



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**Fabricación de una Solución de Cloruro de sodio NaCl 0.9% en un área aséptica
de docencia**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

VERA LAGOS KARLA PATRICIA

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA



ASESOR DE TESIS: Q.F.B. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ

MÉXICO D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

La Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ser parte de ella y a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por mi formación profesional.

Mi directora de tesis Domitila Burgos y mi asesora Cirenía Sandoval porque gracias a ustedes logré este proyecto, con el cual he realizado unos de mis grandes objetivos.

Profesoras Leticia Juárez, Dora Pérez y Francisca Robles por su apoyo y asesoría.

DEDICATORIAS

A

Dios por permitirme llegar a este día en el cual, solo puedo decirle GRACIAS por acompañar mi camino y bendecirme de esta manera.

Mi madre Rita Lagos Chaparro y mi padre Ernesto Vera Domínguez por que todo lo que quiero agradecer se resume en una palabra: AMOR, que hace mi vida algo maravilloso y de mi una mujer feliz.

Las cómplices de este hermoso sueño hecho realidad, mis hermanas Jacqueline y Magali.

Mis abuelos Irene y Aurelio por que la voz de su experiencia la llevaré en mi corazón. A la memoria de Vicenta, un ángel que Dios me permitió conocer y ahora permanece en mi vida de manera distinta.

Mario Alberto mi compañero incondicional, que llegó en el mejor momento de mi vida.

Los amigos que me acompañaron en esta aventura universitaria y que estuvieron conmigo en todo momento: Sandra, Adalí, Cristina, Anahí, Erika, Imelda, Isabel, Guadalupe Salguero, Guadalupe Domínguez y Félix.

CONTENIDO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	6
ÍNDICE DE FIGURAS	6
ÍNDICE DE CUADROS	7
RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN.	10
2. MARCO TEÓRICO.	12
2.1 Preparaciones Inyectables.	14
2.2 Área aséptica.	15
2.3 Instalaciones.	18
2.4 Personal.	19
2.4.1 Uniforme.	21
2.4.2 Forma de trabajo.	22
2.5 Control Ambiental.	23
2.6 Equipos.	26
2.7 Limpieza.	27
2.8 Esterilización.	28
2.9 Esterilización final.	32
2.10 Agua estéril para uso inyectable.	34
2.11 Envases.	34
2.11.1 Envases para preparaciones inyectables.	36
2.12 Tapones de elastómeros para productos inyectables.	37
2.13 Cloruro de sodio.	37
2.13.1 Control de calidad del Cloruro de sodio.	39
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
4. OBJETIVOS	47

5. HIPÓTESIS	48
6. MATERIAL Y MÉTODOS	49
6.1. Materiales.	49
6.2. Reactivos.	51
6.3. Equipo.	52
6.4. Microorganismo.	52
6.5. Procedimiento para la fabricación de solución de Cloruro sodio 0.9 %.	53
7. RESULTADOS	64
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS	90
9. CONCLUSIONES	96
10. PROPUESTAS.	97
11. REFERENCIAS	99
12. ANEXO.	103
Glosario	104
Orden Maestra de Producción	105

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	
API	Principio Activo Farmacéutico (en inglés)
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
ER	Liberación prolongada (en inglés)
EVA	Etileno vinil acetato
FS 209E	Estándar Federal No. 209E (en inglés)
GF	Grado Farmacéutico.
HEPA	Alta Eficiencia en Partículas de Aire (en inglés)
IDR	Ingesta Diaria Recomendada
ISO	Organización Internacional de Normalización (en inglés)
NPT	Nutrición Parenteral Total
PVC	Policloruro de vinilo
RA	Reactivo Analítico.
SI	Solución Indicadora.
SR	Solución Referencia.
SV	Solución Valorada.
UFC	Unidades Formadoras de Colonias.
UMA	Unidad Manejadora de Aire.
UV	Ultravioleta

ÍNDICE DE FIGURAS		
Figura 1	Representa el inicio del proyecto con la Revisión del Área Aséptica.	Pág 53
Figura 2	Representa metodología seguida para la Limpieza y Sanitización del Área Aséptica	Pág 54
Figura 3	Representa la metodología seguida para cada sesión de trabajo.	Pág 58
Figura 4	Zonas muestreadas del área aséptica en el monitoreo ambiental.	Pág 60
Figura 5	Etiqueta de la solución de Cloruro de sodio 0.9 % acondicionada.	Pág 89
Figura 6	Producto terminado solución inyectable de Cloruro de Sodio.	Pág 89

