfectantes, así mismo las superficies deben haber sido tratadas previamente con los procesos de limpieza correspondientes.

ROTACIÓN. Alternando diferentes tipos de desinfectantes en un periodo de tiempo se evita que los microorganismos creen resistencia a los diversos agentes ya que al utilizar un solo tipo de desinfectante puede provocar que el microorganismo genere resistencia a ese agente en específico. La rotación de sanitizantes es una práctica adecuada y se debe establecer un programa de aplicación de los mismos; la aplicación de los sanitizantes no debe alejarse del programa de rotación preestablecido a menos de que ocurra lo siguiente:

- QUE SE DETECTE LA PRESENCIA DE ALGÚN MICROORGANISMO RESISTENTE EN EL PRODUCTO MANUFACTURADO.
- LA CONTAMINACIÓN BIOLÓGICA DEL PRODUCTO AUMENTE DRAMÁTICAMENTE POR NIVELES NO ACEPTADOS.
- EL COSTO-BENEFICIO, HAYA SIDO ANALIZADO, RECOMENDADO Y VALIDADO.

MONITOREO DE LAS SUPERFICIES. Uno de los aspectos más importantes a considerar en el monitoreo de las superficies desinfectadas es determinar la efectividad de la limpieza y desinfección y ésta puede ser evaluada realizando un muestreo antes y después de llevar a cabo un proceso. Así mismo la superficie se monitorea en función del producto que será manufacturado, es decir, que debemos verificar que efectivamente fue posible remover todas y cada una de

las partículas de la manufactura anterior. El monitoreo debe llevarse a cabo en zonas localizadas donde es crítica la contaminación, por ejemplo, en áreas donde el producto está en contacto directo con las superficies, en el personal, etc. La localización de los puntos a monitorear puede variar enormemente, por ello es recomendable realizar un mapa de localización de dichos puntos.

Las placas de contacto son el mecanismo más común de muestreo, ya sea de manera directa o con la ayuda de hisopos; con dichas placas se promueve el crecimiento de las bacterias utilizando medio de cultivo como el AGAR SOYA TRIPTICASEINA y para el crecimiento de hongos con medio de cultivo AGAR DEXTROSAPAPA.

El monitoreo continuo y efectivo de las diversas superficies puede proveer de valiosa información acerca de la efectividad de la limpieza realizada, de la utilización apropiada de los desinfectantes, ó de las técnicas empleadas en la aplicación de los procedimientos de limpieza y por ende la probable resistencia de los microorganismos a diversos agentes.

3.3. PLANEACIÓN, DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN DE UN ÁREA ASEPTICA. La construcción de una planta farmacéutica implica un complejo proceso a ser desarrollado y si hablamos de un área para la producción de formas farmacéuticas estériles conlleva un análisis mas profundo en el desarrollo del proyecto. Este proceso involucra la interacción de diversas especialidades como la Ingeniería, así mismo debe estar presente el Aseguramiento de la Calidad y la Validación de todos y cada uno de los sistemas, equipos y personal, para el cumplimiento de la Normatividad vigente (PAM's) y la seguridad del producto, es decir, garantizar su esterilidad. Dentro de este proceso hay varios puntos a considerar:

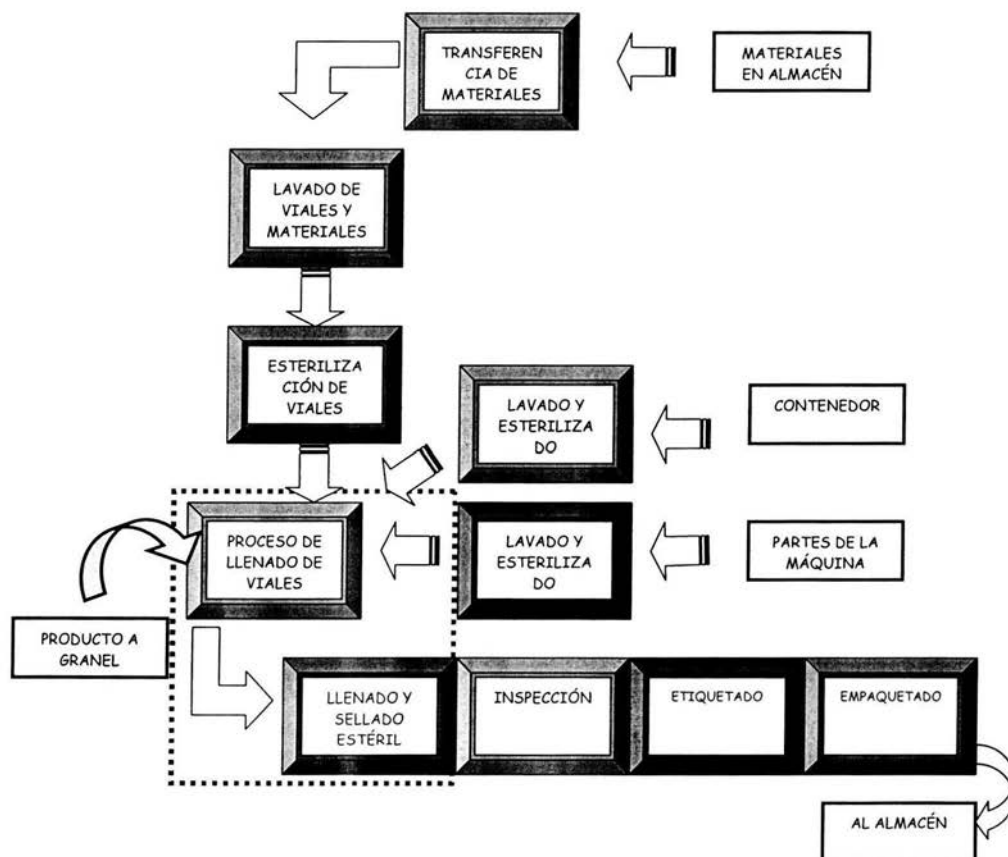
- UN CONCEPTO EN EL DISEÑO
- DESARROLLO DEL DISEÑO
- DETALLES DE INGENIERIA Y DISEÑO
- CONSTRUCCIÓN Y CALIFICACIÓN DE SITIOS PARA INSTALACIÓN
- VALIDACIÓN DEL DISEÑO

El principal objetivo en el Concepto del Diseño es analizar el costo y la capacidad de producción que tendrá la planta, verificar las posibles operaciones y validar la factibilidad en el desarrollo de un llenado simulado, así mismo se discuten aspectos tales como: *BASES DEL DISEÑO, PAM's, DIAGRAMA DEL PROCESO, EQUIPOS A UTILIZAR, TIEMPOS EN LAS ACTIVIDADES A REALIZAR, ÁREAS TÉCNICAS, SISTEMAS CRÍTICOS Y PERSONAL.*

Usualmente en el desarrollo de esta etapa, la participación de varias disciplinas es fundamental en el establecimiento de las actividades a realizar en la planta; de una forma preliminar se define cada una de estas operaciones con el propósito de anteceder el diagrama de flujo en la producción, esto es particularmente importante ya que sentará las bases definitivas en la construcción y ejecución del proyecto, en resumen en ésta etapa sabremos de antemano como

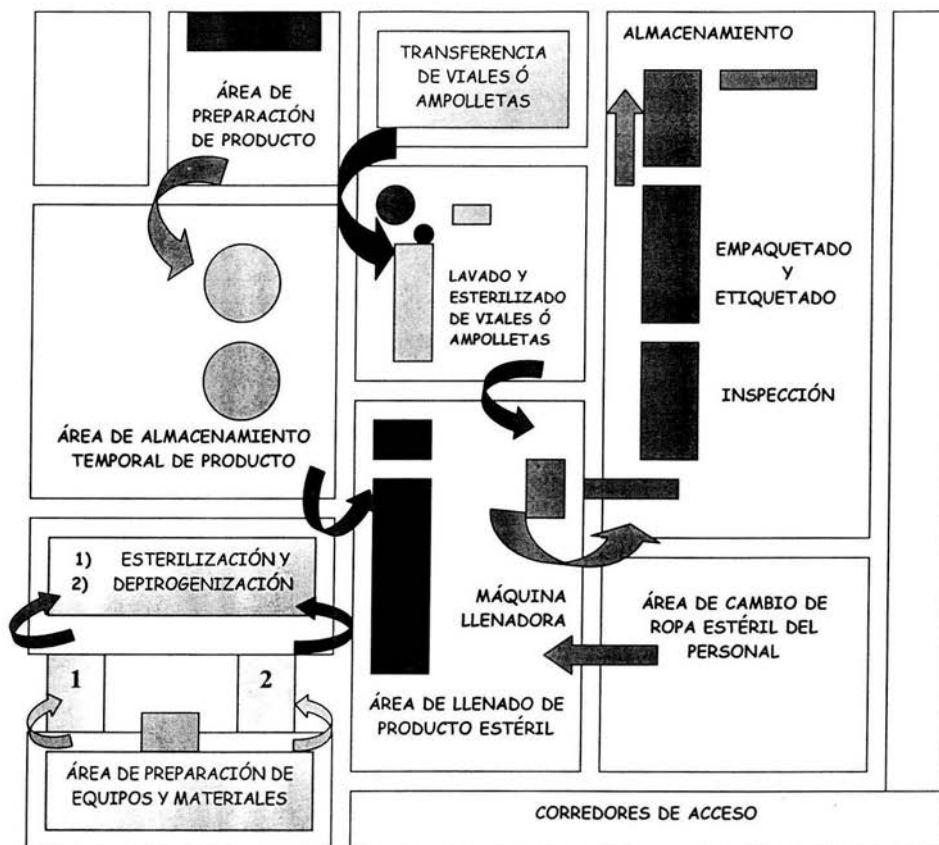
vamos a distribuir las áreas de lavado, vestido, llenado aséptico, acondicionado y almacenamiento del producto.

Figura 3.3 Esquema que muestra el flujo de las actividades necesarias a tomarse en cuenta para el área de fabricación de productos estériles.



Dentro del *Desarrollo del Diseño*, el principal objetivo es definir las bases de cada uno de los detalles, establecer las capacidades para la ejecución del proyecto, así como las capacidades técnicas y de seguridad del mismo, proveer la información necesaria para el cumplimiento de las regulaciones vigentes con las autoridades competentes.

Figura 3.4 Esquema que muestra el diseño del área productora de medicamentos estériles en función de las actividades a realizar.



Una vez que hemos definido llevar a cabo el diseño, es necesario tomar en cuenta una serie de consideraciones. Debemos establecer lo siguiente:

- EL PROCESO EN UN DIAGRAMA DE FLUJO
- LAS ESPECIFICACIONES DEL PROCESO
- EL CONTROL DE LAS ESPECIFICACIONES
- INSTALACIONES GENERALES Y ÁREAS TÉCNICAS
- PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN
- EVALUACIÓN DE LA CONSTRUCCIÓN

- ACABADOS DE LA CONSTRUCCIÓN
- SISTEMAS CRÍTICOS SU DISEÑO Y FUNCIONAMIENTO
- SEGURIDAD Y NORMATIVIDAD
- CONSIDERACIONES AMBIENTALES
- ESTIMACIONES GENERALES

Desde el *Diseño Conceptual*, los materiales, el equipo, personal y el diagrama de flujo de las operaciones a realizar, debieron haber sido definidos y establecidos. Durante esta fase cada uno de los aspectos antes mencionados, deben ser probados, desarrollados y cuidados en cada uno de sus detalles. Una vez realizada esta etapa, ningún cambio debe ser permitido, ya que podría afectar a la instalación final de los equipos o al desarrollo de las operaciones previamente establecidas, ó peor aún puede llegar afectar al desarrollo del llenado simulado.

En la parte que corresponde a los *Detalles del Diseño*, en esta etapa se deben considerar todos y cada uno de los detalles que por alguna razón no se previeron en el Diseño Conceptual. Para esta etapa es necesario considerar nuestro Plan Maestro de Validación que nos guiará sobre la Instalación y Calificación de los equipos a utilizar y nos dará elementos precisos para la verificación de todos los aspectos a considerar en el Proyecto.

Los principales objetivos a cumplir en esta etapa son: Proveer detalles de la Construcción para el Diseño del mismo, proveer detalles en el Listado de Equipo; así como especificaciones técnicas de cada uno de ellos; desarrollar una Estrategia de Construcción, así como un programa de la construcción y su cumplimiento cabal; asegurar que todos los aspectos referentes al cumplimiento de la Buenas Prácticas de Manufactura están considerados, así como los asuntos regulatorios y de medio ambiente; asegurar una estrategia para llevar a cabo el Plan Maestro de Validación, calificando cada uno de los componentes.

En esta etapa de trabajo el equipo que lo conforma crece rápidamente y se pueden presentar algunos problemas, sin embargo por ello es importante que todos y cada uno de los integrantes conozcan los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación.

La documentación es particularmente importante ya que se utiliza para el manejo y control de las actividades durante esta etapa, además el uso de un procedimiento para el control de los cambios es necesario, ya que es un elemento clave para el control de diseño y formará parte de la Auditoria Técnica que debe realizarse una vez finalizado el Proyecto, lo anterior se convierte en fundamental cuando se realiza una Auditoria externa que implica la Calificación global de nuestro diseño.

Los detalles para las fases de construcción e instalación comienzan aquí, y es precisamente en esta fase donde se aseguran las condiciones para el plan de validación, así conforme los detalles de la construcción progresen, de la misma forma los especialistas en construcción estructural y mecánica, instrumentación, electricidad, servicios, instalación de equipos y sistemas críticos, desarrollarán su trabajo. Por otra parte es aquí donde se debe asegurar toda la documentación de los equipos, los servicios que se requieren, los proyectos, las pruebas a realizar y los certificados originales ó de fabricante de cada componente, con el propósito de asegurar los requisitos para el Plan Maestro de Validación.

En lo que se refiere a la *Construcción y Calificación de Sitios para Instalación* es de suma importancia ya que es aquí donde se revisa a profundidad que el Diseño corresponda a lo que se está llevando a cabo en la construcción; y es aquí donde hay una estricta supervisión ya que cualquier modificación que se detecte por parte de los supervisores de proyecto, deberá ser documentado y adecuado a las especificaciones del equipo en particular que se vaya a instalar en ese lugar en particular. Por ejemplo si durante la inspección se detecta un cambio

en los materiales a utilizar para el recubrimiento de las paredes del área de llenado, éste cambio se deberá notificar, revisar, aprobar y documentar; y ello es estrictamente necesario ya que debemos asegurar que ese cambio en el material de recubrimiento no afectará el proceso de llenado aséptico en ninguno de sus aspectos.

Por último la *Validación del Diseño*. Como ya se ha mencionado en diversos libros, documentos, exposiciones, etc. La validación se refiere a *"La acción de probar en concordancia con las Buenas Prácticas de Manufactura, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad ó sistema cumple con los resultados planteados y esperados"*. Por otra parte el concepto de Calificación está íntimamente relacionado y se describe como *"La acción de demostrar que cualquier equipo está trabajando correctamente y cumple con las especificaciones indicadas, además de emitir los resultados planteados"*. Todo ello en general conforma un concepto más amplio como lo es la **"VALIDACIÓN"**.

Cada una de estas definiciones enfatiza la necesidad de demostrar que el sistema cumple con el propósito para el cual fue creado y para llevar a cabo la validación es necesario establecer un **"PLAN MAESTRO DE VALIDACIÓN"**. Este plan debe incluir la instalación por completo y todos los aspectos relativos a la ejecución del proceso de Validación. Aquí debemos plantear como principal objetivo el establecimiento de las directrices a seguir para la realización y ejecución del Plan Maestro de Validación.

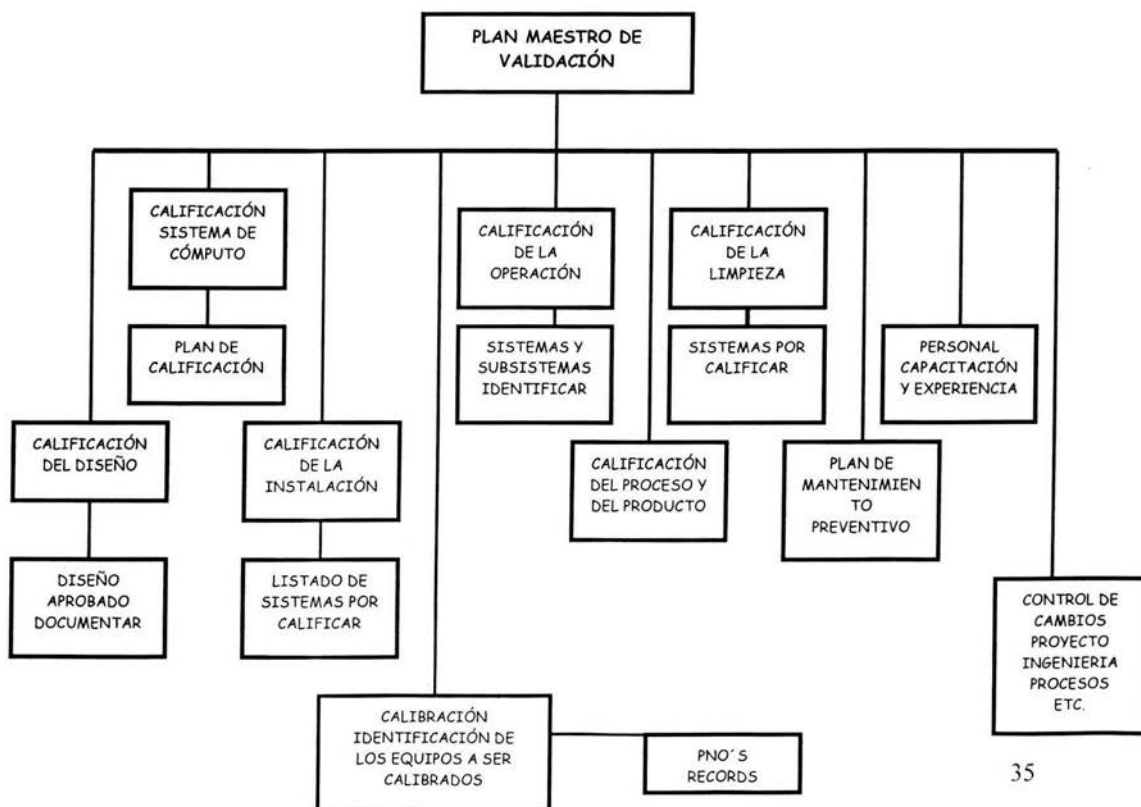
Un típico Plan establece el siguiente contenido:

- > INTRODUCCIÓN
- > METODOLOGÍAS
- > CALIFICACIÓN:
 - > CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN
 - > CALIFICACIÓN DE LAS OPERACIONES
 - > PROCESO GENERAL DE CALIFICACIÓN
- > PERSONAL

- ITINERARIO
- MANTENIMIENTO PREVENTIVO
- CONTROL DE CAMBIOS
- DOCUMENTACIÓN
- APENDICES

El contenido de un protocolo de Validación puede variar significativamente a través del avance en la construcción de las Instalaciones, sin embargo este es un buen punto de partida. Por otra parte debemos recordar que el Diseño Conceptual es la fase preliminar y es ahí donde definiremos gran parte de las etapas dentro de nuestro proceso de producción. A continuación mostramos como se puede esquematizar un Plan Maestro de Validación tomando en cuenta cada uno de temas mencionados anteriormente. Figura 3.5.

Figura 3.5. Figura que muestra el esquema general de un Plan Maestro de Validación.



3.4. SISTEMAS CRÍTICOS. Los Sistemas de Soporte ó Sistemas Críticos son aquellos que nos proporcionan un servicio fundamental para la fabricación de los productos farmacéuticos estériles, su diseño e instalación, están considerados desde la fase denominada "**detalles del concepto del diseño**", descrita en el capítulo anterior. Estos sistemas son de fundamental importancia para el desarrollo de las actividades productivas; el **control ambiental**, regulado por el sistema de control del ambiente conocido por sus siglas en inglés **HVAC** (Heating, Ventilation and Air Conditions), otro sistema de igual importancia es el **sistema de agua**, que debe estar diseñado de tal manera que cumpla con la calidad de agua necesaria para la fabricación de formas estériles; el **sistema de suministro eléctrico**, éste debe estar particularmente planeado y diseñado para cumplir con los requerimientos técnicos y de funcionamiento, además de contar con una planta de suministro ininterrumpido de energía eléctrica, con el objeto de prever cualquier interrupción de las operaciones en el denominado "**llenado aséptico**", un último sistema que podemos considerar como crítico, es el **sistema de drenaje**; en general son los sistemas a considerar en el presente capítulo y los revisaremos de forma general para el entendimiento de las funciones críticas con las que cumplen en la manufactura de éste tipo de medicamentos.