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1	Clasificación de áreas de acuerdo a ISO, FS209E y NOM-059-SSA1-2006.	Pág 17
Cuadro 2	Representa la Frecuencia de Muestreo Sugerida de acuerdo con la Importancia del Ambiente Controlado.	Pág 26
Cuadro 3	Microorganismos de prueba para promoción de crecimiento y validación de prueba.	Pág 42
Cuadro 4	Cantidad mínima del producto para cada medio de cultivo.	Pág 43
Cuadro 5	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de filtración.	Pág 66
Cuadro 6	Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de filtración.	Pág 67
Cuadro 7	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de filtración.	Pág 68
Cuadro 8	Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para hongos en el Área de filtración.	Pág 69
Cuadro 9	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de llenado 1.	Pág 70
Cuadro 10	Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de llenado 1.	Pág 71
Cuadro 11	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de llenado 1.	Pág 72
Cuadro 12	Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para hongos en el Área de llenado 1.	Pág 73
Cuadro 13	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de llenado 2.	Pág 74
Cuadro 14	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de llenado 2.	Pág 75
Cuadro 15	Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para hongos en el Área de llenado 2.	Pág 76
Cuadro 16	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de Recepción de material.	Pág 77
Cuadro 17	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de Recepción de material.	Pág 78
Cuadro 18	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de Recepción de material.	Pág 79
Cuadro 19	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área del Pasillo.	Pág 80

Cuadro 20	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área del Pasillo.	Pág 81
Cuadro 21	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de vestido 2.	Pág 82
Cuadro 22	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de vestido 2.	Pág 83
Cuadro 23	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de vestido 1.	Pág 84
Cuadro 24	Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de vestido 1.	Pág 85
Cuadro 25	Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de vestido 1.	Pág 86
Cuadro 26	Representa los lotes Aprobados en la Valoración.	Pág 88

RESUMEN

La Planta Piloto Farmacéutica que se encuentra dentro de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, es uno de los escenarios reales más adecuados para llevar a cabo la metodología: Aprender – Haciendo dado que cuentan con las instalaciones, materiales y equipos necesarios para fabricar una forma farmacéutica estéril en un escenario real.

En el presente proyecto se realizó la fabricación de la solución intravenosa de Cloruro de sodio (NaCl) al 0.9 % dentro del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza la cual es un prototipo de práctica, en ella se utilizaron todos los recursos con los que cuenta el área, para que los alumnos del módulo de Tecnología Farmacéutica II, incursionen en la fabricación de formas farmacéuticas estériles, otorgando a ellos habilidades y destrezas que posteriormente requerirán cuando incursionen en el campo laboral en la industria farmacéutica.

La fabricación consistió en la Limpieza del Área Aséptica, la preparación y esterilización de todos los materiales, fabricación de la solución salina, filtración aséptica así como su acondicionamiento para posteriormente realizar controles de calidad a los 5 lotes fabricados los cuales consistieron en 50 unidades cada uno.

La primer sesión de trabajo dentro del área aséptica se le llamó Prueba en Blanco dado que en lugar de realizarla con solución salina se realizó con agua destilada. A partir de la 1ª sesión se empleó la solución intravenosa. La Prueba en blanco, la 1ª y 2ª sesión se realizaron con la Unidad Manipuladora de Aire (UMA) apagada, posteriormente la 3ª, 4ª y 5ª sesión se llevaron a cabo con la UMA encendida.

Se determinó que las instalaciones del área aséptica cumplen con los requerimientos necesarios para que el proyecto pueda seguirse como práctica modelo dado que los fines son docentes, incluso a partir de ésta pueden desarrollarse otras prácticas de formas farmacéuticas estériles, sin embargo se sugiere el mantenimiento a las instalaciones.

1. INTRODUCCIÓN.

La Facultad de Estudios Superiores Zaragoza se proyecta como una institución de educación superior líder en la formación cultural, humanística, científica y tecnológica de profesionistas responsables con el desarrollo humano sustentable y la sociedad.

La carrera de QFB en su área Farmacéutica cuenta desde 1976 con una Planta Piloto Farmacéutica en operación, denominada actualmente Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, como uno de sus escenarios reales para el desarrollo de proyectos de los alumnos cuyo objetivo es que el estudiante desarrolle en cada una de sus actividades experimentales, una visión real de las tareas de fabricación y control de medicamentos, conforme lo establece la reglamentación sanitaria para la fabricación de éstos con fines docentes.

Los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza cuentan con un Área Aséptica donde se realizan proyectos de diseño, producción y control de medicamentos parenterales. La cual necesita ciertos requerimientos para el ingreso a la misma, como son las condiciones del área, uniforme así como el comportamiento aséptico del personal dentro del área, todo esto con el fin de que los alumnos aprendan a manejar un escenario real en el que posteriormente se encontrarán en la industria farmacéutica en su vida profesional.

Por otra parte el uso de medicamentos efectivos ha mejorado el tratamiento de muchas enfermedades y ha logrado la rápida recuperación de diversas enfermedades. Sin embargo, su uso inadecuado constituye, en el presente, un problema de significativa magnitud.

Éste no es inherente a la calidad o la eficacia de los medicamentos en sí mismos, sino a la forma en que son seleccionados, prescritos, dispensados y utilizados.

Los problemas relacionados con los medicamentos son hechos o circunstancias que interfieren, en forma real o potencial, en la obtención de un resultado farmacoterapéutico óptimo; estos existen cuando el medicamento produce resultados no deseados, afecciones no tratadas, selección inapropiada del fármaco, dosis subterapéutica, sobredosis, interacciones e incumplimiento de los tratamientos.

El sistema de salud requiere un grupo de profesionales responsables que asuman el control del uso adecuado de los medicamentos para asegurar que estos problemas, que causan enfermedades, gastos y muertes, sean controlados y sustancialmente eliminados. Los investigadores sugieren que los pacientes y los profesionales de la salud cambien su actitud frente al proceso de uso de los medicamentos; plantean que el mismo grado de atención que se les otorga a los procesos de diagnóstico, de rehabilitación o de nutrición sea dado a la utilización de los medicamentos.

Una de las responsabilidades del Químico Farmacéutico Biólogo es la fabricación de formas farmacéuticas estériles en la que el objetivo principal es el de asegurar su estabilidad y esterilidad, así como su posterior dispensación y conservación. Además sus indicaciones de administración y los cuidados en su fabricación utilizando las Buenas Prácticas de Fabricación, y un estricto control de calidad.

La fabricación de la solución intravenosa de Cloruro de sodio (NaCl) al 0.9 % dentro del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza es el prototipo de práctica, en la cual se utilizaron todos los recursos con los que cuenta el área, para que los alumnos del módulo de Tecnología Farmacéutica II, incursionen en la fabricación de formas farmacéuticas estériles, otorgando a ellos habilidades y destrezas que posteriormente requerirán cuando incursionen en el campo laboral en la industria farmacéutica.

2. MARCO TEÓRICO.

La administración parenteral difiere de las demás vías de administración por los requerimientos singulares derivados de la inyección directa del fármaco en el tejido corporal, luego de atravesar el sistema protector primario de la piel y las mucosas. Por consiguiente, los medicamentos deben ser excepcionalmente puros y estar libres de contaminantes físicos, químicos y biológicos. Estos requerimientos gravan la industria farmacéutica con la responsabilidad de ejercer Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) en la elaboración de las formas para administración parenteral y a los farmacéuticos con la de ejercer Buenas Prácticas Asépticas (BPA) al dispensarlas para su administración a los pacientes. ^[1]

Muchos de los fármacos más nuevos, en particular los derivados de los desarrollos biotecnológicos, sólo pueden administrarse por vía parenteral porque se inactivan en el tracto gastrointestinal cuando se consumen por vía oral. Asimismo, la potencia y la especificidad de varias de ellas requiere control estricto. La vía de administración parenteral satisface estos requerimientos críticos. ^[1]

La administración parenteral de fármacos por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea es ahora una parte esencial de la práctica médica, se emplean cuando existen alteraciones en el tracto gastrointestinal, problemas de absorción, inactivación o destrucción del fármaco dentro del tracto gastrointestinal. Además la vía parenteral provee confianza en la administración de fármacos en pacientes en estado de coma. ^[2]

En los últimos años ha incrementado el uso de la vía parenteral, especialmente la administración intravenosa ya que provee grandes usos como son: nuevas y mejores técnicas de administración parenteral, nuevas formas de terapia nutricional intravenosa de carbohidratos, lípidos, aminoácidos y trazas metálicas, la necesidad de una administración

simultanea con múltiples fármacos y la extensión de la terapia parenteral realizada en casa.
[2]