La prevención de la contaminación microbiológica en el ambiente de una planta productora, para la manufactura de formas estériles, es un reto constante. Aquí el mantenimiento de la esterilidad del producto es la principal preocupación, y ello se logra con la calidad de aire necesario para mantener un ambiente en condiciones estériles; esto, sin duda es más crítico aún en el área donde el producto tiene contacto con el ambiente, es decir, en el área de llenado. Por tal motivo las instalaciones, los sistemas críticos y el personal deben contar con un alto grado de calidad en su operación con la finalidad de obtener el más alto grado de desempeño y calidad en el aseguramiento de los niveles de seguridad que requieren las formas farmacéuticas estériles.

Un punto importante a considerar es que la contaminación microbiológica no es la única preocupación durante las operaciones de llenado aséptico, que pueden afectar la integridad y pureza del producto, la contaminación ocasionada por las partículas no viables es una preocupación adicional. El sistema de Control Ambiental HVAC, es considerado como un Sistema Crítico dentro de la Industria Farmacéutica. Un sistema crítico es aquel que potencialmente influye en la calidad del producto. El buen desempeño de un Sistema de Control Ambiental HVAC, en el proceso aséptico de productos parenterales, tiene un efecto sobre la calidad final del producto.

1. **SISTEMAS DE CONTROL AMBIENTAL.** Dentro de los ambientes controlados tenemos dos tipos, los que se refieren a los ambientes de las áreas limpias ó macro ambientes y los que se refieren a las áreas críticas como el área de llenado ó micro ambientes. Las combinaciones de Equipos de Manufactura, Sistemas de Aire, Equipos Automatizados, Equipos de Control, Personal y Procedimientos son usados en diferentes grados, y coincidiendo en un mismo objetivo que es la necesidad de protección del producto en cada uno de los pasos del proceso global. Así mismo los Sistemas de Control Ambiental generalmente sus componentes se pueden agrupar de la siguiente forma como lo muestra la tabla 3.2.

TABLA 3.2. MUESTRA LOS COMPONENTES DE UN CONTROL AMBIENTAL TOTAL	
SISTEMAS DE AIRE	SISTEMAS DE CALENTAMIENTO, VENTILACIÓN Y CONTROL DEL AIRE (HVAC)
	FILTRACIÓN DE AIRE, PRESURIZACIÓN DEL AIRE, TEMPERATURA Y HUMEDAD
CONTROL DE LA CONTAMINACIÓN DEL PERSONAL	PROCEDIMIENTOS, UTENSILIOS Y UNIFORMES AISLADOS, MOVIMIENTOS DE TRANSFERENCIA DE MATERIALES USADOS PARA PREVENIR LA POTENCIAL CONTAMINACIÓN PROVOCADA POR EL PERSONAL.
SISTEMA DE ARQUITECTURA	TODOS Y CADA UNO DE LOS ELEMENTOS UTILIZADOS PARA AISLAR LAS OPERACIONES EN LAS ÁREAS ASÉPTICAS: PAREDES, RECUBRIMIENTOS, ETC.
SISTEMA DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN	MATERIALES Y MÉTODOS PARA CONTROLAR, REDUCIR Y/O ELIMINAR LA CONTAMINACIÓN MICROBIOLÓGICA, EN SUPERFICIES, EQUIPOS Y ÁREAS.
SISTEMA DE CONTROL Y MONITOREO	LOS EQUIPOS Y SOFTWARE USADO PARA LA OPERACIÓN, MONITOREO Y CONTROL DE ESTE TIPO DE AMBIENTES.

El sistema de Calentamiento y Enfriamiento, recambio por hora, filtración y presurización del aire, es un complejo sistema que para lograr el objetivo deseado se hace valer de diversos equipos y componentes eléctricos y mecánicos que juntos logran mantener en óptimas condiciones las áreas limpias donde son utilizados.

Unidades Manejadoras de Aire. Las Unidades de Aire son un importante recurso para el control de partículas del aire, éstas pueden operar en paralelo ó en serie. Estas unidades generalmente están compuestas por:

- **Ventiladores.** Que están distribuidos en la Unidad Manejadora de Aire y funcionan a determinada velocidad con el objeto de conseguir la presión deseada.
- **Unidades de Calentamiento y Enfriamiento de Aire.** Estos controlan la humedad y temperatura del Aire dentro de las áreas limpias y sus ambientes controlados.
- **Filtros de Aire.** Controlan los niveles de contaminación del aire
- **Humidificadores de Aire.** Controlan la Humedad relativa de las áreas limpias.
- **Equipos de control y Monitoreo.** Controlan la operación de los equipos instalados a las Unidades Manejadoras de Aire, con los reportes de operación y el estado en el que se encuentran.

Deshumidificadores. Estas unidades, generalmente son instaladas de forma separada y sirven para controlar la humedad en éste tipo de Ambientes Controlados. Los componentes típicos son:

- **Desecantes Químicos.** Generalmente éstos componentes retienen el agua y son fácilmente regenerables con calentamiento para eliminar el exceso de agua en su superficie
- **Elementos de regeneración del calor.** Estos equipos son utilizados para eliminar el agua de los compuestos anteriores y así mantener el nivel de Humedad Relativa.

- **Equipos de transferencia e intercambio de calor.** Diversos mecanismos son utilizados para enfriar y calentar el aire, éstos incluyen compresores, equipos de enfriamiento y calentamiento de aire
- **Controles.** En este apartado podemos mencionar todos los equipos eléctricos, electromecánicos o neumáticos para el monitoreo de cada equipo en funcionamiento.

Sistemas de Distribución del Aire. Estos componentes generalmente están constituidos por:

- **Una red de Ductos.** Utilizados para la distribución del aire desde el ambiente externo a las áreas de ambiente controlado.
- **Material Aislante.** Utilizado para mantener la temperatura del aire a través del sistema de Ductos.
- **Difusores y terminales de Instalación.** Estos sistemas deben poseer difusores de aire para llevar a cabo una buena distribución del mismo y las terminales adecuadas para la instalación filtros tales como los HEPA (High Efficiency Particulate Air).

Filtración de Aire. La efectiva filtración del aire es absolutamente esencial en las operaciones de una planta farmacéutica, lo que conduce a un ambiente controlado. Mientras la limpieza física y la sanitización pueden remover contaminantes provenientes del personal, equipo, herramientas, contenedores y otros, solo la filtración del aire puede prevenir la contaminación en las áreas de interés. Para entender más específicamente es necesario comprender las *características del aire en función de las partículas, los mecanismos de filtración y los tipos de filtros.*

- *Características del aire (partículas).* Aquí es necesario comprender que es muy difícil eliminar todos y cada uno de los tipos y tamaños de partículas con un solo filtro, ya que varían considerablemente en forma y tamaño. Una efectiva consideración a seguir es que la

eliminación de las partículas debe realizarse en función de su tamaño y características fisicoquímicas, es decir, es más conveniente utilizar dos filtros que eliminen en primer instancia las partículas grandes y posterior a ello los filtros tipo HEPA, con una especificidad mayor sobre partículas de un tamaño cercano a las 0.5 micras de diámetro.

- **Mecanismos de Filtración.** En general podemos mencionar mecanismos de filtración tales como la retención por intercepción directa, por exclusión de acuerdo al tamaño, por efecto de la inercia y por último por efecto electroestático.
- **Tipos de Filtros.** Estos filtros son en general una simple caja de metal, conteniendo una serie de paneles de fibras, plegadas para generar una elevada superficie de contacto cercana a los 23 m². La resistencia de estos filtros es de aproximadamente 25 mm. de columna de agua de presión. Los **filtros HEPA** generalmente tienen una eficiencia del 99.97% de remoción de partículas, sin embargo existen filtros ULTRA HEPA con una eficiencia del 99.99%. Estos, contruidos y probados antes de su comercialización, su periodo de utilidad está en función de la capacidad de prefiltración. Los **Filtros Intermedios**, distribuidos a lo largo del Sistema de Ductos, fabricados de fibras de mediana porosidad, poseen en general una eficiencia de filtración de aproximadamente 80% al 90%. Los Filtros denominados **Filtros iniciales ó prefiltros**, poseen en general una eficiencia del 20% al 30%.

2. **SISTEMA DE AGUA.** La purificación de agua para aplicaciones farmacéuticas es un tema complejo y con variadas implicaciones. Ello incluye el diseño y calificación de todas las instalaciones, además de cumplir con los requerimientos regulatorios y contar con la documentación necesaria para demostrar el desempeño del sistema de purificación de Agua. Lo anterior incluye *los materiales de construcción, los sistemas de limpieza y sanitización, las*

operaciones necesarias, los requerimientos tecnológicos y de ingeniería, la instrumentación necesaria (bombas, válvulas, manómetros), y su respectiva calibración y calificación, etc. El propósito de este capítulo es dar una perspectiva general de los componentes esenciales para la total validación del Sistema de Agua para uso farmacéutico, especialmente para uso en la fabricación de Formas Estériles, y que implica la revisión de cada una de las unidades de las que se constituye un Sistema de Agua y asegurar el óptimo funcionamiento de cada una de ellas con el objetivo de validar por completo el sistema y así asegurar que produce agua de la calidad necesaria para el proceso de llenado aséptico en una planta productora de Inyectables y demostrar que las operaciones se llevan a cabo en función de los Procedimientos Normalizados de Operación y verificar todos estos aspectos con la documentación necesaria.

A menos de que la implementación del sistema de comienzo, se debe definir en un plan ó prediseño, todas y cada una de las operaciones así como la toma de muestras y el control que se debe tener sobre el sistema. Esto forma parte de la *Calificación del Diseño*, y parte del plan total de validación del sistema. Así mismo antes de que el sistema comience a funcionar, es necesario corroborar que cada uno de los componentes estén correctamente instalados y que todos los instrumentos de medición funcionen adecuadamente, y ello forma parte de la *Calificación de las Instalaciones*, y es el prelude de la *Calificación de las Operaciones*, que implican la verificación del sistema en cada uno de sus pasos, demostrando así que se obtiene agua de la calidad necesaria para la producción de Formas Estériles.

Una vez que el Diseño, las Instalaciones y las Operaciones han sido verificadas y calificadas será entonces necesario *Calificar el Desempeño*, esto es, determinar si el sistema cumple con todas y cada una de las especificaciones, si el agua que produce es de la calidad deseada, si todo el sistema opera de forma

adecuada y es consistente al producir agua de tal calidad en las operaciones rutinarias de producción.

PRETRATAMIENTO. El intercambio de Iones, Osmosis inversa, Filtración y Destilación son los principales métodos para la purificación de agua de uso farmacéutico. Mas recientemente la purificación por intercambio iónico se ha aplicado, sin embargo, la intención es determinar que grado de pureza del agua podemos obtener en una planta de Purificación de Agua y con que seguridad establecemos estos parámetros y verificar si el proceso es eficiente y efectivo. Generalmente el tratado previo del agua se convierte en una necesidad en la purificación del agua ya que es una parte importante para el funcionamiento del sistema y cada uno de sus componentes y su mecanismo de purificación, ya sea químico, físico o una combinación de ambos.

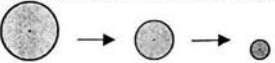
EL PROCESO DE PURIFICACIÓN DEL AGUA. Como concepto el Proceso de Validación es en si el proceso de Purificación de agua ya que validar es generar la certeza de que el sistema produce el agua de la calidad deseada. El diseño de un sistema de Purificación Agua es difícil esquematizarlo en un concepto único y un proceso unitario, sin embargo está compuesto principalmente de los siguientes procesos:

- **La cloración.** Que controla la población de microorganismos presentes comúnmente en agua del sistema gubernamental.
- **El sistema de filtros a base de arenas.** Remueve sólidos por suspensión de éstos en las partículas de la arena. Excluye partículas de aproximadamente 10 a 40 micras de diámetro.
- **Filtros de Agua a base de resinas iónicas.** Estas tienen la capacidad de remover iones tales como sulfato, carbonatos, hidróxidos, o sales de fluoruro.
- **Purificación del agua a base de Carbón Activado.** Es capaz de remover el cloro y el Carbón Orgánico Total. La presencia de Carbón Orgánico en el

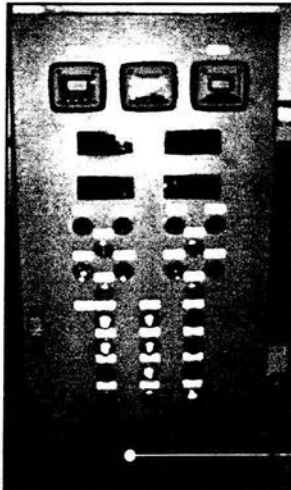
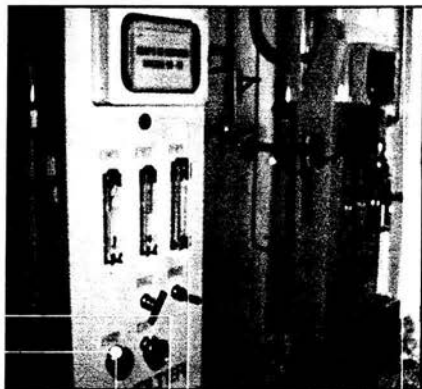
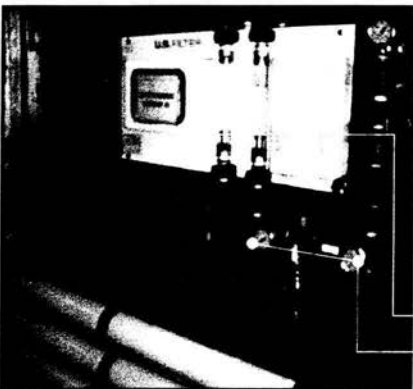
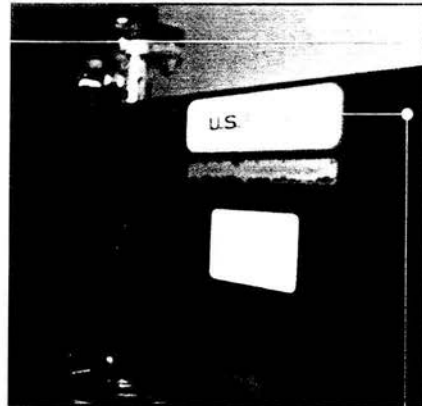
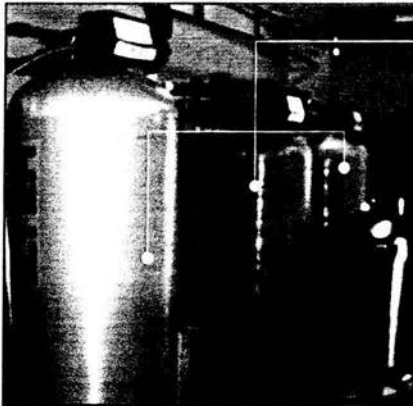
Agua puede resultar el una decisión de colocar una resina de Intercambio Aniónico para removerlo. Sin embargo se logra el mismo objetivo dejando fluir el agua sobre el carbón activado, lo que reduce considerablemente los costos. (Fotografía 3.8.).

La tabla 3.3. muestra los principales mecanismos de filtración y purificación de agua contenidos en un Sistema de Purificación de Agua para uso farmacéutico.

Tabla 3.3. muestra los principales mecanismos de filtración y purificación de agua.

MECANISMO DE PURIFICACIÓN	ASPECTOS RELEVANTES
CLORACIÓN	EL PROPÓSITO DE INTRODUCIR CLORO EN EL AGUA ES POR LA ELIMINACIÓN DE MICROORGANISMOS POR COMPLETO O REGULAR SU CUENTA. $Cl_2 + H_2O \longrightarrow HOCl + H^+ + Cl^-$
OZONO	EL OZONO ES AÚN MAS EFICIENTE BACTERICIDA QUE EL CLORO . ES MAS EFECTIVO AL ELIMINAR LAS BACTERIAS INCLUYENDO VIRUS SU ACCIÓN SE ACENTÚA CON LA ACCIÓN DE RAYOS U.V.
RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (UV)	LOS RAYOS UV TIENEN EFECTOS MICROBICIDAS. PRODUCEN REACCIONES FOTOQUÍMICAS QUE COMPROMETEN LAS BIOMOLÉCULAS. EL RESULTADO ES LA INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO DE LOS MICROORGANISMOS.
USO DE PARTÍCULAS DE ARENA O SÍLICAS	EL USO DE ESTE TIPO DE FILTROS TIENE LA CAPACIDAD DE REMOVER PARTÍCULAS DE ALREDEDOR DE LOS 10 A 40 MICRAS. LA ESTRATEGIA ES USAR PARTÍCULAS QUE VAN DE LAS MÁS GRANDES A LAS MÁS PEQUEÑAS. 
SUAVIZADORES	SON SUSTANCIAS UTILIZADAS PARA DISMINUIR LA DUREZA DEL AGUA.
INTERCAMBIO IÓNICO	LOS PRICIPALES SON EL INTERCAMBIO ANIÓNICO Y EL INTERCAMBIO CATIONICO CONFORMADO POR RESINAS DE INTERCAMBIO ANIÓNICO Y CATIONICO Y MECANISMOS DE REPLAZO DE ANIONES.
OSMOSIS INVERSA	ES UNO DE LOS PROCESOS MAS ESPECIALIZADOS EN LA PURIFICACIÓN DE AGUA. EXISTEN TRES PRICIPALES TIPOS DE COLUMNAS DE OSMOSIS. LAS COMPUESTAS DE ACETATO DE CELULOSA, MEMBRANAS DE POLIAMIDAS, Y LAS MAS RECIENTES FABRICADAS DE POLISULFONATOS.
DESTILACIÓN	LA VAPORIZACIÓN DEL AGUA PERMITE LA SEPARACIÓN DE IMPUREZAS NO VOLÁTILES. POSTERIORMENTE EL VAPOR DE AGUA SE CONDENA Y ASÍ SE LOGRA LA SEPARACIÓN.

FOTOGRAFÍA 3.8. Fotografías que muestran los componentes de un sistema de purificación de agua para uso farmacéutico.



1	LÁMPARAS UV
2	COLUMNAS DE FILTRACIÓN
3	ÓSMOSIS INVERSA INYECTABLES
4	ÓSMOSIS INVERSA
5	VÁLVULAS
6	TANQUE DE ALMACÉN
7	PANEL DE CONTROL DEL SISTEMA

3. **SISTEMA ELÉCTRICO.** La certificación de un sistema de suministro eléctrico, sigue las mismas directrices que la validación de cualquier otro sistema de soporte. La intención es demostrar y garantizar el funcionamiento de la planta eléctrica que eroga los resultados para los cuales fue creada.

Adicionalmente muchos mecanismos están en juego dentro de éste tipo de sistema: *(1) el equipo digital requiere protección para las variaciones de voltaje, (2) el sistema de emergencia en el suministro de energía eléctrica debe estar encendido y probado para cuando una falla ocurra, (3) el sistema de monitoreo debe estar probado para determinar el correcto desempeño de la planta generadora, en condiciones normales, así como en el peor de los casos.* Los actuales requerimientos en relación a estas subestaciones eléctricas, se enfocan a la demostración de todos y cada uno de los componentes de la instalación, su correcto funcionamiento y calificación de cada uno de ellos. Así mismo la documentación debe estar presente y describir las especificaciones de cada uno de esos componentes y hacer valer su desempeño en operaciones rutinarias. Los sistemas a considerar son los siguientes:

- **Sistema de Monitoreo.** Se refiere a instrumentos, computadoras, equipos de monitoreo que deben estar calibrados.
- **Sistemas de respaldo.** En este punto nos referimos a baterías, generadores, sistemas de encendido automático. Todos ellos deben ser probados y determinar si sus Procedimientos de Operación corresponden a su funcionalidad.
- **Sistemas de Protección.** Aquí son importantes los estabilizadores de voltaje, los supresores; que deben ser probados en condiciones de operación extrema, es decir en el peor de los casos.
- **Protección de equipo sensible.** Debemos realizar pruebas, con los equipos que son sensibles a las variaciones mínimas de voltaje, con el propósito de verificar su operación en las peores condiciones operativas y determinar su capacidad de desempeño ante tales condiciones, si ésta no fuera

satisfactoria, sistemas de alarma ó emergencia deben ser instalados con el propósito de prevenir daños irreversibles a éste tipo de equipo.

- **Determinación de las peores condiciones de operación.** Se debe probar cada componente y en su totalidad el sistema cuando se susciten las condiciones más adversas de operación.
- **Monitoreo constante.** Es necesario monitorear continuamente la operación del sistema de suministro eléctrico, estableciendo que este opera en acuerdo con las especificaciones que se determinaron durante el proceso de validación.

4. SISTEMA DE DRENAJE. Cuando hablamos del diseño de una planta productora de Inyectables, necesariamente tenemos que hacerlo del Sistema de Drenaje, que dispone del agua utilizada durante varios procesos, fuera de las instalaciones. Estos procesos son principalmente los de limpieza de tanques, utensilios, equipos, áreas, etc., las operaciones de desecho del agua resultado de la limpieza, deben realizarse, y es recomendable en una planta productora de este tipo de formas farmacéuticas, el contar con un sistema separado del drenaje al menos dentro de las instalaciones de la planta. Todo este sistema debe contar con válvulas que prevengan el regreso del flujo de las aguas de desecho y sus contaminantes.

Aquí la validación está presente, y verifica al igual que en cualquier otro sistema, el funcionamiento de los equipos dispuestos a lo largo del sistema, así mismo requiere de la documentación necesaria y la verificación del diseño en concordancia con los planos arquitectónicos, y su calificación operacional en las peores condiciones.

3.5. EQUIPOS. Las Buenas Prácticas de Manufactura señalan que debe existir evidencia documentada acerca de la calificación, y la documentación es una buena oportunidad para acumular, de una forma organizada, toda la información necesaria de un sistema.

Un programa de Calificación es un buen ejemplo de la utilización de la documentación como una herramienta práctica en un proceso que consiste en las siguientes etapas:

- **PRECALIFICACIÓN.** Esta etapa se desarrolla de forma muy temprana en el proyecto, el programa de precalificación se apoya en diversas disciplinas, que convergen en el estudio de los requerimientos y selección del equipo, así mismo, se requiere de un protocolo de calificación, donde el equipo se prueba en función de sus especificaciones y sus capacidades, con lo que se concluye si está diseñado para el objetivo que se persigue. Esta documentación de la calificación finaliza con un reporte donde se describen las conclusiones y consideraciones a realizar en el equipo que se encuentre en estudio.
- **CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN.** Es un proceso documentado en donde se reúnen todos los componentes físicamente, con todo el material a utilizar con todos sus atributos de calidad y especificaciones que previamente fueron calificados para ser instalados según diseño y especificación. Es aquí donde se califica la instalación del equipo y envuelve una serie de esfuerzos coordinados; *el vendedor del equipo, el departamento operacional, mantenimiento, aseguramiento de la calidad, etc.*, es aquí donde se requiere el protocolo de calificación, revisado y autorizado, además de verificar toda la documentación para la recopilación de datos, así como la emisión final de un reporte.
- **CALIFICACIÓN OPERACIONAL.** Esta calificación es la certificación operacional del equipo cuando éste se encuentra en funcionamiento; es aquí donde se realizan los ajustes necesarios para que el equipo opere de

acuerdo con las especificaciones del fabricante. Se establecen parámetros donde se califica el producto obtenido del equipo, y se determina la capacidad de éste para producir lo que se pretende, ya sea una esterilización, una despirogenización, una determinada calidad de aire, una velocidad de llenado así como la esterilidad del llenado, etc. Todos los ejemplos anteriores son equipos y resultados esperados en el llenado aséptico. Aquí es necesario también contar con un protocolo operacional para llevar a cabo dicha calificación. Esta calificación operacional debe realizarse en condiciones de fabricación normal, con un **PLACEBO** y condiciones de fabricación reales. Por último esta calificación debe contar con un reporte donde se vierten las conclusiones y medidas a tomar en caso necesario, cambios y modificaciones al proceso operativo.

- **CALIFICACIÓN EN PROCESO.** En esta etapa, aunque final, es sumamente importante ya que aquí se evalúa el desempeño de los equipos con lotes productivos y se verifica la capacidad operacional del mismo ante diferentes condiciones de fabricación y contra diversos productos que pueden llegar cambiar el desempeño del equipo. Todo lo anterior es responsabilidad de áreas tales como el Departamento operativo, Aseguramiento de la Calidad, Mantenimiento. Por último la etapa mas importante es la calificación del equipo en el proceso productivo a largo plazo, donde toda la información recopilada, servirá para establecer las condiciones óptimas de operación y los productos y especificaciones con los que se optimiza la operación de los equipos utilizados en los procesos farmacéuticos.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:

CALIFICACIÓN DE EQUIPOS. La fase de Calificación de los equipos, involucra la certificación de las especificaciones del proveedor, además de identificar los requerimientos de cada uno de los equipos, en función de su diseño e instalación.

Así mismo la calificación del equipo incluye las pruebas necesarias para la operación del mismo y la certificación ó calibración de sus instrumentos de medición, además de realizar pruebas con producto y verificar su desempeño y eficiencia. En el proceso de Calificación y de la certificación de los instrumentos se deben considerar los siguientes preguntas:

- ¿SON ESTOS INSTRUMENTOS LOS SUFICIENTES Y NECESARIOS?
- ¿FORMAN PARTE DEL PROGRAMA DE CALIBRACIÓN?
- ¿TIENEN LA SUFICIENTE PRECISIÓN PARA REALIZAR LAS MEDICIONES REQUERIDAS POR EL PROCESO?

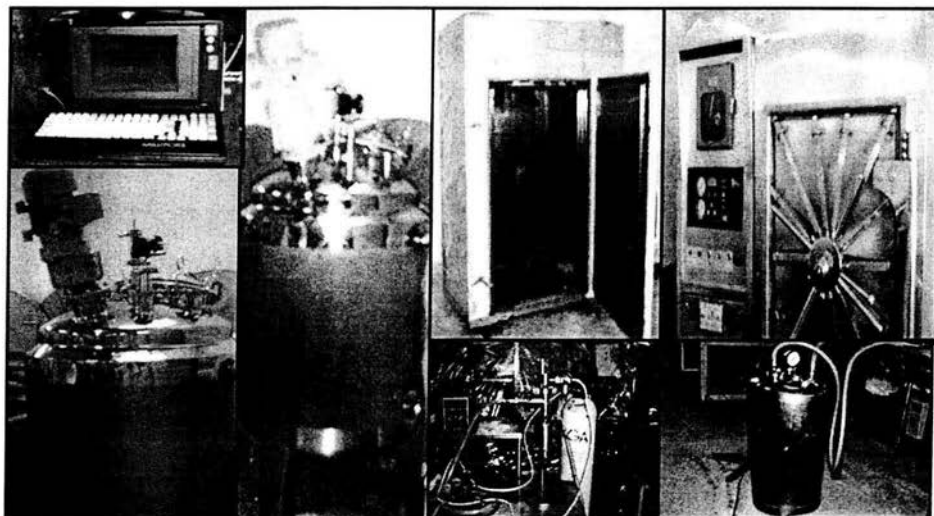
INSTALACIÓN DE EQUIPOS. La fase de instalación de un equipo, generalmente tiene sus inicios desde que conceptualizamos el diseño de las Instalaciones en donde asignaremos un espacio físico para cada uno de los equipos, así mismo determinamos muy tempranamente cada una de las especificaciones de fabricante que acompañan a nuestros nuevos equipos y definimos sus requerimientos de espacio, energía eléctricas ó toma de corriente, sus capacidades y limitaciones, las condiciones de humedad relativa y temperatura, los instrumentos de medición con los que cuenta, el software asociado a la instalación y operación del mismo, entre otras consideraciones. Cuando en la Calificación de la Instalación de los Equipos es considerado cada uno de los instrumentos y dispositivos con los que cuenta nuestro equipo, la *INSTALACIÓN DE LOS EQUIPOS*, cobra un enorme valor y algunos puntos importantes de resaltar son:

- EL MEDIO AMBIENTE, QUE NO DAÑE O MODIFIQUE LA OPERACIÓN DEL INSTRUMENTO
- ASPECTOS DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN
- CALIBRACIÓN, ASEGURAR QUE LA MEDICIÓN QUE EROGA SEA LA CORRECTA

- VERIFICAR SI EL EQUIPO ARROJA LA MEDICIÓN ESPERADA, EN LAS UNIDADES ADECUADAS Y EL RANGO DE MEDICIÓN, ADEMÁS DE LA PRECISIÓN CON QUE SE REALIZA.
- ACCESIBILIDAD DEL INSTRUMENTO, VERIFICAR SU ESPACIO Y EL SUMINISTRO ELÉCTRICO ADECUADO.

OPERACIÓN DE LOS EQUIPOS. Cuando ya se está operando el equipo, generalmente surgen dudas tales como: ¿El equipo funciona y da los resultados para los cuales fue instalado, sus instrumentos arrojan la información necesaria y precisa para el control del proceso, el equipo cumple con todas y cada una de las expectativas y da los resultados esperados?. La respuesta a cada una de estas preguntas, sólo podrá ser resuelta cuando se verifique ya en la operación todos y cada uno de los parámetros establecidos previamente, durante la etapa de planeación y diseño de la instalación y operación de los equipos, con el fin de establecer si éstos, operan de manera confiable o es necesario, en el peor de los casos, reemplazar tales equipos ó modificar sus condiciones de operación.

Fotografía 3.9. Muestra algunos equipos utilizados en la Fabricación de Inyectables.



3.6 PERSONAL LA ELECCIÓN Y CAPACITACIÓN. Todo personal que trabaja en un área de Llenado Aséptico, desempeña importantes actividades en relación a la producción de formas estériles, para lo cual la capacitación que se le imparta será de suma importancia para el correcto desempeño de las actividades dentro de éste tipo de áreas.

Actualmente en la Industria Farmacéutica, se trabaja con equipos automatizados y de alta tecnología, que si bien reemplazan de manera eficiente el trabajo humano, nunca podremos compararlo con la habilidad, criterio, desempeño y buen juicio logrado por el operario, como resultado de años de experiencia desempeñando las actividades operativas en la manufactura de formas farmacéuticas estériles.

Dicho personal desarrolla actividades tales como, *limpieza y desinfección de áreas; limpieza, desinfección y esterilización de utensilios; limpieza, desinfección y operación del Autoclave; limpieza, desinfección y operación del Horno para despirogenización; filtración Aséptica de Soluciones; Pruebas de Hermeticidad; revisión de ampollitas; limpieza y desinfección del área aséptica; limpieza, desinfección y operación de la Máquina llenadora de Ampollitas; lavado y esterilización de prendas, así como el uso de éstas; Flujo de materiales y personal dentro del área y todo el procedimiento de manufactura en su conjunto.* Como vemos, el personal que participará en el proceso de Llenado Aséptico, realiza diversas actividades críticas para la calidad del producto y su íntegra esterilidad; por ello la capacitación en cada una de estas actividades, beneficiará directamente al proceso de Llenado en condiciones Estériles, lo que transforma a la capacitación del personal en una necesidad, así mismo esta capacitación debe ser continua y constantemente actualizada.

Antes que nada la elección del personal se deriva de un criterio muy particular e individual, por supuesto nos referimos a la salud general de cada uno de los aspirantes a la participación en el proceso de Llenado Aséptico ó Llenado Simulado. Este estado general de salud será determinado por el departamento de Salud de la Empresa de que se trate, realizando evaluaciones médico-clínicas de todos y cada uno de los empleados. En ésta evaluación se incluirán estudios de laboratorio como, *EGO (Examen General de Orina)*, *BH (Biometría Hemática)*, *Coprocultivos*, *ExF (Exudados Faringeos con cultivo bacteriano)*, *QS (Química Sanguínea)*, etc. Además es necesario una consulta dental general y una consulta médica general; todo ello con el objetivo de determinar el estado general de Salud que guardan los empleados destinados al desarrollo de estas actividades.

La capacitación del personal es necesaria por regulación sanitaria y por las Buenas Prácticas de Manufactura. En la Industria, para producción de formas farmacéuticas estériles, la capacitación del personal es una de las actividades mas difíciles de realizar; ya que no sólo es capacitar al personal para que desempeñe su trabajo de la forma correcta, sino que la capacitación deber estar encaminada para que el personal no introduzca contaminación al área estéril y por consiguiente al producto. La actividad se torna aún más difícil cuando es el mismo personal quien es la fuente principal de contaminación.

Es necesario formar un buen currículo a los empleados que se desempeñan en las áreas asépticas, donde se debe incluir conocimientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación, limpieza y desinfección, documentación y la importancia de la estadística. Una buena capacitación debe incluir fundamentos de sanitización y esterilización complementadas con bases microbiológicas.

Una vez que la capacitación en las aulas ha finalizado, los empleados deberán aplicar todos sus nuevos ó actualizados conocimientos dentro de la planta productiva. Es tiempo de demostrar ante la evaluación de un auditor las

capacidades adquiridas y ser calificado en procesos como la *LIMPIEZA, DESINFECCIÓN, USO DE UNIFORMES ESTÉRILES, FLUJO DE MATERIALES, MOVIMIENTOS Y OPERACIONES EN EL ÁREA ASÉPTICA, ETC.* Sin duda el primer punto a evaluar es el uso del uniforme para entrar al área aséptica, donde se demostrará al auditor la capacidad para colocarse el uniforme sin causar contaminación en el área exterior del mismo, sin embargo una vez que se ha demostrado tal habilidad ante un auditor, habrá que determinar desde el punto de vista microbiológico la cuenta microbiana derivada de la manipulación del uniforme. Una vez que el empleado o empleada ha demostrado tal capacidad, están listos para ingresar al área aséptica y desarrollar todas las actividades minimizando la posibilidad de contaminación en las superficies estériles, esta habilidad de desempeñarse dentro de un área aséptica se denomina generalmente "*Buenas Prácticas Asépticas*". Finalmente la forma de corroborar la eficiencia de las Prácticas Asépticas, es durante el Llenado Simulado, y será ahí donde los resultados reales serán emitidos y el reto a vencer es la nula contaminación de las ampolletas por llenar en el proceso Aséptico de que se trate.

3.7 ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD (QAS).

La validación y el control del proceso son el corazón de las Prácticas Adecuadas de Manufactura. Sin la validación de un proceso es imposible crear productos con una consistencia en su calidad. En el pasado el control de la calidad se enfocaba en el seguimiento de todo el proceso, aunado a largos periodos de muestreo, pruebas e inspecciones. La validación de un proceso, es un método superior de controlar la calidad de los procesos; en el caso de un Llenado Simulado, una vez validado cada, paso del proceso, cada equipo, el personal y todo lo inherente al proceso, podremos decir que se ha controlado el proceso aséptico, y si además aseguramos esto procesando un medio de cultivo que promueva la

proliferación de microorganismos, estaremos así asegurando la calidad del producto a fabricar y su consiguiente esterilidad.

Los procedimientos de inspección, los podemos englobar en dos categorías principales:

- **100% DE INSPECCIÓN:** Realizando una total inspección del producto, no es buena práctica, se ha demostrado científicamente que hay un error de hasta un 15%, lo que no refleja una buena calidad en la inspección.
- **INSPECCIÓN ESTADÍSTICA:** En la inspección estadística, obviamente, no se tiene la certeza de que cada unidad producida tenga la calidad deseada de acuerdo a las especificaciones.

Un excelente ejemplo de que la inspección al 100% de los productos estériles no ha sido satisfactoria, es que se han encontrado ampollas con partículas en el mercado, actualmente la calidad de las formas estériles es hoy mejor que hace 10 años, por la implementación de los conceptos de Validación y métodos de prueba automatizados y por supuesto más efectivos. Así pues la inspección del producto final sin la certeza que da la validación, otorga un nivel muy bajo de calidad.

La producción de productos estériles es probablemente el mejor ejemplo que ilustra la importancia de las apropiadas prácticas y condiciones de manufactura (Validación del proceso y Buenas Prácticas de Manufactura), por encima del muestreo.

Así mismo las organizaciones Gubernamentales como la SSA ha reconocido las limitaciones de las pruebas de esterilidad, por lo que ha dado mayor peso al control total del proceso, es decir la validación de un llenado aséptico.

Es necesario reconocer que cuando nos referimos a pruebas de esterilidad si ésta condición de esterilidad no se presenta en un pequeño número de unidades dentro de un lote productivo, será difícil verificar la esterilidad del lote total y de esas unidades; ya que las limitaciones a las que se enfrenta el pobre muestreo estadístico serán prominentes. El principal soporte de un proceso de *Llenado Aséptico* que se traduzca en la totalidad de unidades con un contenido de producto estéril, es sin duda, la documentación referente al proceso de filtración estéril, la documentación de la validación del proceso y la calificación de cada uno de los componentes que demuestren la capacidad inherente de producir formas farmacéuticas estériles, que tiene nuestro *PROCESO ASÉPTICO*.

3.8 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS. GENERALIDADES. El elemento clave en la producción de parenterales es la esterilidad del producto. La importancia en la esterilidad de estos productos, está fundamentada en la normatividad actual, y la seguridad que debe proveer el fabricante de éste tipo de productos al consumidor. Es importante que el tratamiento sea efectivo y seguro para garantizar devolver la salud y no crear problemas derivados de la administración del producto farmacéutico, todo ello se logra validando los procesos de la Industria Farmacéutica en cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura que se derivan de la Norma Oficial Mexicana 059 SSA.

El principal objetivo del presente capítulo es revisar de manera general los conceptos básicos de la microbiología y hacer especial énfasis en la esterilización como método, para garantizar la esterilidad de nuestros utensilios, contenedores, uniformes y producto, asegurando de ésta manera la esterilidad del contenido de las ampollas que producimos al finalizar el llenado aséptico en las áreas destinadas para ello.

Existen numerosas definiciones acerca de la esterilidad, sin embargo un concepto simple es la ausencia total de vida; esta condición de esterilidad se puede

demostrar con la promoción del crecimiento bacteriano a través de un medio de cultivo que promueva el desarrollo de los microorganismos.

Es perfectamente comprensible la búsqueda continua de la esterilidad de los productos farmacéuticos inyectables, ya que éstos no pueden contener ningún tipo de microorganismo o pirógeno ya que sería la causa de severos daños a la salud humana; es entonces bien sabido que los microorganismos son los causantes de la contaminación de productos de estas formas farmacéuticas; así mismo son los causantes de diversas enfermedades, por lo que han sido estudiados ampliamente por la ciencia microbiológica.

Existen diversas técnicas para la inhibición, destrucción ó remoción de la contaminación microbiológica. Es conveniente caracterizar éstos métodos en dos grandes grupos, métodos físicos y químicos. Los métodos físicos incluyen la esterilización por medio de calor húmedo (**AUTOCLAVE**), ó por medio de calor seco (**HORNO**), además existe la Filtración. Algunos ejemplos de Métodos Químicos son el Óxido de Etileno, desinfectantes, vapores de peróxido de Hidrógeno.

El mecanismo de esterilización por radiación ionizante ó rayos U.V., es una combinación de ambos métodos tanto físicos como químicos. Los métodos por esterilización por calor han sido los más estudiados y garantizan la completa remoción y eliminación de los microorganismos, sin embargo a últimas fechas el proceso de filtración ha tomado un lugar especial dentro de estas técnicas, dada su efectividad y alta tecnología disponible.

MICROORGANISMOS. Toda forma de vida es susceptible de clasificarse en grupos taxonómicos, para conocer las características de los diferentes microorganismos, la Tabla 3.4. nos muestra las características generales de los microorganismos.

Tabla 3.4. Muestra las características generales de los microorganismos.

ORGANISMO	CARACTERÍSTICAS
VIRUS	ESTÁN COMPUESTOS PRINCIPALMENTE POR PROTEÍNAS Y ÁCIDOS NUCLEÍCOS, SON INCAPACES DE REPRODUCIRSE POR SÍ MISMOS YA QUE REQUIEREN UNA CÉLULA VIVA PARA LLEVAR A CABO SU REPRODUCCIÓN
BACTERIAS	SON ENTIDADES VIVAS Y DE VIDA LIBRE, GENERALMENTE SON UNICELULARES, DEPENDIENDO DE SU CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA, TIENEN DIFERENTES MECANISMOS DE ALIMENTACIÓN Y REPRODUCCIÓN, SU ÍNDICE DE REPRODUCCIÓN ES ELEVADO CON CICLOS DE REPRODUCTIVOS DE ALREDEDOR DE 20 MINUTOS Ó MENOS SON DE TAMAÑO MICROSCÓPICO Y DE VARIADA MORFOLOGÍA, <i>Coccus</i> , <i>Bacillus</i> y <i>Spirillum</i> , ETC.
HONGOS	ESTOS SON CÉLULAS EUCARIOTAS QUE SE CLASIFICAN EN DOS GRANDES GRUPOS, LOS HONGOS UNICELULARES Y LOS HONGOS FILAMENTOSOS, SU REPRODUCCIÓN SE BASA EN LA PRODUCCIÓN DE ESPORAS QUE SON PARTICULARMENTE RESISTENTES A LAS CONDICIONES AMBIENTALES, ES ASÍ MISMO SU MECANISMO DE DEFENSA, ALGUNOS GRUPOS ENCONTRADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA SON <i>Rickettsia</i> , <i>Mycoplasma</i> y <i>Actinomyces</i>
ENDOTOXINAS (PIRÓGENOS)	AUNQUE NO SON PROPIAMENTE UNA FORMA DE VIDA, SÍ SON PRODUCIDAS POR LAS BACTERIAS Gram-negativas, ÉSTAS MOLECULAS ESTÁN COMPUESTAS POR LIPOPOLISACÁRIDOS, Y SON PARTICULARMENTE IMPORTANTES YA QUE TIENEN LA FUNCIÓN DE PIRÓGENO ELEVANDO LA TEMPERATURA CORPORAL

REQUERIMIENTOS BÁSICOS PARA EL CRECIMIENTO BACTERIANO.