Muchos fármacos importantes se encuentran únicamente en formas de dosificación parenteral. [2]

Son diversos los preparados farmacéuticos que se pueden realizar en un área aséptica, algunos de ellos pueden ser soluciones para hiperalimentación las cuales pueden contener mezclas de carbohidratos, aminoácidos y vitaminas, soluciones para diálisis, soluciones para irrigación, suspensiones y emulsiones parenterales. [2]

Las preparaciones inyectables pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, que contienen uno o más fármacos, preparados por disolución o suspensión del principio activo y otros aditivos en agua para inyección o en un líquido no acuoso o en una mezcla de líquidos miscibles entre sí, envasados en recipientes adecuados, que se destinan para introducirse al organismo parenteralmente. [3]

La industria farmacéutica ha visto el crecimiento en los inyectables de liberación prolongada (ER, extended reléase en inglés) en los años recientes. Estos complejos productos, de entrega a largo plazo, se proyectan para reducir el número de inyecciones que necesita un paciente, por ejemplo, cambiando de una vez al día a una vez al mes o menos frecuente. Los inyectables ER también pueden facilitar el cumplimiento y la recaída del paciente. Son usados más frecuentemente para tratar el manejo del dolor, las adicciones a las drogas y el alcohol, las condiciones psicológicas y conductuales (por ejemplo, esquizofrenia y depresión), fertilidad, diabetes y ciertos tipos de cáncer. [4]

Conforme se desarrollan más fármacos terapéuticos que no son adecuados para administración oral, hay muchos nuevos productos farmacéuticos inyectables entrando al

mercado. Algunos de estos son para tratar condiciones crónicas y requieren dosis repetidas debido a las cortas vidas medias. ^[5]

Los medicamentos biológicos son adaptaciones naturales para una vía de administración parenteral, ya que la mayoría no son biodisponibles por la vía oral. Además de las proteínas y otras moléculas grandes de fármacos, las tecnologías de liberación prolongada (ER) son buenas adaptaciones para fármacos que se utilizan en áreas clínicas de bajo cumplimiento (por ejemplo, trastorno bipolar y otros trastornos conductuales). La vía de administración parenteral es también una adaptación natural donde es necesaria la entrega local del fármaco (por ejemplo, en la artritis de rodilla o en la parte posterior del ojo para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. ^[5]

Las áreas terapéuticas que se beneficiarían con los inyectables de liberación prolongada incluyen ciertos tipos de cáncer, condiciones crónicas, dolor neuropático, trastornos del crecimiento, enfermedades óseas, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple) y enfermedades del sistema nervioso central. ^[5]

2.1 Preparaciones Inyectables.

Las preparaciones inyectables se fabrican por diversos procedimientos, diseñados para asegurar que cumplen con los requerimientos de esterilidad, pirógenos, partículas extrañas y de otros contaminantes. ^[3]

Las preparaciones inyectables se agrupan según la siguiente clasificación:

- a. Suspensiones, soluciones o emulsiones previamente preparadas para uso inyectable.

-
- b. Sólidos secos o líquidos concentrados, que no contienen reguladores, diluyentes ni otras sustancias, que al agregarles disolventes apropiados, producen fácilmente soluciones que satisfacen todas las especificaciones de las preparaciones inyectables.
 - c. Sólidos secos o líquidos concentrados, que contienen uno o más reguladores, diluyentes u otras sustancias.
 - d. Sólidos a los que se agrega algún medio líquido adecuado, para obtener suspensiones homogéneas, que no se destinan para ser administradas por vía intravenosa o intrarraquídea.
 - e. Sólidos secos a los que se agrega algún vehículo adecuado para obtener suspensiones homogéneas, que satisfacen todas las especificaciones para suspensiones estériles.^[1]

2.2 Área aséptica.

El área aséptica o cuarto limpio es parte integral del Bloque para la Preparación de Productos Estériles y puede definirse como una zona delimitada por paredes, techo, piso (Cuadro 1) y accesos en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado, (microbiológico o no) presente, así como de las condiciones de temperatura, humedad relativa y sobrepresión, requeridas para los procesos que en él se lleven a cabo. ^[6]

Dondequiera que se generen, los productos parenterales deben someterse a las mismas prácticas básicas de buena asepsia, tratamiento esencial para la preparación de un producto estéril seguro y efectivo de muy alta calidad, pero los métodos usados deben modificarse de manera apropiada según la escala de operación. ^[3]