Todos los microorganismos, requieren de ciertos elementos para su desarrollo y reproducción, los dos componentes principales que debe contener un medio de cultivo son el Carbón y el Nitrógeno. El Carbón es el nutrimento esencial para la construcción de los procesos que todo ser vivo requiere, es decir, su metabolismo. El Nitrógeno, es esencial para el desarrollo de las proteínas y de los Ácidos

Nucleicos, primordiales para llevar a cabo los procesos de reproducción. Dependiendo del microorganismo, la forma de Carbón y Nitrógeno requerida, puede variar desde CO_2 y NH_3 o de formas más complejas como Carbohidratos y proteínas. Algunos de los elementos que se requieren también son el Hidrógeno, Oxígeno, Fósforo, Sulfuros, Potasio, Sodio y Calcio. Debemos considerar que para realizar la prueba del llenado simulado, se debe utilizar medio de cultivo para la promoción del crecimiento, tanto de bacterias, como de hongos, por lo que se debe preparar un medio de cultivo para promueva el crecimiento de Bacterias y por otra parte el crecimiento de Hongos.

Por otra parte los microorganismos requieren de condiciones específicas de temperatura para desarrollarse. Considerando que los microorganismos son capaces de reproducirse rápidamente, resulta curioso que se tengan que incubar por largos periodos de tiempo en las pruebas de esterilidad. Sin embargo también se sabe que existen diversos tipos de microorganismos que requieren sólo de un periodo de 24 horas para que se aprecie turbidez. Hay dos razones principales por las que se incuba en periodos de 7 hasta 14 días. La primera de ellas se refiere a que las condiciones de crecimiento que ofrece el medio de cultivo no son las óptimas ó las reales para el desarrollo del microorganismo y la segunda de ellas es que el crecimiento de las colonias va depender de que tan viables ó "saludables" sean las células para promover el crecimiento de colonias de microorganismos.

MEDIOS DE CULTIVO. Existen diversos medios de cultivo para el aislamiento y obtención de los microorganismos, la composición química del medio dependerá de las necesidades específicas del laboratorio y de los requerimientos de las células bacterianas para promover su crecimiento, algunos de los factores a considerar para la elección del medio de cultivo, son que contenga los nutrientes necesarios; sea de la concentración adecuada; tenga el pH correcto; la consistencia del medio debe ser la adecuada para el llenado; debe promover el crecimiento

bacteriano y de hongos de acuerdo a lo esperado y este medio de cultivo tendrá que ser validado.

Uno de los medios de cultivo recomendados por la USP para las pruebas de esterilidad en parenterales es el caldo soya tripticaseína. Este medio de cultivo tiene un pH de 7.3 +/- 0.2. El Caldo Soya Tripticaseína (CST) ha reemplazado al Saborau y ha sido descrito en la edición número 19 de la USP, ya que de acuerdo a la experiencia, ha resultado ser un mejor medio, posee un pH un poco más alto y se ha considerado que posee mejores nutrimentos para el desarrollo y crecimiento de hongos. El Caldo Saborau, promueve exitosamente el crecimiento de hongos, levaduras y otra clase de saprofitos que requieren alto contenido de dextrosa a un pH bajo. El Caldo Soya Tripticaseína, de cualquier forma permite el crecimiento tanto de hongos como de bacterias y es también considerado un mejor medio para el lento crecimiento que caracteriza a los microorganismos anaerobios.

La preparación de un medio de cultivo estéril es un proceso relativamente simple. Generalmente la etiqueta de cada contenedor describe el proceso de preparación. Básicamente el proceso involucra los siguientes pasos:

- ❖ El pesaje apropiado de de medio por cada litro de solución
- ❖ Adicionar la cantidad necesaria de agua
- ❖ Adicionar lentamente el medio de cultivo mientras se agita la solución
- ❖ Aplicar calor y agitación mientras se disuelve completamente el medio de cultivo
- ❖ Esterilizar el lote del medio bajo las condiciones de presión y temperatura en el autoclave a través del ciclo de esterilización validad.

TIEMPO Y TEMPERATURA DE INCUBACIÓN. La mayoría de los microorganismos crecen más rápidamente a 37 °C que a temperaturas más bajas; por otra parte para los hongos ésta condición no se cumple ya que su temperatura óptima de crecimiento es de 25 °C aproximadamente.

El tiempo de incubación para las pruebas de esterilidad debe ser el suficiente para obtener una curva satisfactoria de crecimiento de los microorganismos.

4. ANTECEDENTES.

La seguridad de los productos farmacéuticos estériles, se remonta desde el inicio en el desarrollo de éstas formas farmacéuticas tan especiales. Las reacciones adversas encontradas en la aplicación de éste tipo de formas farmacéuticas llevó, a la investigación de la causa de éstas reacciones y a poner énfasis en las precauciones tomadas para la fabricación de los inyectables, e investigando así mismo la causa de éstos males en los pacientes que se les administraba.

Con el advenimiento de los recursos técnicos y científicos se logró establecer las causas de las reacciones antes mencionadas, además de que se estableció una serie de normas para la producción de formas farmacéuticas estériles. Sin embargo, no fue sino hasta la década de los 70's, que suscitado un problema en Estados Unidos de Norteamérica, donde una gran cantidad de personas perdieron la vida a causa de un medicamento mal fabricado; carente de las condiciones estériles, indispensables, en éste tipo de medicamentos; se establecieron normativas más estrictas en relación a las áreas, equipos y condiciones de llenado de éste grupo de medicamentos, generando así normas tanto nacionales como aquellas de carácter internacional, que aseguraban a través de la validación, calificación y calibración de cada componente del proceso, una condición de esterilidad completa, por lo que hoy en día demostrar a través de un Llenado Simulado, estas condiciones de esterilidad y someterlas a reto con un medio de cultivo que promueva la proliferación de microorganismos, es sin duda necesario para demostrar en la práctica, tales condiciones.

5. PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

El control de un proceso Aséptico en la Industria Farmacéutica ha sido el tema central para la Industrias dedicadas a la producción de formas estériles

desde hace ya más de 15 años; Industrias, Organizaciones Gubernamentales, Asociaciones y Organismos Privados, han tratado de establecer una guía para la producción de formas estériles y su consecuente validación en el proceso de producción aséptico. Muchos Esfuerzos se han realizado para definir un *Proceso Aséptico*, y éstos se han enfocado en actividades inherentes al proceso de manufactura de productos farmacéuticos estériles. Se han realizado extensivas descripciones de Instalaciones, su diseño y calificación, programas de esterilización y programas de validación de cada componente, además de los programas de monitoreo ambiental que se han propuesto para el logro de un ambiente estéril. Comparativamente hablando acerca de la descripción de cada uno de los elementos participantes en el Proceso Aséptico, poco se ha escrito acerca de el elemento más importante y de mayor dificultad por controlar: el personal operativo y su relación con el proceso, desafortunadamente existen documentos encargados de describir los elementos y su control o validación total, sin embargo no se ha dado a conocer un Protocolo que involucre la totalidad del proceso. En el presente trabajo se pretende globalizar el proceso controlando cada una de las variables descritas en los equipos, las áreas, los sistemas críticos, la validación de limpieza y sanitización, las metodologías analíticas, el aseguramiento de la calidad, es decir la validación total del proceso. En mi particular punto de vista proveer todos éstos elementos antes mencionados aunados al control total de las actividades del personal dentro del llenado aséptico, garantiza, sin duda el éxito del protocolo donde quiera que éste sea aplicado.

Un proceso de Llenado Aséptico será más confiable si se realizan todas las actividades previas descritas en la NOM-059, y que analizaré en el siguiente capítulo como prerrequisitos; además el control de las actividades del personal, previa calificación y aprobación de éste, garantiza el buen funcionamiento operacional del proceso aún en condiciones tan difíciles como lo es el llenado simulado, donde se pretende demostrar la capacidad estéril del sistema, retándolo con un medio de cultivo, que promueve el crecimiento bacteriano.

Finalmente un Proceso de Llenado Aséptico es una de las actividades más impresionantes de la Industria Farmacéutica en su conjunto, pues lograr el control total ó la validación total de un proceso farmacéutico de ésta magnitud no solo será una capacitación extensiva para todos los participantes, sino además todo aquel que participe, entienda, realice ó desempeñe tal proceso tendrá el honor de haber experimentado la calidad en su máxima expresión.

5.1. PRE-REQUISITOS. Antes de llevar a cabo cualquier proceso de manufactura, deben cumplirse los estudios de calificación y validación de los componentes del proceso y mantener de esta forma el control total del llenado aséptico, con el propósito de identificar y resolver cualquier problema que se presente durante la fabricación y llenado estéril de las soluciones.

5.1.1 EVALUACIÓN DE PROVEEDORES. Es de suma importancia verificar la capacidad productiva de los proveedores de nuestros materiales, equipos y refacciones, así como de las materias primas necesarias para llevar a cabo nuestro proceso de Llenado Aséptico. Así mismo es de suma importancia verificar su sistema de calidad y realizar una auditoria, con el objeto de corroborar su calidad declarada ante la empresa productora de formas farmacéuticas estériles.

En caso necesario una auditoria será la forma más adecuada de verificar sus operaciones productivas, realizando una visita a la planta productiva y verificando aspectos como:

- CAPACIDAD PRODUCTIVA
- SISTEMA DE CALIDAD

- SISTEMA DE CERTIFICACIÓN DE LA CALIDAD Y AUDITORIAS INTERNAS
- CAPACIDAD DE RESPUESTA EN FUNCIÓN DE LAS NECESIDADES DE LA INDUSTRIA PRODUCTORA DE FORMAS ESTÉRILES
- CAPACIDAD DE CRECIMIENTO
- SERVICIO AL CLIENTE Y COMPROMISO

La evaluación de los proveedores es de suma importancia para las industrias farmacéuticas ya que de ello depende el éxito de la producción y el aseguramiento de los insumos y servicios.

5.1.2 CALIFICACIÓN DE EQUIPOS (HORNO, AUTOCLAVE, MÁQUINA LLENADORA Y EQUIPO DE FILTRACIÓN).

La calificación de la Instalación IQ (Installation Qualification), la calificación de la operación OQ (Operational Qualification), y la calificación del desempeño PQ (Performance Qualification) conforman la validación completa de los equipos. Es necesario identificar el nivel de calificación de cada equipo dependiendo de su impacto en el proceso o sistema al que pertenece.

La calificación de la Instalación IQ busca verificar que la instalación del equipo ha sido apropiada, debe hacerse para todos los equipos y casi un mismo formato puede ser aplicable. Este formato debe contener información sobre los objetivos por los cuales se lleva a cabo la calificación así como su alcance. Es necesario incluir algunas definiciones dentro del marco conceptual del documento que permitan un entendimiento global del mismo. Las responsabilidades de quienes planean, desarrollan, ejecutan y aprueban la validación de los equipos tienen que describirse. La Tabla 5.1 muestra los componentes que debe contener un formato para llevar a cabo la Calificación de la Instalación.

Tabla 5.1. Muestra los elementos a considerar para la Calificación de la Instalación de un Equipo IQ.

CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ)	
DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO	MODELO, CAPACIDAD, VOLTAJE, AMPERAJE, DIMENSIONES, ACCESORIOS E INSTRUMENTOS, UBICACIÓN, PRINCIPIO DE OPERACIÓN Y USO.
ANEXOS	ESQUEMAS, PLANOS, FOTOGRAFÍAS, MANUALES E INSTRUCTIVOS DE OPERACIÓN.
EQUIPOS Y ACCESORIOS	
MATERIALES EN CONTACTO CON EL EQUIPO	CALIBRE, CALIDAD, CLASE, TIPO DE SOLDADURA, RESISTENCIA QUÍMICA, RESISTENCIA MECÁNICA, DUREZA, ACABADO
GENERALIDADES	PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN, LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO, MANUALES DE OPERACIÓN SUMINISTRADOS POR EL PROVEEDOR, VERIFICACIÓN DE SISTEMAS DE APOYO DEL EQUIPO, CONTROL DE CAMBIOS DEL EQUIPO, EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN, EVALUACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE NORMAS DE SEGURIDAD Y PANORAMA DE RIESGOS.

Una vez que ha sido aprobada la calificación de la instalación del equipo se procede a realizar la calificación de la operación OQ. Esta calificación consiste en evaluar los parámetros de operación del equipo, una vez que éste ha sido instalado y verificar que se cumple con las especificaciones suministradas por el fabricante. El formato para esta calificación debe estar autorizado y debe definir el uso operacional del equipo y su instrumentación, así mismo debe incluir lo que muestra la Tabla 5.2.

Tabla 5.2 Muestra los puntos a considerar en la Calificación de la Operación OQ.

CALIFICACIÓN DE LA OPERACIÓN (OQ)	
OBJETIVOS DE LA CALIFICACIÓN	DEBEMOS INDICAR EL OBJETIVO ESPECÍFICO DE LA CALIFICACIÓN DEL EQUIPO
ALCANCE	HASTA DONDE TIENE ALCANCE DICHA CALIFICACIÓN OPERACIONAL
DEFINICIONES	LISTADO DE TÉRMINOS Y DEFINICIONES
RESPONSABILIDADES	REFERENTES AL PERSONAL RELACIONADO CON LA CALIFICACIÓN
CALIBRACIÓN E IDENTIFICACIÓN	INSTRUMENTOS CON LOS QUE SE REALIZARÁN LAS PRUEBAS
DISEÑO DE PRUEBAS	PARA LA EVALUACIÓN DE CADA ETAPA DE LA OPERACIÓN, SE DEBEN REALIZAR TRES PRUEBAS COMO MÍNIMO PARA CADA UNA. LOS DATOS RECOLECTADOS DEBEN ESTAR DOCUMENTADOS Y EVALUADOS, IMPLEMENTAR Y EVALUAR LA RUTINA DE MANTENIMIENTO DEL EQUIPO, RELACIONADA CON LIMPIEZA, CALIBRACIÓN Y MANTENIMIENTO PREVENTIVO.
IDENTIFICACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DE LA OPERACIÓN	LA DOCUMENTACIÓN DEBE EVIDENCIAR LAS VARIABLES CRÍTICAS, EL EQUIPO QUE VA A SER UTILIZADO EN LAS PRUEBAS Y LA TOLERANCIA PARA LOS PARÁMETROS EXPERIMENTALES. PUEDE HACERSE UNA SIMULACIÓN CON UN PRODUCTO O MATERIAL DE PRUEBA PARA DEFINIR LOS LÍMITES DE TOLERANCIA DEL EQUIPO. EN ESTA ETAPA LOS REQUISITOS RELACIONADOS CON PROCEDIMIENTOS DE CALIBRACIÓN, RUTINAS DE LIMPIEZA, CRONOGRAMAS DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO, PROCEDIMIENTOS OPERACIONALES Y CAPACITACIÓN DE PERSONAL, DEBEN CUMPLIRSE A TÉRMINO.
IMPLEMENTACIÓN DE UN CONTROL DE CAMBIOS	SE BUSCA GARANTIZAR QUE LA CALIFICACIÓN DE EQUIPOS NO SE VEA AFECTADA POR CAMBIOS REALIZADOS AL EQUIPO, COMO REPARACIONES, REEMPLAZO DE PARTES CRÍTICAS, ETC, INDICANDO SI AL REALIZAR UN CAMBIO QUE CLASE DE CALIFICACIÓN SERÁ NECESARIA.

La calificación del Desempeño PQ comprende la evaluación de los parámetros críticos de operación en el uso diario del equipo. Existen varios factores críticos del producto que dependen de la calificación del equipo en esta etapa y el formato general para evaluar este desempeño deberá incluir los siguientes puntos:

- *OBJETIVOS DE LA CALIFICACIÓN*
- *ALCANCE*
- *DEFINICIONES*
- *RESPONSABILIDADES*
- *DESCRIPCIÓN DEL PROCESO*
- *DESCRIPCIÓN DEL ENSAYO PARA CADA PARÁMETRO CRÍTICO*
- *ESTADO DE LOS INSTRUMENTOS A SER EMPLEADOS Y SU RESPECTIVA CALIBRACIÓN*
- *VARIABLES A SER EVALUADAS*
- *PROGRAMA DE MUESTREO*
- *LA CALIDAD DEL PRODUCTO A SER MONITOREADO Y SU RESPECTIVO PROCEDIMIENTO*
- *LÍMITES DE ACEPTACIÓN*
- *INDICACIÓN DE LOS MÉTODOS PARA RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS*
- *CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES*
- *CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES*

La calificación de la instalación, operación y desempeño de un equipo debe realizarse con un comprometido equipo de trabajo que realice los protocolos de calificación de acuerdo a los parámetros indicados en cada una de las etapas. Esto es aplicable a equipos tales como el autoclave, el horno, la máquina llenadora y el equipo de filtración, que si bien es cierto sus principios de operación y funcionamiento así como su objetivo dentro del área aséptica son totalmente diferentes, se pueden calificar siguiendo los parámetros indicados en las tablas

5.3, 5.4 y en el último listado de la calificación del desempeño, y ello se adecuará por supuesto a cada uno de los equipos en función de cada empresa fabricante de formas farmacéuticas estériles y que deban realizar una Simulación de un proceso de llenado.

5.1.3. CALIFICACIÓN DE ÁREAS.

Cuando nos referimos a la calificación de área estamos ya verificando la funcionalidad de ésta en relación a los espacios, a la disposición de cada equipo y su correcta instalación, a la verificación de las operaciones dentro del área productiva y su secuencia lógica, así mismo estamos verificando la correcta instalación y funcionamiento de los sistemas críticos; uno de éstos que sin duda es fundamental en la calificación de el área productiva de formas farmacéuticas estériles, es el sistema de aire, aquí es en donde se verifica y califica el control en las partículas tanto viables como no viables y se establece el monitoreo ambiental verificando la eficiencia de los filtros y la versatilidad del sistema para la renovación del aire por unidad de tiempo, por lo que su evaluación se hace indispensable, además establece una guía del monitoreo de las operaciones tanto en ambientes estáticos como dinámicos.

La regulación de los niveles de partículas durante las operaciones de un Área Aséptica se relaciona directamente con los sistemas de HVAC, con las instalaciones propiamente diseñadas y por supuesto con el personal que trabaja en dicha área. El Personal y los Equipos son los causantes de la generación de partículas, pero un diseño adecuado en estos aspectos puede prevenir que el factor de las partículas se convierta en un problema. El control en las partículas presentes en un área aséptica no es difícil de lograr con la tecnología, los procedimientos y el personal adecuado, ya que en la preparación de productos estériles, la habilidad que se tenga en controlar el ambiente es muy importante. El proceso aséptico debe prever la presencia de microorganismos y excluirlos al más alto nivel, ya que la presencia de éstos y las partículas no viables presentes en las

formas farmacéuticas estériles, se convertirían en productos que ponen en riesgo la vida.

El control de las partículas viables en un Área Aséptica, sólo tiene una definición, cuidado y atención en los procedimientos de limpieza y sanitización, así como en la esterilización de los materiales y en correcto uso de los uniforme, así como sean utilizados estos procesos, serán los resultados obtenidos y se mejorará el control de los microorganismos utilizando tecnología convencional y conocida desde ya hace varios años.

Es de suponerse que la evaluación de un sistema tan complejo, no se logre con una sola prueba y con ello determinar si existen o no microorganismos y en que cantidad. El diseño de la Instalación, los sistemas críticos HVAC, los niveles de actividad, y los diversos métodos de muestreo, no son una simple evaluación de un área aséptica, sino que son el conjunto de muchas actividades encaminadas a lograr un solo fin, mantener los niveles de partículas en las instalaciones. No es conveniente decir que un área de estas características puede estar exenta de partículas, sino que las especificaciones y los límites que puede soportar el área están directamente relacionados con las capacidades que posean los sistemas antes mencionados.

5.1.4. CALIFICACIÓN DE PERSONAL. El personal que se desempeña ó que aspira trabajar en un área donde se manejen las condiciones asépticas, debe desarrollar importantes actividades en la producción de formas estériles. El desarrollo tecnológico en las modernas Industrias Farmacéuticas es impresionante, sin embargo aún en los más sofisticados sistemas de operación automatizada, la intervención de un operador en el proceso se hace necesaria; o simplemente la limpieza del área, el movimiento de utensilios ó contenedores lo tiene que realizar un individuo. Mientras que a mediados de los 70's el muestreo de las superficies y aire era una práctica común en las áreas asépticas, actualmente con el

reconocimiento de que el personal está íntimamente relacionado a dichas operaciones, la práctica de monitorear al personal para la determinación de partículas viables ha venido a ser una práctica común en las áreas asépticas. El objetivo en el monitoreo del personal es determinar el nivel de desempeño que tienen los operadores al momento de realizar las actividades en el área aséptica. Así es que el personal debe cumplir rigurosas pruebas para tener acceso a este tipo de áreas.

La capacitación del personal en la industria farmacéutica requiere que se lleve a cabo siguiendo las directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura; a lo largo de la Industria Farmacéutica, esta es una de las actividades más complicadas y difíciles de llevar a cabo. La capacitación se debe llevar a cabo para que cada individuo desarrolle sus actividades a la perfección, pero no sólo es prevenir la contaminación dentro de las áreas, o en las superficies, ó en los utensilios, tal capacitación está enfocada a prevenir la contaminación que generan los mismos individuos y que es sin duda la mayor fuente de contaminación en nuestras *cleanrooms*.

Un *programa* de capacitación de un operador de un área limpia ó cleanroom, debe estar integrado por una serie de conocimientos, que además deben ser demostrables, tanto en documentos, como en la práctica misma. Esta capacitación debe integrarse de los siguientes conocimientos:

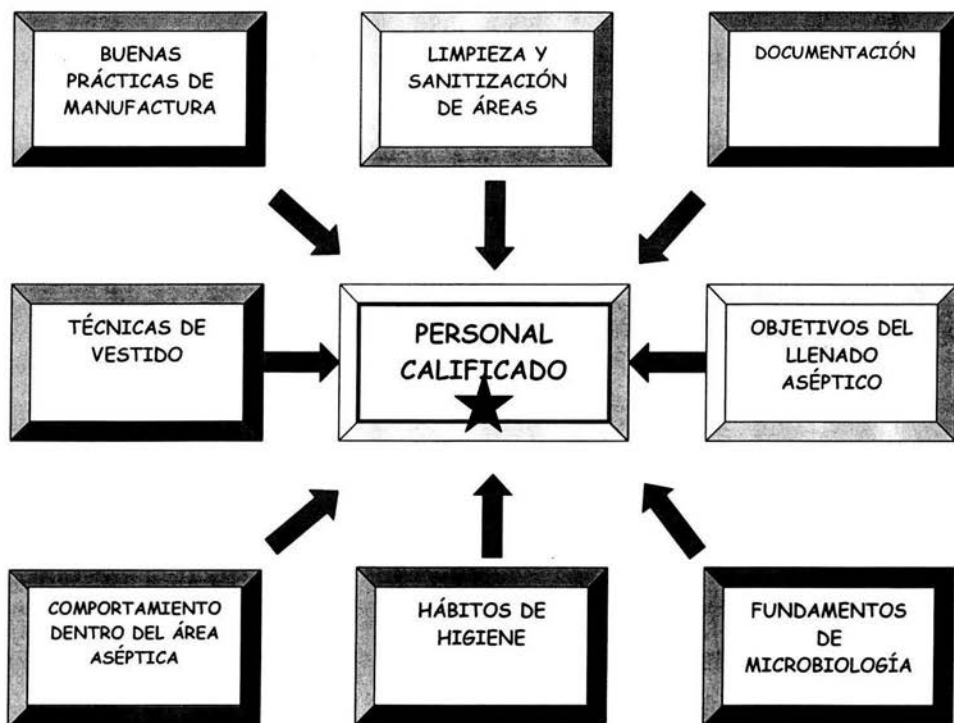
- *BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA*
- *LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS*
- *DOCUMENTACIÓN*
- *TÉCNICAS DE VESTIDO*
- *COMPORTAMIENTO DENTRO DEL ÁREA ESTÉRIL*
- *HÁBITOS DE HIGIENE*
- *FUNDAMENTOS DE MICROBIOLOGÍA*
- *OBJETIVOS DEL LLENADO ASÉPTICO*

Todos estos conocimientos deben estar integrados e impartidos de acuerdo al nivel académico de los operadores, y cumpliendo con las expectativas del llenado aséptico. La figura 5.1. muestra las actividades que puede desempeñar un operador de área aséptica en orden cronológico, de acuerdo a su capacitación.

Una vez que la capacitación en las aulas ha finalizado es tiempo de demostrar en la práctica las capacidades adquiridas y perfeccionarlas, con la práctica diaria.

Uno de los aspectos relevantes en la capacitación y calificación del personal, es el uso adecuado de la vestimenta para entrar al área aséptica. El objetivo de capacitar al personal en ésta área es evitar que cualquier parte de la piel tenga el mínimo contacto con el medio ambiente, ello se logra manteniendo controles estrictos de monitoreos microbiológicos y con una capacitación continua y permanente en el uso de esta vestimenta. Esta capacitación es estrictamente monitoreada a través de pruebas que revelan el nivel de contaminación microbiológica en el personal destinado para la capacitación y posterior calificación, monitoreando constantemente la superficie de su uniforme estéril, de sus guantes, sus cubiertas protectoras de boca y sus cofias ó escafandras; todo ello se debe realizar durante largos periodos de tiempo hasta que los niveles de contaminación desciendan y estén dentro de especificaciones, ya que con ello se podrá liberar al personal para que pueda tener acceso al área aséptica, sin embargo, tendrá que demostrar tal capacidad a lo largo de su desempeño en el área aséptica, demostrando bajo el régimen de éstas mismas pruebas, que ha logrado mantenerse en niveles aceptables solo si los resultados microbiológicos son satisfactorios y su participación en estudios de llenado aséptico exitosos que necesariamente formarán parte de su historial de capacitación. En las industrias con más recursos económicos se ha implementado el uso de equipos de respiración portátil, con la finalidad de evitar el contacto de la respiración con el medio ambiente.

Fig. 5.1. Muestra las actividades a desempeñar por un operador en área aséptica, de acuerdo a las capacidades adquiridas.



5.1.5 VALIDACIÓN DE METODOLOGÍAS ANALÍTICAS. Dentro del desarrollo del Llenado Simulado es necesario tomar en cuenta la Validación de las Metodologías Analíticas utilizadas para la Identificación y Cuantificación de las sustancias que utilizaremos en el proceso, por ejemplo metodologías analíticas para la determinación de trazas de soluciones limpiadoras ó sanitizantes durante la limpieza de las áreas, metodologías analíticas para el análisis de agua, además de las Metodologías necesarias para los productos que se pretenden fabricar dentro del área aséptica, etc.. Por tal motivo es necesario establecer una serie de parámetros estadísticos que permiten demostrar un nivel mínimo de variabilidad de las técnicas aplicadas y su capacidad para cumplir con su propósito. Los parámetros utilizados para éste fin están definidos en Farmacopeas como la USP XXVI.

El desarrollo secuencial de éstas, debe responder a prioridades generales de optimización y validación vigentes en el laboratorio, según lo descrito en la Validación de Metodologías Analíticas. Al igual que para otros estudios de validación es necesario que cada técnica presente su respectivo protocolo y reporte final de validación, así como los registros soporte de cada validación. El protocolo además de contemplar los aspectos descritos en la Tabla 5.3., debe incluir la optimización de la técnica, la certificación de cada estándar utilizado, los certificados de verificación y calibración de todos los instrumentos y equipos analíticos que se usen en el análisis en el Laboratorio, así como la certificación del personal químico que desarrolla y realiza las técnicas analíticas.

Como ya hemos mencionado en capítulos anteriores, para el desarrollo de etapas, tales como Validación de Metodologías Analíticas, es fundamental el manejo de herramientas estadísticas, así como un software para el tratamiento de datos obtenidos en el laboratorio; sin embargo también es necesario mencionar que el trabajo puede realizarse con una computadora actualizada y un paquete de software tan común como lo es Windows en cualquiera de sus versiones y que

incluya por supuesto una hoja de cálculo como Excel, cuya versatilidad puede arrojar todos los resultados de las pruebas descritas en la Tabla 5.3.

Por último cabe hacer mención de que la aplicación de diversas alternativas estadísticas, para un parámetro en particular, permite obtener varias interpretaciones, esto puede en ciertos casos afectar la validación de la Metodología, pues dependiendo de la estadística usada, los resultados pueden ser muy diferentes, sin embargo en nuestro país organizaciones como el *Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos*, se han propuesto estandarizar los procesos y procedimientos dentro de la Industria Farmacéutica Nacional, para el caso específico de la Validación de Metodologías Analíticas, dicho instituto ha desarrollado la *Guía de Validación de Métodos Analíticos*, en cuyo caso y contenido describe la forma de validar los Métodos Analíticos y como realizar las pruebas descritas, así como el tratamiento matemático y las fórmulas de donde se derivan las operaciones matemáticas.

Tabla 5.3. Tabla que indica los parámetros en la validación de metodologías analíticas.

PARÁMETROS EN LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS SEGÚN LA USP XXVI
EXACTITUD
PRECISIÓN
ESPECIFICIDAD
LÍMITE DE DETECCIÓN
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN
LINEALIDAD
RANGO
PUREZA
ROBUSTEZ

5.1.6 VALIDACIÓN DE SISTEMAS CRÍTICOS. Dentro de los sistemas de Apoyo Crítico, las prioridades a validar en la Industria Farmacéutica son el Sistema de Obtención de Agua, por la importancia de la calidad de agua utilizada en la manufactura de formas farmacéuticas estériles, también es necesario validar los sistemas de obtención de aire comprimido y de vapor limpio según las necesidades internas de la compañía.

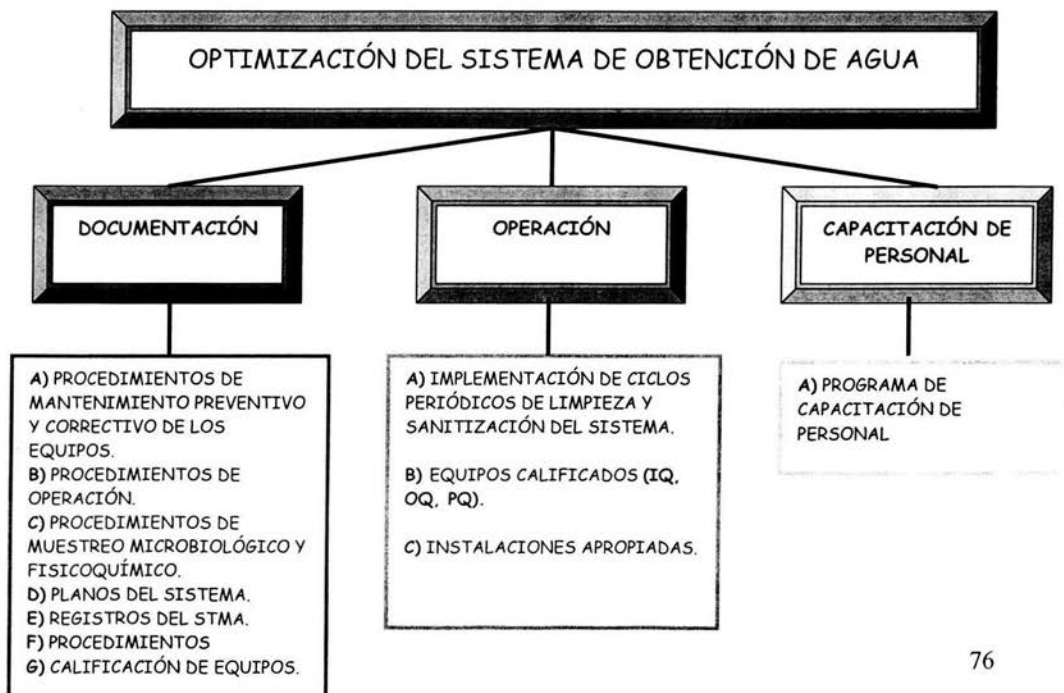
SISTEMA DE OBTENCIÓN DE AGUA: Es necesario cumplir con ciertos requisitos de optimización antes de iniciar la validación de este sistema. Estos requisitos los mostramos en la Figura 5.1. La instalación de los equipos que conforman el sistema deben facilitar la distribución del agua y preferiblemente que tenga un sistema de recirculación del agua para que el agua se encuentre en movimiento constante. Es de suma importancia evitar los puntos muertos en la tubería de distribución a fin de evitar focos de contaminación. Para los tanques de almacenamiento se debe, en la medida de lo posible, utilizar lámparas de luz U.V. a la entrada, de manera que se impida el crecimiento microbiano, y se debe utilizar algún tipo de loop o recirculación con filtración de agua del tanque de almacenamiento a los puntos de uso, en caso que así se requiera. El material recomendado para tuberías y tanques es acero inoxidable 316, el cual no presenta interacción al contacto con el agua. En el protocolo de Validación del Sistema de Agua, deben considerarse los siguientes elementos:

- ❖ Descripción de los componentes del sistema, tales como filtros (multimedios, de carbón, microbiológicos, etc., que dependen del sistema en particular), resinas, lámparas, tanques, equipos de ósmosis inversa, etc.
- ❖ Los componentes del sistema deben de señalarse en diagramas de flujo, para permitir una fácil deducción sobre la forma en que opera el sistema e indicar los puntos de muestreo en el mismo.
- ❖ Indicar los Materiales y Equipos que serán empleados en la validación.

- ❖ Presentar las Pruebas que han sido diseñadas para cada punto de muestreo, la frecuencia de toma, la hora de muestreo y el responsable (PLAN DE MUESTREO)
- ❖ En cada punto de muestreo debe indicarse y explicarse que prueba microbiológica y/o que prueba fisicoquímica debe realizarse para soportar la evidencia documentada que demuestre que el tratamiento que se le hace al agua en dicho punto cumple con la calidad predeterminada de la misma.
- ❖ Los límites de aceptación para las muestras evaluadas en cada punto deben indicarse a continuación para todas las pruebas a realizar.
- ❖ Anexar al protocolo los planos del sistema, los formatos para toma de datos en campo y los reportes de calificación de instalación, operación y desempeño para cada uno de los equipos del sistema.

La documentación generada de reportes de análisis microbiológicos y de análisis fisicoquímicos, registros de control de presiones en los puntos del sistema y los registros de ciclos de sanitizantes del sistema, sirven como soporte al informe final de validación.

Figura 5.2. Figura que muestra los requisitos para optimizar un Sistema de Agua.



SISTEMA DE CONTROL AMBIENTAL. El sistema HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning) como componente principal del sistema de control ambiental es diseñado en cada planta farmacéutica dependiendo de la clase de aire que es requerido en las áreas asépticas y en especial en el área de llenado de ampollitas. De acuerdo a la clasificación de la Norma Federal Standard 209 D y 209 E la Unidad de Manejo de Aire (UMA), debe ser capaz de producir aire clase A, B, C ó D y suministrarlo a una temperatura de entre 20 °C y 25 °C y una humedad relativa que corresponda a las necesidades de producción. Las anteriores especificaciones tienen concordancia con la Norma Oficial Mexicana 059 SSA, que rige a la Industria Farmacéutica Nacional, en donde describe las características de las áreas. En especial hablemos del área de llenado, ahí las condiciones ambientales deben ser totalmente controladas, por ejemplo, en relación a la cantidad de *partículas no viables*, no menciona que deben existir no más de 3530 partículas por m³; ahora bien, en relación las *partículas viables* nos indica que no deben existir mas de 3 partículas viables por m³. Por otra parte nos indica que la temperatura y la Humedad relativa deben estar en el rango de 18 a 23 °C y de 30 a 60 % de humedad Relativa respectivamente. Por último hace referencia a la velocidad del aire y ésta debe ser de aproximadamente 20 m/min. +/- 20%, con 20 cambios de Aire por Hora. El balanceo que se realice debe permitir que estas condiciones se mantengan constantes. Al comenzar la Calificación de la Instalación deben verificarse los procedimientos de limpieza, mantenimiento y operación de todos los ductos de suministro y extracción, así como la verificación de la instalación de los filtros HEPA en los lugares requeridos. Deben realizarse ensayos preliminares para conocer el estado del sistema en parámetros como diferenciales de presión, caudal de aire, número de cambios de aire por hora y conteo de partículas para cada área, según los requerimientos de la NOM 059 para áreas asépticas. El desarrollo del protocolo de éste sistema debe considerar lo siguiente:

- ❖ Definiciones Importantes y explicaciones sobre el fundamento y eficiencia de los filtros HEPA, de los materiales usados para evaluar parámetros como

conteo de partículas, y de instrumentos relacionados como los termomanómetros, los medidores de presión, etc.

- ❖ Presentación del sistema de aire con planos y dibujos donde se indiquen las Unidades Manejadoras de suministro, los instaladores de extracción, los colectores de polvo si existen, una secuencia de las etapas de filtración del aire, lo planos diseño del sistema, especificaciones, caudales, rejillas, flujos, etc.
- ❖ Indicar la forma en que se realizarán las mediciones en el procedimiento de la validación.
- ❖ Señalar los tipos de ambientes en el área de manufactura con sus correspondientes sistemas de filtración de aire para cada área, según corresponda a una clase 100, 10,000 ó 100,000. Los documentos de referencia deben estipularse en el protocolo.

Las pruebas a realizar para cada parámetro del sistema son las siguientes se muestran en la Tabla 5.4.

Tabla 5.4. Muestra las pruebas a realizar para cada parámetro en el área aséptica.

PARÁMETROS A EVALUAR	CARACTERÍSTICAS
INTEGRIDAD DE FILTROS	Esta prueba se realiza para evaluar si hay pérdida de eficiencia de los filtros HEPA durante la instalación o la operación. Deben indicarse los equipos utilizados.
EVALUACIÓN DE FLUJO Y CAMBIOS DE AIRE	Esta prueba busca demostrar que el sistema de aire se encuentra balanceado y que es capaz de liberar el volumen de aire adecuado para mantener el número de cambios requeridos.
DIFERENCIALES DE PRESIÓN	Se debe demostrar la capacidad del sistema para controlar los niveles de presión dentro de límites específicos. Es necesario indicar en el protocolo las precauciones que deben tenerse en esta prueba para cambios inesperados.
CONTEO DE PARTÍCULAS	Es realizada en las áreas críticas y busca demostrar que éstas cumplen con la clasificación acorde a la fabricación de Parenterales. Se debe describir el equipo y el método de la prueba.
TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA	Se debe incluir evidencia documentada que demuestre el control de temperatura y de humedad relativa del sistema en los cuartos, éstos parámetros pueden ser evaluados con los registros diarios y el archivo de éstos

Finalmente para cada una de las pruebas señaladas anteriormente deben fijarse los criterios de aceptación. Los documentos que son parte de la validación y que a su vez soportan el informe final son los siguientes:

- ❖ EL CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
- ❖ LOS DOCUMENTOS GENERADOS EN EL PROCESO (REGISTROS DE TEMPERATURA Y HUMEDAD)
- ❖ LOS PLANOS DONDE SE INDIQUEN LOS VALORES CORRESPONDIENTES A CADA UNA DE LAS PRUEBAS EN CADA UNA DE LAS ÁREAS
- ❖ LOS REGISTROS DE LAS PRUEBAS DE CONTEO DE PARTICULAS, FLUJO DEL AIRE Y CAMBIOS DE AIRE POR HORA.

5.1.7 VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA. Dentro de la Industria Farmacéutica un proceso crítico que puede alterar la calidad del producto es la limpieza, ya que este aspecto juega un papel crucial en la prevención de la contaminación del producto y dada su importancia en las buenas prácticas de fabricación se convierte en prioridad a validar. Se incluye la sanitización, por que es muy común utilizar procesos de desinfección dadas las características de los productos y las condiciones requeridas para su preparación. La etapa de prevalidación consiste en el desarrollo de los siguientes puntos:

- ❖ Procedimientos de Limpieza
- ❖ Establecimiento de los tipos de Hisopo (para el porcentaje de recuperación)
- ❖ Validación de las metodologías analíticas (la cantidad mínima detectable y la cantidad mínima cuantificable, deben encontrarse por debajo del límite permitido de residuo a cuantificar)
- ❖ Procedimientos de muestreo
- ❖ Selección, evaluación y validación de detergentes y sanitizantes
- ❖ Calificación de equipos

- ❖ Matrices que permitan establecer los productos y equipos de fabricación prioritarios de la validación
- ❖ Establecer y calcular las áreas de los equipos que entran en contacto con el producto y con base a ellas determinar los límites de trazas
- ❖ Identificar los puntos críticos y de difícil acceso a la limpieza
- ❖ Procedimientos de limpieza de utensilios
- ❖ Determinación de la interferencia de detergentes o sustancias utilizadas en el proceso de limpieza
- ❖ Estabilidad del principio activo de interés o agente contaminante con los detergentes o sanitizantes utilizados en el proceso de limpieza

Una vez que se ha desarrollado completamente la etapa de prevalidación se elabora el protocolo de validación ya sea por principio activo y por equipos y se procede a realizar la validación, teniendo en cuenta que mínimo se deben utilizar tres lotes por cada producto. En el protocolo se deben de especificar claramente el número de muestras por equipo, la técnica de muestreo y el tratamiento de la muestra antes de ser analizada, de igual forma indicar los criterios de aceptación aplicables a cada caso.