La evaluación continua de los procesos de fabricación es necesaria a fin de mantener las Buenas Prácticas de Fabricación. Además de las instalaciones, construcciones y equipo usado en la fabricación de productos parenterales también es necesario considerar otros factores como las condiciones ambientales, calidad del aire, agua, flujo de trabajo, elección del material, personal, organización, proceso, documentación, higiene y control de procesos. ^[5]

Las Buenas Prácticas de Fabricación son parte de la garantía de calidad que asegura que los productos son fabricados y controlados consistentemente por los estándares de calidad apropiados para su uso y como requerimientos para su autorización de comercialización. ^[7]

Cuadro 1. Clasificación de áreas de acuerdo a ISO, FS209E y NOM-059-SSA1-2006.^[8]

Clase ISO	FS 209E US	NOM 059	Ejemplos de procesos
1	-	-	-
2	-	-	-
3	1	-	-
4	10	-	-
5	100	A	Preparación y llenados asépticos. Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal.
6	1000	B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal. Corredores asépticos. Esclusas a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas clase A.
7	10 000	C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de cierre-contenedor.
8	100 000	D	Almacenamiento de accesorios después de lavado. Pasillos a clase C.
9		E	Preparación de formas farmacéuticas No estériles. Envasado primario de formas orales.
-	-	F	Empaque secundario. Áreas técnicas dentro de producción.
-	-	G	Almacén. Laboratorio de control de calidad.

2.3 Instalaciones.

Las instalaciones para la producción de productos estériles y su equipamiento asociado deben diseñarse, construirse y operarse en forma adecuada por el personal que labora en ella para lograr el nivel de calidad requerido para la seguridad y eficacia. Además el proceso usado debe corresponder a los estándares de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), éticos y legales. De hecho, cuanto más se acerquen estos estándares a la perfección, mejores y más seguros serán los productos. ^[1]

Las Buenas Prácticas de Fabricación son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso. ^[7]

Las áreas utilizadas para la preparación y acondicionamiento deben estar separadas y comunicarse entre si de acuerdo con un orden que corresponda a la secuencia de las operaciones y a los niveles de limpieza requeridos, de forma que se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase del proceso. ^[9]

Los requerimientos adicionales para el área aséptica se diseñan para proveer un ambiente en el que, por ejemplo, un líquido estéril puede exponerse al ambiente por un período breve durante la subdivisión desde el envase a granel a envases individuales sin que se contaminen. Los contaminantes como polvo, pelusa y microorganismos se encuentran flotando en el aire, posados en superficies, en las ropas y en la superficie corporal del personal, en el aire exhalado por el personal y depositados en el suelo. ^[1]

El aire filtrado deberá operar en las zonas estériles las 24 horas durante los 7 días de la semana. En caso de interrupción deberá haber un período de purga antes de reiniciar las labores. ^[8]

Por décadas, se han usado esquemas diferentes para la fabricación de producto estéril. El esquema más común, el proceso aséptico, se apoya en la separación de contaminantes microbianos potenciales del producto a través de una combinación de filtración de la corriente del producto, esterilización individual de los componentes de empaque en contacto con el producto, y controles ambientales. ^[10]

2.4 Personal.

El personal tiene un efecto además de importante, crítico en la calidad de una forma farmacéutica estéril. Todo el personal involucrado en el desarrollo y producción de un producto parenteral debe ser más consciente de todos aquéllos factores que influyen en la calidad total de un producto así como los factores que tienen un impacto directo en el producto. ^[2]

Deben estar conscientes del uso del producto y la importancia de seguir todos los procedimientos, especialmente las técnicas asépticas adecuadas. ^[2]

Los operadores de áreas asépticas tienen que recibir instrucción integral y formal sobre los principios del procesamiento aséptico y la técnica a utilizar. Después habrá que evaluar los conocimientos y las destrezas adquiridas para estar seguros de que el entrenamiento fue efectivo. ^[1]

Se requiere de personal altamente calificado en esta zona ya que en ocasiones el origen de la contaminación puede ser accidental y no proveniente del equipo. El área puede encontrarse libre de contaminación pero algunos movimientos bruscos o innecesarios generan contaminantes. ^[8]

Es necesario hacer esfuerzos para que el personal que labora en el área aséptica tome conciencia del papel vital que desempeñan en la determinación de la confiabilidad y la seguridad del producto final. ^[1]

El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico y recibir capacitación en inducción y en las actividades que le sean asignadas. ^[11]