El número de muestras dependerá de las dimensiones de los equipos y los puntos críticos en los que está en contacto el producto con la superficie del equipo. En cuanto a las técnicas de muestreo las más utilizadas son conocidas como *SWAP* y *RINSE*, la primera consiste en utilizar un material absorbente humedecido en solvente para frotar áreas específicas y remover los residuos; en la segunda se recircula un volumen conocido de solvente por todas las áreas de interés (generalmente superficies amplias) y se toma una alícuota para análisis. El tratamiento de la muestra va a depender de la técnica utilizada para el muestreo, si el muestreo se realizó con hisopo (swap), generalmente se sumerge en 10 ml. de solvente de deserción, se somete a baño María durante 5 minutos y se desgasifica igualmente durante otros 5 minutos, finalmente se filtra, de lo contrario si se

utiliza el método de enjuague (rinse), las muestras pueden someterse a análisis directamente.

En cuanto a las técnicas de análisis útiles en este caso, son aplicables técnicas cromatográficas y no cromatográficas, aunque por la sensibilidad que se requiere se utilizan más las primeras. Las más empleadas son análisis visual, pH, titulación conductividad, espectroscopia, cromatografía en capa fina, electroforesis capilar, cromatografía líquida, cromatografía de iones y TOC. Existen diversos métodos para determinar límites, dentro de los cuales podemos mencionar: Límite en cuanto a la toxicidad, empleando la dosis terapéutica; utilizando la dosis letal 50 (LD₅₀); límite de detección del Método Analítico y Límite de las 10 ppm. Los límites para cada principio activo se deben calcular por diferentes métodos y seleccionar el límite más estricto, generalmente se asume el límite de las 10 ppm. por ser tan estrecho, pero no aplica para todos los casos. Finalmente se realiza el análisis de datos y se presenta el reporte final de validación; los registros de los análisis se deben archivar para dar soporte al informe final de Validación.

**PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN
DE UN PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO EN
LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA**

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>		Página 1 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

5.2. PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

5.2.1. OBJETIVOS DEL PROTOCOLO

- Resaltar la importancia de los requerimientos regulatorios en la fabricación de formas farmacéuticas estériles.
- Establecer las especificaciones mínimas requeridas para la aceptación de un *"Llenado Aséptico"* satisfactorio.
- Dar a conocer la trascendencia de los procedimientos necesarios para realizar la calificación de personal, áreas, equipos y sistemas críticos en el Llenado Aséptico.

5.2.2. ALCANCE DEL PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO.

El protocolo para la simulación de un proceso de *"Llenado Aséptico"* está diseñado para aplicarse en las Industrias Farmacéuticas establecidas en México y describe las operaciones generales que deben realizarse para llevar a cabo el llenado aséptico desde la preparación ó manufactura del medio de cultivo, la operación de filtración, el llenado de las ampollitas, las intervenciones del personal calificado durante el proceso, así como las condiciones de incubación de las ampollitas, hasta la revisión y emisión de los resultados del proceso.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>	Página	2 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

5.2.3. DEFINICIÓN DEL PROTOCOLO.

Son las indicaciones que describen paso a paso como realizar una simulación del proceso aséptico, fabricando un medio de cultivo, hasta el llenado del mismo y la obtención de los resultados de la incubación, tal y como lo indica la NOM-059 SSA, en el inciso 9.5.3.4 y que dice: *"Para productos que se procesen por técnica de llenado aséptico debe cumplirse con los parámetros que se establecen en un protocolo de prueba de simulación del proceso"*.

5.2.4. PERSONAL INVOLUCRADO

Personal del Departamento de Producción de Formas Farmacéuticas Estériles en la Industria Farmacéutica.

Personal del Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad en la Industria Farmacéutica.

Personal del Departamento de Validación de Procesos en la Industria Farmacéutica.

Personal del Departamento de Documentación en la Industria Farmacéutica.

Personal del Departamento de Mantenimiento e Ingeniería en la Industria Farmacéutica.

5.2.5. RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad del Departamento de Producción de Formas Farmacéuticas Estériles, seguir las indicaciones del presente protocolo.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>		Página 3 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

Es responsabilidad del Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad, verificar que el proceso se encuentre dentro de especificaciones, investigar y dar las acciones correctivas al proceso cuando sea necesario.

Es responsabilidad del Departamento de Validación de Procesos generar todos los protocolos y reportes necesarios que demuestren las actividades de prevalidación de equipos, sistemas y personal correspondientes a las operaciones del área aséptica.

Es responsabilidad del Departamento de Documentación generar todos los procedimientos, formatos y registros utilizados durante el proceso de "*Llenado Aséptico*".

Es responsabilidad del Departamento de Mantenimiento realizar las actividades pertinentes para el eficiente y efectivo desempeño de las instalaciones, equipos y sistemas involucrados en el proceso aséptico, además de cumplir con las operaciones descritas en el presente protocolo, correspondientes a este departamento.

5.2.6. PREVALIDACIÓN.

Antes de llevar a cabo el proceso de llenado simulado, es necesario verificar todos y cada uno de los prerrequisitos que se deben cumplir de acuerdo a los formatos, donde se enumeran los documentos y pruebas que deben cumplir tanto los sistemas críticos, como los equipos, las áreas y el personal, a fin de verificar los componentes que darán consistencia al proceso aséptico.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		Página 4 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

NOTA: Es pertinente señalar que si alguno de los requisitos que se verifican en los formatos FVEIN-001, FVEIN-002, FVEIN-003, FVEIN-004, FVEIN-005, FVEIN-006, FVEIN-007, FVEIN-008, FVEIN-009, FVEIN-010 Y FVEIN-011 no se cumplen satisfactoriamente, el área no será liberada para realizar el proceso que se describe en el presente protocolo.

5.2.7. APROBACIÓN DEL PROTOCOLO

El diseño del protocolo deberá ser revisado por la Jefatura del Área de Manufactura de Formas Farmacéuticas Estériles, dictaminando de Aprobado ó en su defecto realizando observaciones. La Gerencia de Producción y de Calidad deberán revisarlo y dictaminar de Aprobado y por último el Responsable Sanitario deberá dictaminar a favor del mismo. Una vez APROBADO se ejecuta.

5.2.8. PROCEDIMIENTO.

5.2.8.1 FABRICACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO LÍQUIDO (CST)

Se debe fabricar Caldo Soya Trypticaseína (CST), el cual contiene la siguiente formulación:

- | | |
|---------------------------|-------------|
| ➤ PEPTONA DE CASEÍNA | 17.0 g. |
| ➤ PEPTONA DE SOYA | 3.0 g. |
| ➤ CLORURO DE SODIO | 5.0 g. |
| ➤ FOSFATO DIPOTÁSICO | 2.5 g. |
| ➤ DEXTROSA | 2.5 g. |
| ➤ pH FINAL DE LA SOLUCIÓN | 7.3 +/- 0.2 |

Por cada 30 g. de CST se prepara 1 l. de CST en solución.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		Página 5 de 13	
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:	

Se debe preparar la cantidad de 20 l. de Caldo Soya Trypticaseína para el llenado Simulado.

FABRICACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA: VERIFICACIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA			
1. ÁREA IDENTIFICADA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
2. VISTO BUENO DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN POR TRES DÍAS PREVIOS AL LLENADO.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
3. ETIQUETADO DE UTENSILIOS.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
4. LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE UTENSILIOS Y EQUIPO.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
5. PERSONAL VESTIDO ADECUADAMENTE.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
6. GARRAFONES PYREX APIROGÉNICOS, PROCESO REALIZADO POR EL HORNO DE ACUERDO AL PATRÓN DE CARGA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA

El Caldo Soya Trypticaseína es un medio altamente nutritivo, exento de sustancias inhibitorias y de indicadores. Además permite la multiplicación abundante y satisfactoria de microorganismos exigentes y de difícil desarrollo.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>		Página	6 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:	

Este medio debe elaborarse tal y como se hace para cualquier lote productivo, tomando en cuenta toda la documentación y procedimientos necesarios.

VERIFICACIÓN DE FABRICACIÓN DE <i>CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA</i>				
ORDEN DE PRODUCCIÓN	REALIZÓ:		VERIFICÓ:	
PROCESO DE MANUFACTURA	REALIZÓ:		VERIFICÓ:	
CANTIDAD TEÓRICA DE CST POR AMPOLLETA	0.05 gramos	CST	2 ml.	AGUA GRADO INY.
CANTIDAD TEÓRICA DE CST POR LOTE DE PRODUCTO.	500 gramos	CST	20 l.	AGUA GRADO INY.

Una vez fabricado el Medio de Cultivo necesario para nuestro "**LLENADO SIMULADO**" se procederá a la filtración para esterilización. Verifique las operaciones de manufactura y filtración con el Formato *FVEIN-009*.

5.2.8.2. PROCESO DE FILTRACIÓN Y PRUEBA DE INTEGRIDAD.

PROCESO DE FILTRACIÓN. Es el proceso mediante el cual se hace pasar una solución a través de una membrana filtrante aplicando una presión positiva, la filtración tiene la finalidad de retener todos los microorganismos y partículas sólidas para obtener una *solución estéril*.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: PROCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		Página	7 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:	

PRUEBA DE INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA. Mediante esta prueba se verifica que la integridad de la membrana, no ha sido alterada antes, durante y después de la filtración, lo que asegura la efectividad del proceso de esterilización por filtración.

VERIFICACIÓN DE LA FILTRACIÓN DEL CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA			
1. SE CUENTA CON LA MEMBRANA FILTRANTE DE 0.22 MICRAS O SE CUENTA CON CARTUCHO DE MEMBRANAS MÚLTIPLES DE 0.22 MICRAS.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA
2. SE ESTERILIZARÓN EN AUTOCLAVE A LAS CONDICIONES ESTABLECIDAS EN LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA
3. SE CUENTA CON EL EQUIPO DE FILTRACIÓN, SU PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN Y ESTERILIZADO DE ACUERDO A LA VALIDACIÓN DEL AUTOCLAVE.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA
4. SE CUENTA CON EL PROCEDIMIENTO DE VERIFICACIÓN DE LA PRUEBA DE INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA
5. LA PRUEBA DE INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA ES SATISFACTORIA AL INICIO Y AL FINAL DE LA FILTRACIÓN	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA
6. LA VERIFICACIÓN DE LA FILTRACIÓN Y LA PRUEBA DE INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA SE REALIZARÓN DE ACUERDO AL FORMATO FVEIN-010	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		Página	8 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:	

5.2.8.3. LLENADO ASÉPTICO DE LA SOLUCIÓN DE CST. El llenado aséptico del medio de cultivo es la parte más crítica del proceso, por lo que se debe tener cuidado extremo al recibir los materiales, hacer ajustes de máquina, al entrar y salir del área sobre todo en el comportamiento dentro del área, ya que es aquí donde se expone nuestro producto a recibir la contaminación ambiental, tanto de partículas *viables* como *no viables*.

LLENADO DE LA SOLUCIÓN DE CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA			
1. SE UTILIZARÁN 30,000 AMPOLLETAS BLANCAS	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
2. SE LLENARÁN 10,000 AMPOLLETAS CON AGUA, DESPUÉS 10,000 AMPOLLETAS CON CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA Y POR ÚLTIMO SE LLENARÁN 10,000 AMPOLLETAS CON AGUA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
3. LA VELOCIDAD DE LLENADO SERÁ DE 10,000 AMPOLLETAS POR HORA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
4. EL TAMAÑO DEL LOTE SERÁ DE 30,000 AMPOLLETAS	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
5. LA DURACIÓN DEL PROCESO SERÁ DE 3 HORAS	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
6. EL PERSONAL QUE INTERVIENE SON DOS OPERADORES, UN SUPERVISOR Y UN INSPECTOR DE CALIDAD	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA

Una vez que realizó la verificación de los materiales a utilizar y el área y el personal están listos, se realiza el llenado del Caldo Soya Tripticaseína de acuerdo al formato **FVEIN-011, VERIFICACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO.**

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>		Página 9 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

5.2.8.3.1 *COMPORTAMIENTO DENTRO DEL ÁREA ASÉPTICA*

- ❖ LOS MOVIMIENTOS DEBEN SER PAUSADOS Y LENTOS PARA EVITAR LAS TURBULENCIAS
- ❖ SE DEBE DE HABLAR LO INDISPENSABLE Y LA SUPERVISIÓN EN EL MEJOR DE LOS CASOS SE HARÁ DEL EXTERIOR CON INTERCOMUNICADORES
- ❖ NO SE DEBE RECARGAR EN PAREDES Y/O MÁQUINA
- ❖ NO HINCARSE
- ❖ LOS PAROS DE MÁQUINA Y AJUSTES DEBEN CUIDARSE AL MÁXIMO Y SE REALIZARÁN DE ACUERDO A PROCEDIMIENTO.
- ❖ EL CAMBIO DE PYREX Y RETIRO DE MATERIALES DEBE SER LENTO Y SIN CREAR TURBULENCIAS
- ❖ LA ENTRADA AL ÁREA ASÉPTICA DEBE SEGUIR EL PROCEDIMIENTO NECESARIO Y CADA VEZ QUE INGRESE LO HARÁ CON UN UNIFORME ESTÉRIL POR OCASIÓN

5.2.8.4. PRUEBA DE HERMETICIDAD. Mediante esta prueba se verifica que la ampollita mantenga un cierre hermético y no tenga contacto con el medio ambiente, para ello se utiliza una cámara de vacío con una solución de azul de metileno al 0.5 %. El 100 % de las ampollitas son sometidas a una presión de 250 mm Hg durante un periodo de 15 minutos.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>		Página	10 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:	

VERIFICACIÓN DE LA HERMETICIDAD DE LAS AMPOLLETAS			
1. EL 100 % DE LA AMPOLLETAS SE SOMETEN A LA PRUEBA DE HERMETICIDAD.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	HORA:
2. CRITERIO DE ACEPTACIÓN: <i>NINGUNA AMPOLLETA DEBE PRESENTAR INDICIOS DE COLOR EN SU INTERIOR.</i>	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	HORA:
DICTAMEN:			

5.2.8.5 REVISIÓN DE AMPOLLETAS. La revisión de ampollitas se realiza para verificar la ausencia de partículas y la apariencia de las ampollitas; se lleva a cabo al 100 % de las ampollitas.

La revisión se lleva a cabo de forma automatizada y para verificar el funcionamiento de la misma, se realiza el NAP TEST, también se puede realizar de forma **MANUAL**, utilizando una cámara de inspección que consta de dos superficies una blanca y otra negra, una fuente de luz colocada en la parte superior de la cámara y una pantalla parabólica.

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: <i>PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA</i>		Página 11 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

REVISIÓN DE AMPOLLETAS			
1. EL PERSONAL QUE REALIZA LA OPERACIÓN CUENTA CON AGUDEZA VISUAL Y EXÁMEN OFTALMOLÓGICO QUE LO AVALE.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
2. SE DEBEN TOMAR 3 AMPOLLETAS A LA VEZ POR EL EXTREMO SUPERIOR E INFERIOR.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
3. SE DEBE INVERTIR LENTAMENTE, REALIZANDO AL FINAL UN PEQUEÑO MOVIMIENTO ROTATORIO SIN PRODUCIR BURBUJAS.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
4. OBSERVAR EN LA PANTALLA NEGRA DURANTE 10 SEGUNDOS A 10 cm DE LA PANTALLA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
5. REPETIR LA OPERACIÓN AHORA EN LA PANTALLA BLANCA.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
6. DETERMINE LAS UNIDADES DEFECTUOSAS Y SEPÁRELAS.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
7. NO DEBERÁN OBSERVARSE LAS MISMAS AMPOLLETAS	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
8. SE INSPECCIONA 20 MINUTOS SE DESCANSA 20 MINUTOS	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
9. SE PUEDE REALIZAR LA REVISIÓN DE AMPOLLETAS DE FORMA AUTOMATIZADA LO QUE SERÁ MAS EFICIENTE Y EFECTIVO.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA
10. SI SE CUENTA CON MÁQUINA REVISADORA OMITIR DEL PUNTO 1 AL 8.	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA / HORA

5.2.8.6. INCUBACIÓN DE AMPOLLETAS. En la prueba de Llenado Simulado se ha utilizado medio de cultivo Caldo Soya Tripticaseína, y este tiene la finalidad de verificar que todas las operaciones se realizan adecuadamente para garantizar que los productos

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: PROTOCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		Página 12 de 13	
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:	

cuentan con la calidad necesaria para lo que fueron diseñados, además de ser estériles, por lo que se someten al proceso de INCUBACIÓN.

CONDICIONES DE INCUBACIÓN DE LAS AMPOLLETAS	
1. 5,000 AMPOLLETAS SE COLOCAN EN UNA ESTUFA A UNA TEMPERATURA DE 35 °C +/- 2 °C DURANTE 14 DÍAS, AL TÉRMINO DE LOS CUALES LAS AMPOLLETAS SON REVISADAS AL 100 %.	BACTERIAS
2. 5,000 AMPOLLETAS SE COLOCAN EN UNA ESTUFA A UNA TEMPERATURA DE 25 °C +/- 2 °C DURANTE 14 DÍAS, AL TÉRMINO DE LOS CUALES LAS AMPOLLETAS SON REVISADAS AL 100 %	HONGOS
LOS RESULTADOS DE LA INCUBACIÓN DEBERÁN SER 0.0 % DE AMPOLLETAS QUE PRESENTEN TURBIDEZ Ó CONTAMINACIÓN	DICTAMEN:
CRITERIO DE ACEPTACIÓN PARA EL LOTE PRODUCTIVO DEL LLENADO SIMULADO	0.0 %

5.2.8.7. ELABORACIÓN DEL REPORTE DEL PROTOCOLO. Se realizará un reporte de los resultados obtenidos en el protocolo, dicho reporte deberá contener la siguiente información:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM	LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: PROCOLO GENERAL PARA LA SIMULACIÓN DE UN PROCESO ASÉPTICO EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA		Página 13 de 13
ASPECTO A VERIFICAR: LLENADO ASÉPTICO	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN000	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ:	REVISÓ:	AUTORIZÓ:

- ❖ RESULTADOS DEL LLENADO ASÉPTICO
- ❖ ORDEN DE PRODUCCIÓN DEL LOTE DE MEDIO PRODUCIDO
- ❖ LOS RESULTADOS DE LOS MONITOREOS DEL ÁREA
- ❖ LOS RESULTADOS DE LA INCUBACIÓN DE LAS AMPOLLETAS
- ❖ DICTAMEN FINAL DE LA PRUEBA
- ❖ CONTROL DE LOS CAMBIOS REALIZADOS
- ❖ LAS OBSERVACIONES DEL LLENADO ASÉPTICO
- ❖ PUNTOS A MEJORAR
- ❖ CONCLUSIONES
- ❖ DICTAMEN
- ❖ ETC.

5.2.8.8. FORMATOS DE VERIFICACIÓN

FVEIN001	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE PERSONAL 1
FVEIN002	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE EQUIPOS 1 Y 2
FVEIN003	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE ÁREA
FVEIN004	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE PERSONAL 2
FVEIN005	FORMATO DE VERIFICACIÓN AMBIENTAL 1
FVEIN006	FORMATO DE VERIFICACIÓN AMBIENTAL 2
FVEIN007	FORMATO DE VERIFICACIÓN AMBIENTAL 3
FVEIN008	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
FVEIN009	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE MANUFACTURA
FVEIN010	FORMATO DE VERIFICACIÓN DE FILTRACIÓN
FVEIN011	FORMATO DE LLENADO DE CALSO SOYA TRIPTICASEÍNA

**FORMATOS DE VERIFICACIÓN DEL PROCESO
"LLENADO SIMULADO" EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA ESTABLECIDA EN MÉXICO
(LLENADO ASÉPTICO)**

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PRERREQUISITOS PARA LA REALIZACIÓN DEL LLENADO ASÉPTICO		Página 1 de 1
ASPECTO A VERIFICAR: PERSONAL	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN001	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES

VERIFICACIÓN DE PERSONAL: El personal que desarrolla las actividades en el proceso de llenado aséptico debe cumplir con los siguientes requisitos y ninguna persona debe estar exenta de esta verificación:

VERIFICACIÓN DE PERSONAL		
PUNTO A EVALUAR	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
1. CUENTA CON LA EVALUACIÓN MÉDICA CORRESPONDIENTE, ESTA EVALUACIÓN MÉDICA ADEMÁS ES SATISFACTORIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. HA RECIBIDO CAPACITACIÓN EN ASPECTOS GENERALES DE MICROBIOLOGÍA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. HA RECIBIDO CAPACITACIÓN EN RELACIÓN AL PROCESO DE LLENADO ASÉPTICO.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. HA RECIBIDO CAPACITACIÓN EN TÉCNICAS APROPIADAS DE VESTIDO PARA EL ÁREA ASÉPTICA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. HA RECIBIDO CAPACITACIÓN EN RELACIÓN A LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA DE ÁREAS LIMPIAS.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. EL PERSONAL HA RECIBIDO CAPACITACIÓN EN LA OPERACIÓN DE LOS EQUIPOS TALES COMO: HORNO, AUTOCLAVE, EQUIPOS DE FILTRACIÓN, MÁQUINA LLENADORA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. EXISTEN LOS PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS CORRESPONDIENTES A CADA ACTIVIDAD Y EQUIPO.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. EXISTE LA DOCUMENTACIÓN QUE SUSTENTE TODAS LAS ACTIVIDADES DESCRITAS EN LOS PUNTOS 1, 2, 3, 4, 5 Y 6.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. EL PERSONAL HA DEMOSTRADO SUS HABILIDADES EN LA PRÁCTICA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ESTAS HABILIDADES HAN SIDO EVALUADOS POR UN SUPERVISOR O UNA PERSONA DE MAYOR EXPERIENCIA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. LA CAPACIDAD EN LA TÉCNICA DE VESTIDO HA SIDO EVALUADA DESDE EL PUNTO DE VISTA MICROBIOLÓGICO, DEMOSTRANDO TENER BAJA CUENTA MICROBIANA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OBSERVACIONES:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

**TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PRERREQUISITOS PARA LA
REALIZACIÓN DEL LLENADO ASÉPTICO**

Página 1 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:
EQUIPOS

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN002

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

VERIFICACIÓN DE EQUIPOS: Los equipos deben cumplir con la calificación de la Instalación, calificación de la Operación y la calificación del Desempeño, además deben cumplir con el objetivo deseado.