No debe ingresar a las áreas de preparación personal que padezca infecciones, lesiones abiertas o reacción de hipersensibilidad a algún insumo utilizado en las preparaciones. ^[11]

Debe existir un programa documentado para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), por lo menos una vez al año. Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, constancia de realización y calificación. ^[11]

El personal debe portar ropa limpia y confortable, así como el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y riesgos de salud ocupacional. Los requerimientos de indumentaria para cada área deben estar definidos. ^[11]

Se debe contar con un PNO de lavado, inactivación y esterilización de indumentaria utilizada en las áreas de preparación de mezclas. ^[11]

Si el personal tiene que salir de las instalaciones, debe cambiarse la ropa de trabajo y utilizar otro uniforme limpio y estéril al momento de reingresar al área. ^[11]

El personal de preparación que no apruebe las pruebas documentadas, o cuyos viales presenten contaminación microbiana, se debe volver a capacitar y evaluar inmediatamente, para asegurar la corrección de las deficiencias respecto a las prácticas asépticas. ^[11]

El personal no debe usar joyas ni cosméticos, no debe ingerir alimentos ni bebidas en las áreas de fabricación, ni tampoco fumar. ^[11]

2.4.1 Uniforme.

El personal deberá utilizar uniformes estériles consistentes en overol completo ajustado hasta los tobillos y las muñecas y cerrado al frente con una cremallera o dispositivo similar, pero no botones. Se usará también una escafandra o capucha que cubra toda la cabeza y cuya parte inferior penetrará debajo del overol, así como botas que se ajustarán adecuadamente a la altura del tobillo. Son variados los materiales que pueden utilizarse para confeccionar los uniformes, pero siempre se preferirán aquellos que liberen pocas partículas como son las telas de fibras sintéticas. Adicionalmente, el personal utilizará guantes de cirujano, cubre-bocas desechables estériles y un visor de seguridad. ^[6]

El uniforme está diseñado para que retenga los contaminantes desprendidos del cuerpo del operador, lo que impide su ingreso en el ambiente de producción. ^[5]

Los uniformes que se utilizan en el área aséptica deben ser estériles. Después de cada período de interrupción o cada vez que el individuo retorne al área se pondrá un uniforme nuevo y estéril. ^[1]

Debe existir un PNO con la rutina para vestir el uniforme del área aséptica. ^[6]

2.4.2 Forma de trabajo.

Para el vestido del uniforme se utilizará un cubículo anexo al área aséptica que sirva como vestidor para el cambio del uniforme normal de trabajo por el uniforme del área aséptica. ^[6]

Esta operación deberá realizarse teniendo extremo cuidado de no contaminar el uniforme estéril. Previo a esta operación, el personal deberá haber eliminado cualquier cosmético facial, así como el esmalte de uñas, de la misma manera se retirarán todas las alhajas. El personal deberá usar las uñas recortadas a fin de no perforar los guantes y seguir el procedimiento quirúrgico de lavado de manos y antebrazos antes de proceder a vestir el uniforme del área aséptica. ^[6]

El personal que opera en el área aséptica se desplazará del vestidor general del Laboratorio al vestidor del Cuarto Limpio en donde entrará a través de un paso con doble puerta, procediendo después a colocarse el uniforme conforme a los procedimientos adecuados establecidos antes de entrar al área aséptica. ^[6]

El flujo del personal dentro del área aséptica deberá ser dispuesto en forma tal que se tenga que hacer el mínimo de desplazamientos, evitando el cruce con el flujo de materiales y con el flujo de los demás operarios que trabajan en la zona. ^[6]

Los materiales que ingresan al área aséptica serán sólo aquellos que sirvan para efectuar el proceso del producto farmacéutico, de esta manera se pueden encontrar distintos tipos de

materiales y cada uno de ellos recibirán un tratamiento específico antes de su ingreso al área aséptica. ^[6]

La esterilización es el último paso antes de entrar al área aséptica, se recomienda que el ingreso de envases primarios esterilizados al área aséptica sea a través de hornos y/o autoclaves dotados de doble puerta. ^[6]

Alternativamente, podrán usarse pasos de materiales. En uno y otro caso el material estéril se introducirá en cajas esterilizadas de acero inoxidable o de otro material adecuado. Los recipientes no se abrirán, sino hasta el momento de uso. ^[6]