VERIFICACIÓN DE EQUIPOS

PUNTO A EVALUAR	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
1. HORNO. EL HORNO ESTÁ CALIFICADO, EN SU INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO.		
2. CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU OPERACIÓN, LIMPIEZA Y PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN DE CARGA.		
3. CUENTA CON LA VALIDACIÓN CORRESPONDIENTE; ES VIGENTE Y TIENE LA CAPACIDAD ADECUADA PARA LAS OPERACIONES PRODUCTIVAS.		
4. EL DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO.		
5. AUTOCLAVE. EL AUTOCLAVE ESTÁ CALIFICADO, EN SU INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO.		
6. CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU OPERACIÓN, LIMPIEZA Y PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN DE CARGA.		
7. CUENTA CON LA VALIDACIÓN CORRESPONDIENTE; ES VIGENTE Y TIENE LA CAPACIDAD ADECUADA PARA LAS OPERACIONES PRODUCTIVAS		
8. EL DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO.		
9. MÁQUINA LLENADORA. LA MÁQUINA LLENADORA ESTÁ CALIFICADA, EN SU INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO.		
10. CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU OPERACIÓN Y LIMPIEZA.		
11. CUENTA CON LA CALIFICACIÓN CORRESPONDIENTE; ES VIGENTE Y TIENE LA CAPACIDAD ADECUADA PARA LAS OPERACIONES PRODUCTIVAS		
12. EL DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO.		

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PRERREQUISITOS PARA LA
REALIZACIÓN DEL LLENADO ASÉPTICO

Página 2 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:

EQUIPOS

CLAVE DE DOCUMENTO:

FVEIN002

FECHA DE EMISIÓN:

OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:

DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:

QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:

QBP MARTHA E. CORRALES

13. EQUIPO DE FILTRACIÓN. EL EQUIPO DE FILTRACIÓN ESTÁ CALIFICADO EN SU INSTALACIÓN, OPERACIÓN Y DESEMPEÑO.		
14. CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU OPERACIÓN Y LIMPIEZA.		
15. CUENTA CON LA CALIFICACIÓN CORRESPONDIENTE; ES VIGENTE Y TIENE LA CAPACIDAD ADECUADA PARA LAS OPERACIONES PRODUCTIVAS.		
16. EL DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS NECESARIOS PARA SU MANTENIMIENTO PREVENTIVO Y CORRECTIVO.		
17. EN TODOS Y CADA UNO DE LOS CASOS ANTERIORES SE DEBE CONTAR CON LA INFORMACIÓN DOCUMENTADA DE CADA PROCEDIMIENTO.		
18. ASÍ MISMO SE DEBE CONTAR CON UN PROCEDIMIENTO QUE VERIFIQUE EL CONTROL DE LOS CAMBIOS QUE SE REALICEN.		

OBSERVACIONES:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PRERREQUISITOS PARA LA REALIZACIÓN DEL LLENADO ASÉPTICO		Página 1 de 1
ASPECTO A VERIFICAR: ÁREAS	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN003	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES

VERIFICACIÓN DE ÁREAS: Las áreas utilizadas para las operaciones productivas de formas estériles deben cumplir con los requisitos enumerados en el presente formato, si por alguna razón los resultados no son satisfactorios en su totalidad no se podrá llevar a cabo el llenado.

VERIFICACIÓN DE ÁREAS		
PUNTO A EVALUAR	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
1. LAS INSTALACIONES CUENTAN CON SUFICIENTE ESPACIO PARA EL DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES Y ESTÁN SUSTENTADAS EN EL DISEÑO ARQUITECTÓNICO DE LA PLANTA PRODUCTIVA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. LA ENTRADA Y SALIDA DE MATERIALES, MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO SE REALIZA EN FUNCIÓN DE UN PNO.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. LOS SISTEMAS CRÍTICOS ESTÁN INSTALADOS DE ACUERDO A UN PROTOCOLO DE INSTALACIÓN.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. DICHOS SISTEMAS FUNCIONAN DE FORMA CORRECTA, SE TIENE EVIDENCIA DOCUMENTADA DE QUE FUNCIONAN CORRECTAMENTE Y CUMPLEN SU PROPÓSITO.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. EN EL CASO DEL SISTEMA DE AIRE ÉSTE CUMPLE LOS CAMBIOS DE AIRE REQUERIDOS POR HORA.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. EL SISTEMA DE AIRE MANTIENE LAS PRESIONES DIFERENCIALES DESEADAS ENTRE ÁREAS.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. EN EL CASO DEL SISTEMA DE AGUA CUUMPLE CON EL OBJETIVO DE OBTENCIÓN DE AGUA GRADO INYECTABLE.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. EXISTE LA DOCUMNTACIÓN NECESARIA QUE DEMUESTRE LO EXPUESTO EN EL PUNTO 7.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. EN GENERAL SE CUENTA CON PLANOS, DATOS TÉCNICOS Y DIAGRAMAS DE LAS INSTALACIONES DE LOS SISTEMAS CRÍTICOS DE SOPORTE.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. SE TIENE CALIFICADAS Y VALIDADAS LAS INSTALACIONES DE ACUERDO A PROTOCOLOS.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. SE CUENTA CON LOS REPORTES DE LA VALIDACIÓN Y CALIFICACIÓN DE LAS INSTALACIONES.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OBSERVACIONES:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

**TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PERSONAL QUE INGRESA AL
 ÁREA DE INYECTABLES**

Página 1 de 3

ASPECTO A VERIFICAR:
PERSONAL

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN004

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
 DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
 QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
 QBP MARTHA E. CORRALES

NOMBRE : _____

FECHA/HORA: _____

PRODUCTO: _____

LOTE: _____

	SI	NO	OBSERVACIONES
1. Entra al área sin portar maquillaje o alhajas			
2. El uniforme que toma es estéril y esta dentro de la vigencia			
3. El paquete que contiene al uniforme no presenta roturas			
4. Abre el paquete de forma adecuada			
5. Toma el primer guante por el dobléz			
6. Con la mano enguantada toma el segundo guante			
7. Se coloca la cofia estéril sin tocar la que trae puesta			
8. Se coloca el cubrebocas sin tocar la cara			
9. Se coloca la escafandra de forma adecuada			
10. Toma el overol por la parte interna media			
11. Lo desdobra sin que las piernas toquen el piso			
12. Introduce una pierna en el overol evitando tocar la parte externa y el overol el piso			
13. Introduce la segunda pierna sin perder el equilibrio			
14. Al introducir una de las manos no toca la parte externa			
15. Se coloca el resto del overol procurando que la escafandra quede dentro.			
16. Se sube el cierre tocando al mínimo la parte externa el overol			
17. Baja las mangas y piernas del overol cuidando al máximo sus movimientos			
18. Toma las botas por la parte interna			
19. Las desdobra cuidadosamente			
20. Se quita el primer par de guantes evitando tocar al máximo el uniforme por la parte externa			
21. Toma el primer guante por el dobléz			
22. Con la mano enguantada toma el segundo guante			
23. Cubre las mangas del overol con los guantes			

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

**TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PERSONAL QUE INGRESA AL
ÁREA DE INYECTABLES**

Página 2 de 3

ASPECTO A VERIFICAR:
PERSONAL

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN004

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

ESTADO FÍSICO DEL UNIFORME

	SIN MANCHAS	LIMPIO	SIN ROTURAS
1. OVEROL			
2. ESCAFANDRA			
3. GUANTES			
4. CUBREBOCAS			
5. ZAPATONES			

MONITOREO

PUNTO DE MUESTREO	UFC / 25 cm ²	
	AST	ADP
Cuello		
Pecho		
Vientre		
Antebrazos		
Puños		
Guantes		
Muslos		
Rodillas		
Tobillos		

ESPECIFICACIONES

AST : No más de 5
UFC/25cm²

ADP : Cero UFC/25cm²

DICTAMEN: _____

OBSERVACIONES: _____

REALIZÓ: _____

FECHA: _____

VERIFICÓ: _____

FECHA: _____

RECIBIÓ PRODUCCIÓN: _____

FECHA: _____

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PERSONAL QUE INGRESA AL
ÁREA DE INYECTABLES

Página 3 de 3

ASPECTO A VERIFICAR:
PERSONAL

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN004

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

PRODUCTO: _____

LOTE: _____

FECHA DE MUESTREO: _____

HORA: _____

FECHA DE INICIO DE ANÁLISIS: _____

FECHA DE FIN DE ANÁLISIS: _____

GERMICIDA: _____

CONCENTRACIÓN: _____

MONITOREO POR PLACA DE CONTACTO

PUNTO DE MUESTREO	NOMBRE:		NOMBRE:		NOMBRE:	
	AST	ADP	AST	ADP	AST	ADP
GUANTES						
PUÑOS						
ANTEBRAZOS						
CUELLO						
PECHO						
VIENTRE						
MUSLOS						
RODILLAS						
TOBILLOS						

LÍMITE

AST: No más de 5 UFC / 25 cm²

ADP: Cero UFC / 25 cm²

DICTAMEN: _____

OBSERVACIONES: _____

ANALISTA

Vo. Bo. MICROBIOLÓGICO

Vo. Bo. DE CALIDAD

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN AMBIENTAL DEL ÁREA DE
INYECTABLES

Página 1 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:
ÁREA

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN005

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

Fecha de exposición: _____

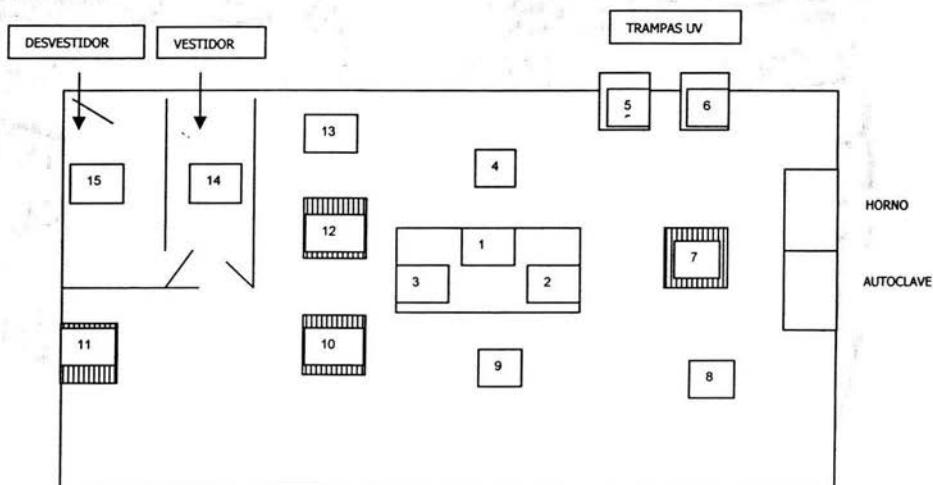
Fecha de reporte: _____

Hora de exposición: _____

Germicida: _____

Concentración: _____

DIAGRAMA DEL ÁREA DE INYECTABLES



UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN AMBIENTAL DEL ÁREA DE INYECTABLES		Página 2 de 2
ASPECTO A VERIFICAR: ÁREA	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN005	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES

POSICIÓN	RESULTADO (UFC/PLACA 30 MIN.)	
	AST	ADP
	Lote de preparación:	Lote de preparación:
1. Máquina LLENADORA centro		
2. Máquina LLENADORA derecha		
3. Máquina LLENADORA izquierda		
4. Entre la máquina y las lámparas		
5. Lámpara UV		
6. Lámpara UV		
7. Piso bajo filtro		
8. Piso frente a rejilla de retorno		
9. Entre la máquina y ventanas (PISO)		
10. Piso bajo el filtro		
11. Mesa bajo el filtro		
12. Piso bajo el filtro		
13. Piso frente al retorno		
14. Vestidor *		
15. Desvestidor *		

Límites: Área crítica: 1 UFC/Placa. 60 minutos
 * Área limpia: 10 UFC/Placa. 60 minutos
 Ausencia de hongos

DICTAMEN: _____

OBSERVACIONES: _____

 ANALISTA

 Vo. Bo. Microbiológico

 Vo. Bo. C. de Calidad

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DE CONTROL AMBIENTAL
CENTRÍFUGO DEL ÁREA DE INYECTABLES

Página 1 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:
ÁREA

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN006

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

Fecha de exposición: _____

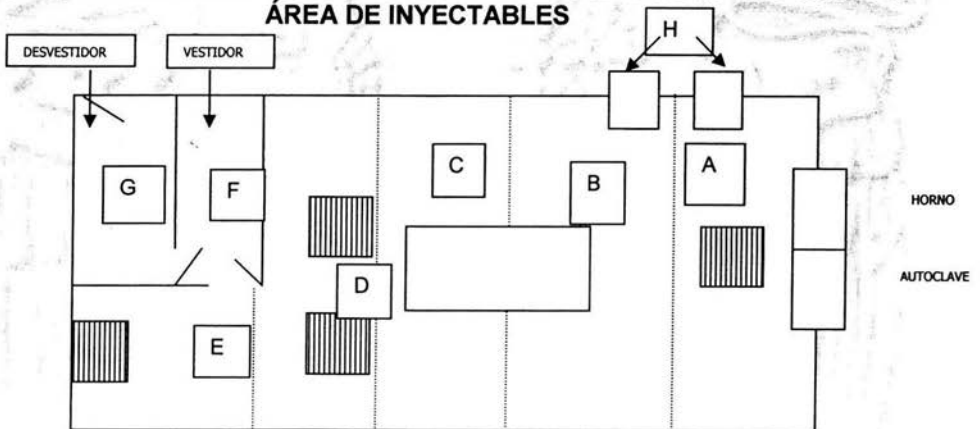
Fecha de reporte: _____

Hora de exposición: _____

Germicida: _____

Concentración: _____

DIAGRAMA DEL ÁREA PARA MONITOREO AMBIENTAL CENTRIFUGO PARA EL ÁREA DE INYECTABLES



UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
 UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

**TÍTULO: VERIFICACIÓN DE CONTROL AMBIENTAL
CENTRÍFUGO DEL ÁREA DE INYECTABLES**

Página 2 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:
ÁREA

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN006

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

POSICIÓN	TIEMPO	RESULTADO (UFC/PLACA 30 MIN.)	
		AST Lote de preparación:	ADP Lote de preparación:
A. Filtro	8 min		
B. Máquina derecha	8 min		
C. Máquina izquierda	8 min		
D. Filtros	8 min		
E. Filtro	8 min		
F. Vestidor *	2 min		
G. Desvestidor *	2 min		
H. Trampa de Luz UV *	2 min		

FÓRMULA:

$$\text{UFC/m}^3 = \frac{\text{Colonias en la tira de agar x 25}}{\text{Tiempo de muestreo (min)}}$$

Límites:

* Área limpia: 87.5 UFC/m³
 Área crítica: 3.5 UFC/m³

Ausencia de hongos

RESULTADOS UFC/m³

A.		
B.		
C.		
D.		
E.		
F.		
G.		
H.		

DICTAMEN: _____

OBSERVACIONES: _____

ANALISTA

Vo. Bo. Microbiológico

Vo. Bo. C. de Calidad

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: **VERIFICACIÓN DE CONTROL AMBIENTAL
CENTRÍFUGO DE ÁREAS ADYACENTES**

Página 1 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:
ÁREA

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN007

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

Fecha de exposición: _____

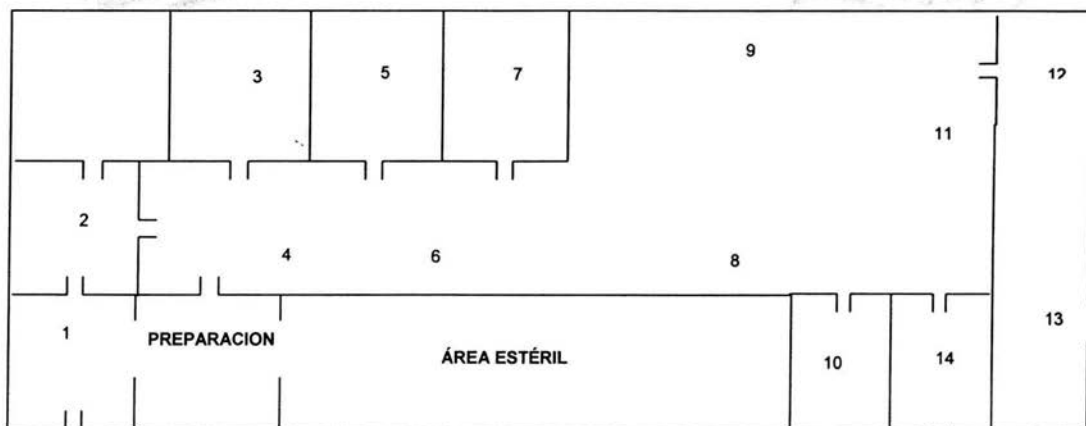
Fecha de
reporte: _____

Hora de exposición: _____

Germicida: _____

Concentración: _____

DIAGRAMA DE LOS CUBÍCULOS Y EL PASILLO DEL ÁREA DE INYECTABLES



UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DE CONTROL AMBIENTAL
CENTRÍFUGO DE ÁREAS ADYACENTES

Página 2 de 2

ASPECTO A VERIFICAR:
ÁREA

CLAVE DE DOCUMENTO:
FVEIN007

FECHA DE EMISIÓN:
OCTUBRE, 2002

ELABORÓ:
DEPTO. DOCUMENTACIÓN

REVISÓ:
QFB ISRAEL MARTÍNEZ

AUTORIZÓ:
QBP MARTHA E. CORRALES

POSICIÓN	RESULTADO (UFC/PLACA 30 MIN.)	
	AST Lote de preparación:	ADP Lote de preparación:
1. Pasillo de acceso al área		
2. Trampa de acceso al área		
3. Área de limpieza		
4. Pasillo área estéril		
5. Área de hermeticidad		
6. Pasillo área estéril		
7. Área de acomodado		
8. Pasillo		
9. Pasillo		
10. Área de equipos		
11. Pasillo		
12. Revisión óptica		
13. Revisión óptica		
14. Pasillo de salida del área		

Límites: Bacterias: No más de 20 UFC/placa. 30 min.
Hongos: No más de 5 UFC/placa. 30 min.

DICTAMEN: _____

OBSERVACIONES: _____

ANALISTA

Vo. Bo. Microbiológico

Vo. Bo. C. de Calidad

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL
TÍTULO: VERIFICACIÓN DE PRERREQUISITOS PARA LA REALIZACIÓN DEL LLENADO ASEPTICO		Página 1 de 1
ASPECTO A VERIFICAR: CONTROL DE CALIDAD	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEINO08	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES

VERIFICACIÓN DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD: El Departamento de Control de Calidad debe de contar con todos los elementos mencionados en el presente formato a fin de dar soporte técnico para el monitoreo de la simulación del proceso y verificar que las operaciones del llenado simulado se encuentren dentro de especificaciones.