Es importante hacer notar que no es permisible la presencia de contenedores de cartón o materiales similares dentro del área aséptica debido primordialmente a la gran cantidad de partículas que estos materiales puedan dejar escapar al ambiente aséptico. ^[6]

Los materiales sólidos estériles a granel deberán introducirse al área aséptica a través de un paso de materiales cerciorándose previamente que el exterior del contenedor haya sido limpiado, desinfectado y sometido a sanitización adecuada. ^[6]

En el caso de un líquido, éste deberá ser filtrado en condiciones de esterilidad y la parte distal del filtro terminará dentro del área aséptica, ya sea en un recipiente estéril para graneles o bien en el sistema de llenado de la maquinaria utilizada. ^[6]

2.5 Control Ambiental.

Un programa de control ambiental debe ser capaz de detectar oportunamente una desviación adversa de las condiciones microbiológicas de modo tal que permita tomar

acciones correctivas significativas y eficaces. Es responsabilidad del fabricante desarrollar, iniciar, implementar y documentar tal programa de control microbiano. ^[1]

El control de los factores ambientales son importantes para la calidad del producto. La calidad del aire y aire en movimiento, cuidado y mantenimiento del área, y movimientos del personal como su uniforme son de particular importancia. ^[2]

El aire para un área aséptica pasa a través de los filtros HEPA (High Efficiency Particle Air), los cuales retienen 99.97 % de todas las partículas con un tamaño de 0.5 μm de tamaño. El movimiento del aire puede ser en dirección horizontal y puede implicar un área confinada como lo es una mesa de trabajo o un cuarto integro. ^[2]

El programa de monitoreo ambiental describe la programación de toma de muestras, los sistemas a monitorear, parámetros y la frecuencia del monitoreo (Cuadro 2). ^[2]

Por lo general las pruebas para recuento de microorganismo implica el recuento de partículas viables mientras que el conteo de partículas considera el recuento de partículas inviables suspendidas en el aire o posadas sobre las superficies en el lugar de trabajo. ^[9]

Las pruebas usadas miden partículas en un volumen de aire muestreado o bien las partículas que se posan están presentes en las superficies. Un contador de partículas electrónico detectará todas las de un determinado volumen de aire al instante, pero no diferenciará entre las viables y las inviables. Sin embargo, también es necesario detectar partículas viables, que por lo común se encuentran en menor cantidad y para ello un método utilizado para el muestreo microbiológico es exponer placas de cultivo con agar nutritivo al asentamiento de microorganismos del aire. ^[9]

Aunque se analizan las recomendaciones generales para un programa de control ambiental, es imperativo ajustarlo a las instalaciones y condiciones específicas. Un medio de cultivo microbiológico general tal como el Medio de Digerido de Caseína-Soya es adecuado en la mayoría de los casos. Este medio se puede suplementar con aditivos para reducir o minimizar los efectos de agentes desinfectantes, o de antibióticos si se usan o procesan en dichos ambientes. Debe considerarse la detección y cuantificación de hongos filamentosos y levaduras. Son aceptables los medios de cultivos micológicos generales tales como el medio Sabouraud, el medio de Sabouraud Modificado o el Agar Inhibidor de Hongos. ^[1]

La selección del tiempo y las temperaturas de incubación se hace después de seleccionar los medios adecuados. ^[1]

Durante el inicio o la puesta en servicio de un cuarto limpio u otro ambiente controlado, hay que determinar ubicaciones específicas para el muestreo de aire y de superficies. Debe tenerse en cuenta la proximidad con el producto y si el aire y las superficies podrían entrar en contacto con un producto o con superficies sensibles de los sistemas de cierre de envases. Tales zonas deben considerarse como áreas críticas, que requieren más control que las zonas que no tienen contacto con los productos. En una operación de llenado de viales parenterales, las zonas de operación típicamente incluyen el suministro de cierre de envases, el recorrido de los envases abiertos y otros objetos inanimados que el personal maneja rutinariamente. ^[1]

La frecuencia del monitoreo de muestreo depende de cuán críticos sean los sitios especificados y el consiguiente tratamiento que recibe el producto después de su procesamiento aséptico. ^[1]

Cuadro 2. Representa la Frecuencia de Muestreo Sugerida de acuerdo con la Importancia del Ambiente Controlado. ^[1]