VERIFICACIÓN DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD		
PUNTO A EVALUAR	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
1. EL DEPARTAMENTO DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD CUENTA CON LOS PROTOCOLOS NECESARIOS PARA LA VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA DEL ÁREA, UTENSILIOS, TANQUE DE PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO, ETC.		
2. CUENTA ADEMÁS CON LOS REPORTES QUE AVALEN LA REALIZACIÓN DE LOS PROTOCOLOS DE LIMPIEZA.		
3. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD CUENTA CON LAS METODOLOGÍAS ANALÍTICAS NECESARIAS PARA EL ANÁLISIS DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS, ASÍ COMO DE LAS PRUEBAS A REALIZAR DURANTE EL LLENADO SIMULADO.		
4. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD A TRAVÉS DE SU DEPARTAMENTO DE VALIDACIÓN CUENTA CON LOS PROTOCOLOS Y REPORTES DE LA VALIDACIÓN DE LAS METODOLOGÍAS.		
5. O DICHAS METODOLOGÍAS ESTÁN FUNDAMENTADAS EN FARMACOPEAS.		
6. CONTROL DE CALIDAD CUENTA CON LOS PROCEDIMIENTOS Y MÉTODOS NECESARIOS PARA REALIZAR LOS MONITOREOS AMBIENTALES DE ÁREA CRÍTICA Y ÁREAS LIMPIAS.		
7. EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD CUENTA CON LOS EQUIPOS NECESARIOS PARA ANALIZAR, EL AGUA, EL MEDIO DE CULTIVO Y LA LIMPIEZA DE LAS ÁREAS.		
8. TALES EQUIPOS CUENTAN CON CALIBRACIONES Y CALIFICACIONES VIGENTES A LA FECHA DE REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO.		
9. EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD CUENTA CON LOS REACTIVOS NECESARIOS Y CON LOS ESTÁNDARES VIGENTES NECESARIOS.		

OBSERVACIONES:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM
UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM

LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL

TÍTULO: VERIFICACIÓN DEL PROCESO DE MANUFACTURA PARA LA PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO		Página 1 de 1
ASPECTO A VERIFICAR: MANUFACTURA	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN009	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES

VERIFICACIÓN DE PROCESO DE MANUFACTURA: Las actividades correspondientes al proceso de manufactura se deben de verificar de acuerdo al presente formato, así como los resultados del departamento de Control Químico y Control Microbiológico, deben estar dentro de especificaciones.

VERIFICACIÓN DE PROCESO DE MANUFACTURA		
PUNTO A EVALUAR	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
1. COTEJAR LA ORDEN DE PRODUCCIÓN, EL MEDIO DE CULTIVO, LA CANTIDAD PESADA Y VERIFICADA, ASÍ COMO EL VOLÚMEN DEL AGUA NECESARIO.		
2. PURGAR LA LÍNEA DE ÓSMOSIS DURANTE 15 MINUTOS PARA OBTENCIÓN DE AGUA.		
3. COLECTAR EN UN PYREX DE 25 l, PREVIAMENTE DESPIROGENIZADO, EL AGUA DE ÓSMOSIS.		
4. MUESTREO Y ENVÍO DE AGUA PARA ANÁLISIS CON RESULTADO APROBATORIO.		
5. ENVÍO DE MUESTRAS PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO, PRUEBA A REALIZAR PIRÓGENOS, CON RESULTADO NEGATIVO.		
6. PREPARACIÓN DEL CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA EN EL PYREX, AFORAR Y DETERMINAR EL pH DE SER NECESARIO AJUSTAR A 7.2.		
7. ENVIAR MUESTRA A CONTROL MICROBIOLÓGICO PARA PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO.		
8. TRANSFERIR EL CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA AL TANQUE DE MANUFACTURA.		

OBSERVACIONES:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: VERIFICACIÓN DEL PROCESO DE FILTRACIÓN E INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA		Página 1 de 1	
ASPECTO A VERIFICAR: FILTRACIÓN	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN010	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES	

VERIFICACIÓN DEL PROCESO DE FILTRACIÓN E INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA: El proceso de filtración e integridad de la membrana son necesarios para garantizar la esterilidad de la solución del Caldo Soya Trypticaseína y el proceso se verifica de la siguiente forma:

VERIFICACIÓN DEL PROCESO DE FILTRACIÓN E INTEGRIDAD		
PUNTO A EVALUAR	SATISFACTORIO	NO SATISFACTORIO
1. TODOS LOS UTENSILIOS SON ESTERILIZADOS, POSEEN IDENTIFICACIONES, FECHA Y CADUCIDAD DE LA ESTERILIDAD.		
2. VERIFIQUE QUE SE HAYA REALIZADO EL PROCESO DE MANUFACTURA DE LA SOLUCIÓN DE CST.		
3. CONECTE UNA MANGUERA PROVENIENTE DEL TANQUE DE NITRÓGENO AL TANQUE REACTOR.		
4. INSTALE OTRA MANGUERA DEL TANQUE REACTOR AL EQUIPO DE FILTRACIÓN.		
5. COLOQUE UNA MANGUERA DEL EQUIPO DE FILTRACIÓN AL CONTENEDOR DE LA SOLUCIÓN ESTÉRIL (PYREX).		
6. REALICE LA PRUEBA DE INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA.		
7. PRESURICE EL TANQUE REACTOR CON EL NITRÓGENO HASTA ALCANZAR UNA PRESIÓN DE 1.2 A 1.5 Kg./cm ² .		
8. ABRA LA VÁLVULA DEL EQUIPO DE FILTRACIÓN, FILTRE UNA PORCIÓN DE AGUA PARA HUMECTAR LA MEMBRANA, POSTERIORMENTE REALICE LA FILTRACIÓN DEL CST.		
9. REALICE NUEVAMENTE LA PRUEBA DE INTEGRIDAD DE LA MEMBRANA.		

OBSERVACIONES:

UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM UNAM		LABORATORIO FARMACÉUTICO NACIONAL	
TÍTULO: VERIFICACIÓN DEL PROCESO DE LLENADO DEL CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA		Página 1 de 1	
ASPECTO A VERIFICAR: MANUFACTURA	CLAVE DE DOCUMENTO: FVEIN011	FECHA DE EMISIÓN: OCTUBRE, 2002	
ELABORÓ: DEPTO. DOCUMENTACIÓN	REVISÓ: QFB ISRAEL MARTÍNEZ	AUTORIZÓ: QBP MARTHA E. CORRALES	

VERIFICACIÓN DE PROCESO DE LLENADO DEL CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA: El proceso de llenado de la solución de Caldo Soya Trypticaseína es la etapa más delicada del proceso ya que es aquí donde nuestra solución tiene contacto directo con el medio ambiente.

VERIFICACIÓN DE PROCESO DE LLENADO DEL CALDO SOYA TRIPTICASEÍNA			
INDICACIONES			
	REALIZÓ:	VERIFICÓ:	FECHA/HORA
1. AJUSTE DE MÁQUINA Y VERIFICACIÓN DE VOLUMEN.			
2. COLOCACIÓN DEL 1ER. PYREX CON AGUA Y LLENADO DE 10,000 AMPOLLETAS, VERIFICACIÓN DE VOLUMEN.			
3. CAMBIO DE PYREX CON MEDIO DE CULTIVO Y CONTROL AMBIENTAL CON PLACAS DE AST Y ADP.			
4. LLENADO DE LAS PRIMERAS 5,000 AMPOLLETAS Y PARO DE MÁQUINA.			
5. ENTRA MANTENIMIENTO Y DA AJUSTE A LA MÁQUINA CON RESPECTIVOS CONTROLES AMBIENTALES CON PLACAS DE AST Y ADP.			
6. RETIRO DE MATERIALES Y AJUSTE DE MÁQUINA, VERIFICACIÓN DE VOLUMEN.			
7. CONTINÚA EL LLENADO DE 5,000 AMPOLLETAS MÁS DE MEDIO DE CULTIVO.			
8. CAMBIO DE PYREX Y CONTINUA EL LLENADO DE 10,000 AMPOLLETAS CON AGUA, VERIFICACIÓN DE VOLUMEN.			
9. FINALIZA LLENADO, RETIRO DEL LOTE Y DE MATERIALES DEL ÁREA.			
10. LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE ÁREA Y EQUIPOS.			
11. CONTROLES AMBIENTALES Y LIBERACIÓN DEL ÁREA.			

OBSERVACIONES:

6. PERSPECTIVAS Y DISCUSIÓN

PERSPECTIVAS. La FDA (Food and Drug Administration), emitió en los años 90's un documento denominado "Información necesaria para la validación de un proceso de esterilización para aplicación de productos farmacéuticos en humanos y animales", en este documento publicado en el año 1994, en su apartado número IV, describe la información que debe ser incluida para la implementación de un proceso de llenado aséptico simulado. En dicho documento se describen los aspectos relacionados a las instalaciones de manera general, a las clases de área, al diseño de la misma. También describe aspectos como los equipos, la operación en la manufactura y en la implementación del llenado del medio de cultivo ó del producto, además del cuidado en las operaciones críticas, y en las especificaciones concernientes al proceso aséptico, con lo cual tenemos una guía estupenda para la implementación del proceso en sí, pero solo de una manera descriptiva, es decir, donde se considera cada aspecto pero sin un desarrollo práctico del mismo. El presente protocolo, tiene una ventaja fundamental y es que puede ser implementado en el momento que sea requerido, en cualquier industria farmacéutica y ser monitoreado a través de la documentación aquí diseñada, es capaz de dar las herramientas necesarias para la implementación del proceso y da las bases fundamentales de los componentes que conforman el sistema con suficiente información para su desarrollo, calificación, operación y monitoreo.

Por ende el "Protocolo General para la Simulación de un Proceso de Llenado Aséptico en la Industria Farmacéutica", es susceptible de ser llevado a la práctica, seguros de obtener buenos resultados si lo consideramos como tal ó mejor aún si lo perfeccionamos a tal grado que sea un proceso completamente validado, controlado y seguros de que el producto que se derive de él, será de excelente calidad.

Por último veremos un video digital que ilustra el diseño y construcción de un área aséptica hasta las operaciones de llenado aséptico y monitoreo del área en condiciones reales.

DISCUSIÓN. El presente protocolo es aplicable a las empresas farmacéuticas, productoras de formas farmacéuticas estériles "inyectables en solución". Sí, de acuerdo a las operaciones establecidas en el presente protocolo y al medio de cultivo y su forma física del mismo, sólo podrá ser usado para inyectables en solución, ya sea en ampollas, en donde el sistema de la máquina sea por sellado térmico con flama (proceso de transformación del empaque primario) ó con viales en donde el sellado sea mecánico, a través de taponado (proceso que no involucra una transformación del empaque primario), ó "Hypack". La aparente limitación del trabajo está dada por la aplicación directa a los inyectables en solución, sin embargo y de acuerdo a la presente discusión, el protocolo que aquí presento no se aplicaría al llenado de polvos estériles, sin embargo, es factible que se modifique la orden de fabricación, en función del medio de cultivo y su preparación; debe modificarse también la descripción del proceso ya que la maquinaria de llenado de polvo cambia drásticamente y los procedimientos de validación del proceso en sí. Dada la versatilidad del protocolo, se presenta como una excelente opción para la Industria Farmacéutica Nacional y porque no para la Internacional, ya que las normas y procedimientos se derivan de las Especificaciones Internacionales, descritas de forma implícita en la NOM-059-SSA.

El corazón del protocolo, es la aplicación de todos los conceptos de validación que menciona y que deben llevarse a cabo en el trabajo diario, recordemos que el protocolo es una prueba de reto para el área aséptica y sus condiciones, que se realiza a través del llenado de un medio de cultivo, que probará si las condiciones del área, son o no libres de partículas viables, es decir, si está en condiciones asépticas o no.

Por último es necesario puntualizar que en este tipo de áreas, la inversión es muy elevada por los altos estándares de calidad, así mismo su mantenimiento es costoso y las pruebas y validación lo son también, debemos analizar de forma objetiva el costo-beneficio de cada implementación en estas áreas, sin embargo también es necesario considerar la calidad que deben tener estos productos, sin importar el tamaño del reto por afrontar, ya que siempre la salud de nuestros consumidores será nuestro objetivo y el del presente trabajo.

7. CONCLUSIONES

El "Protocolo General para la Simulación de un Proceso de Llenado Aséptico en la Industria Farmacéutica" describe de manera suficiente los componentes que conforman un área aséptica destinada a la producción de formas farmacéuticas estériles; detalla de forma precisa las actividades a realizar por cada componente y da los lineamientos a seguir para la implementación, desarrollo, control y monitoreo del llenado aséptico, lo que nos da un documento seguro de ser utilizado en la práctica con la suficiente información para llevar a cabo el proceso, y cumplir con las expectativas que se plantean en los objetivos del llenado. Por otra parte el protocolo da un nivel de flexibilidad para ser implementado en diferentes industrias farmacéuticas nacionales, si bien ha surgido de un modelo en particular, que ha sido su progenitor, le he adecuado a las condiciones generales que se presentan en cualquier área farmacéutica dedicada a la producción de formas estériles.

En lo que se refiere al cumplimiento de los requerimientos regulatorios, y con fundamento en la experiencia de que se ha partido para la elaboración del presente protocolo, se ha considerado ampliamente lo que establece la Ley General de Salud, a través de la NOM-059 SSA, como buenas prácticas de Fabricación en la industria farmacéutica y puedo concluir que éste documento, ha sido diseñado tomando en cuenta cada lineamiento de la norma para la fabricación de formas farmacéuticas estériles, además de las PAM's; más aún hemos tomado como referencia documentos de carácter internacional que tienen concordancia con la norma como la regulación 16-2000, del ministerio de Salud de la República de Cuba "ó las recomendaciones establecidas en el *Code Federal Regulation (CFR-21)*, o la norma *ISO-9001*, y lo que establece la *ASHRAE* en relación a los sistemas HVAC. Lo que proyecta al protocolo en el cumplimiento de posibles auditorias externas por parte de consumidores extranjeros en aquellas industrias nacionales que pretendan exportar sus productos.

Como parte del proceso Aséptico es importante el monitoreo de las condiciones previas (prerrequisitos), de las requeridas durante el proceso de llenado y por supuesto del resultado final del mismo, por tal motivo, se ha establecido una serie de especificaciones que deberán cumplirse, para obtener un dictamen aprobatorio del proceso de llenado de un medio de cultivo. En la tabla siguiente podemos encontrar las especificaciones requeridas para dictaminar a favor ó en contra de nuestro proceso aséptico.

ESPECIFICACIONES DEL PROCESO			
CLASIFICACIÓN	CLASE 100 ÁREA CRÍTICA ASÉPTICA BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL	CLASE 10,000 ÁREA CRÍTICA ASÉPTICA FUERA DE FLUJO UNIDIRECCIONAL	CLASE 100,000 ÁREA LIMPIA
PARTÍCULAS NO VIABLES	3,530/m³	353,000/m³	3,530,000/m³
PARTÍCULAS VIABLES	<3/m³	<20/m³	<100/m³
TEMPERATURA	18-23 ° C		
HUMEDAD RELATIVA	30-60%		
CAMBIOS DE AIRE/HORA	NO MENOS DE 20		
VELOCIDAD DE FLUJO DE AIRE EN ÁREA CRÍTICA BAJO FLUJO UNIDIRECCIONAL	27m/min. ± 20%		
PRESIÓN DIFERENCIAL	1) NO MENOS DE 0.05 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE ÁREAS ASÉPTICAS. 2) NO MENOS DE 0.12 CM DE COLUMNA DE AGUA ENTRE ÁREA ASÉPTICA Y NO ASÉPTICA.		
HERMETICIDAD DE LAS AMPOLLETAS	TODA LAS AMPOLLETAS SON HERMÉTICAS	DICTAMEN APROBATORIO	
RESULTADOS DE LA INCUBACIÓN DE AMPOLLETAS	0.0 % DE AMPOLLETAS CONTAMINADAS	DICTAMEN APROBATORIO	

Ha quedado bien establecido que para llevar a cabo el proceso de *"Llenado Aséptico"*, es necesario cumplir con una serie de requisitos para liberar el área y que ésta pueda ser utilizada para la fabricación, por tal motivo es necesario implementar una serie de procedimientos que nos indiquen como realizar cada una de estas actividades, sólo de esta manera podremos estandarizar cada una de las variables que están presentes y así con la implementación de los procedimientos necesarios garantizar el adecuado desempeño de nuestro personal.

Por último he de comentar que el presente Protocolo es sin duda un gran avance para la implementación de un Llenado Aséptico Satisfactorio, ya que se ha considerado cada elemento y se han establecido recomendaciones y lineamientos para cada uno de ellos, sin duda un protocolo de estas características combinado con la experiencia en el desarrollo de éste tipo de áreas, es una arma poderosa que poseerá la Industria Farmacéutica que necesite implementar este proceso, por lo que todo lo expuesto aquí solo traerá beneficios, no únicamente a la Industria como tal, sino a los consumidores, de éstos productos, que sin darse cuenta son los principales promotores de toda ésta *"Maquinaria de Calidad"*

8. BIBLIOGRAFÍA

1. PDA. Technical Report No. 22 Process Simulation Testing for Aseptically Filled Products. 1998.
2. NOM-059-SSA1-1993, Guía de Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica.
3. Robert. A. Nash, Ira R. Berry. Pharmaceutical Process Validation. Vol. 57 2nd Edition. (revised and expanded). Dekker Editorial. USA 1993.
4. James P. Agalloco, Frederick J. Carleton Validation of Pharmaceutical Process (Sterile Products) 2nd Edition. (revised and expanded) Marcel and Dekker Editorial. USA. 1999.
5. Herber A. Lieberman and Leon Lachman, Parenteral Pharmaceutical Dossage Forms, 2 Ed. Edit. Marcel Dekker Inc. New Cork, Vol. I, II y III. 1992.
6. Code Federal Regulation, Part. 210. Food and Drug Administration, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, processing, Packing, or Holding of Drugs.
7. Valdemar Carlos, Programa de Monitoreo Microbiológico en la producción de Inyectables, Journal Parenteral Sci. and Technology. Vol. 44, núm. 5, Sep., 1990 p.53-16 (14 p).
8. Escárcega Andrea, Validación del Proceso de Ultra filtración para soluciones farmacéuticas, Pharmaceutical Technology. Vol. 11, núm. 9, Sep 1987, p. 38 +(5 p).
9. García R. Raúl, Validación microbiológica de filtros usados en procesos asépticos, Journal Parenteral Sci. Technology vol. 43, núm. 6, Nov.-Dic., 1989. p. 266-270 (5 p).
10. Steban Javier R. Validación de Sistemas de Filtración, Pharmaceutical Technology, vol. 13, núm. 9, Sep, 1989, p. 84 + (5 p).
11. Jana Calmecinas T., Lineamientos en la Validación y Monitoreo del Proceso Aséptico, Journal Parenteral Sci. and Technology. Vol. 44, núm. 5, Sep- Oct, 1990, p. 272-277 (p 6).
12. Ramírez Roberto P., Técnicas de Validación en la operación de llenado de Inyectables, Journal Parenteral Sci and Technology, vol. 43, núm. 5 Sep-Oct 1989, p. 225-226 (2p).
13. Solís Albert, Temas de Construcción de Instalaciones Asépticas Parte 1, Pharmaceutical Engineer, vol. 10, núm. 3. May-Jun 1990, p. 9-15 (7p).

14. QFB Martínez Uribe Sara L., *Sistemas de Agua purificada para Uso Farmacéutico, Informacéutico*, Vol. 9, No. 3 Julio del 2002, Págs. 38-39, 2002.
15. Graham C. Wrigley Facility Validation, *Journal Validation Facility*, Vol. 8, Núm.. 2, February 2002.
16. Gloystein, L., "Protocol Structure and IQ/OQ Costs." *Journal of Validation Technology*. Vol. 3, No. 2 (February). 1997. p 140.
17. Angelucci, L., "Master Planning." *Journal of Validation Technology*. Vol. 3, No. 2 (February) 1997. Pp. 167-175.
18. Brenda M. Wenzel, Brent, H. Hill, *Journal GXP Compliance*, Vol. 6, Núm 2, January 2002, Institute of Validation Technology.
19. QFB Ramírez Chávez Rosa Ma., *Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, Elaboración de un Protocolo de validación para la Técnica de Llenado Aséptico empleada por personal Farmacéutico que prepara MIV's, FESC-1, 2000, Cuautitán México, UNAM. (Tesis de Licenciatura).*
20. QFB García Barrera Yolanda, *Farmacia Hospitalaria y Comunitaria, Controles Microbiológicos en Mezclas Intravenosas, FESC-1, 1999, Cuautitlán México, UNAM. (Tesis de Licenciatura).*
21. QFB Valencia Hernández Sara, PNO, *Procedimiento de Promoción de Crecimiento a Medios de Cultivo, IM, Bruluart, S.A., México, Agosto 2000, pp. 25.*
22. *Federal Estándar Airbone Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean spaces, FES-STD 209E, Junio 1988, USA.*
23. *Regulación No. 16-2000. Buenas Prácticas de Fabricación de Productos estériles, Ministerio de Salud de la República de Cuba, 2000, Cuba, pp. 19.*
24. Michael J. Akers. *Parenteral Quality Control. 2ª Ed. Edit. Marcel Dekker, Inc. New York. 1994. pp 371.*
25. <http://www.bioreliance.com>
26. <http://www.fda.gov.com>
27. <http://www.pda.org>.
28. <http://www.ivthome.com>