Zona de muestreo	Frecuencia de Muestreo
Cuartos con clasificación de Clase 100 o mejor	Cada turno operativo
Zonas de apoyo inmediatamente adyacentes a la clase 100 (por ejemplo, Clase 10 000)	Cada turno operativo
Otras zonas de apoyo (Clase 100 000)	Dos veces por semana
Zonas de posible contacto con el producto o envase	Dos veces por semana
Otras zonas de apoyo de zonas de procesamiento aséptico que no están en contacto con el producto (Clase 100 000 o inferior)	Una vez por semana

A medida que aumentan las intervenciones manuales durante las operaciones y a medida que aumenta el potencial de contacto del personal con el producto, aumenta la importancia relativa de un programa de control ambiental esto debido a que aumenta la contaminación por lo que el control ambiental resulta más crítico para productos procesados asépticamente que para productos que se procesan y se esterilizan al final del proceso. ^[1]

2.6 Equipos.

Los equipos para esterilización tienen por objetivo eliminar los microorganismos de las superficies en contacto con el producto, los cuales son calor húmedo (autoclave), calor seco

(horno), esterilización química en frío (Cámara hermética con óxido de etileno, peróxido de hidrógeno vaporizado), radiaciones (Electromagnético) y filtración (membranas). ^[12]

2.7 Limpieza.

El mantenimiento de las condiciones de limpieza y saneamiento de áreas limpias, en particular áreas asépticas, requiere la diligencia y dedicación de custodios expertos. Si se asume un diseño de servicios para que sean limpios y esterilizados, se debe desarrollar un programa planeado con cuidado de limpieza en intervalos desde diarios hasta mensuales, que depende de la ubicación y la relación con la mayor de las áreas críticas Clase 100. ^[9]

El proceso de limpieza es una importante actividad. Mantener y alcanzar la calidad de los productos requiere de un programa de limpieza formal y consistente. Se debe optar por las estrategias que más convenga donde se evalúe y establezca el proceso, un límite de aceptación de residuos químicos, detergentes y principios activos. ^[13]

Los desinfectantes líquidos (agentes sanitizantes) deben seleccionarse con cuidado tomando en cuenta los datos de su verdadera actividad contra los microorganismos inherentes ambientales. Deben reconocerse como suplementos en un buen mantenimiento de limpieza ambiental y no como sustitutos. Para evitar el desarrollo de cepas resistentes de microorganismo deben rotarse con suficiente frecuencia. ^[9]

Mediante la lectura del rótulo del envase del desinfectante es posible obtener bastante información acerca de las propiedades del mismo. El rótulo suele indicar los grupos de microorganismos contra los que actúa de manera eficaz: el desinfectante. Es necesario recordar que la concentración de un desinfectante influye en su actividad, de modo que siempre se debe diluir exactamente según las indicaciones del fabricante. ^[14]

También se debe considerar la naturaleza del material que se va a desinfectar. De manera similar, el pH del medio tiene un gran efecto sobre la actividad del desinfectante. En general la desinfección es un proceso gradual. Por lo tanto, para ser eficaz un desinfectante podría requerir varias horas de contacto con la superficie a tratar. ^[14]

Entre los agentes usados para este fin son compuestos fenólicos y sus derivados, halógenos (yodo y cloro), alcoholes (etanol 70 % e isopropanol), compuestos cuaternarios (cloruro de benzalconio), aldehídos (formaldehído y glutaraldehído) y peróxidos (peróxido de hidrógeno). ^[14]

La luz ultravioleta (UV) irradia por medio de lámparas germicidas, es un desinfectante de superficie efectivo. Sin embargo debe advertirse que sólo son efectivos si toman contacto con los microorganismos determinados a una intensidad y por un período suficiente. ^[9]

Para llevar a cabo el proceso de limpieza se requiere un Procedimiento Normalizado de Operación es cual es un documento que describe de forma clara y secuencial cada uno de los pasos a seguir para llevar a cabo de manera reproducible las operaciones del proceso de limpieza así como las responsabilidades de cada persona involucrada. ^[13]

2.8 Esterilización.

La esterilización es la aplicación de una serie de procedimientos sobre sustancias, preparados y objetos destinada a eliminar o destruir toda forma viviente considerada como contaminante que pueda encontrarse en su medio o superficie. ^[15]

Básicamente se dividen en tres grandes grupos:

2.8.1 Destrucción de microorganismos.

2.8.1.1 Uso directo del fuego. Indudablemente, éste es un proceso de uso limitado y de emergencia, llegando, según sea el caso, a destruir al material que se trate cuando las circunstancias así lo requieran.

2.8.1.2 Empleo de oxidantes fuertes. Procedimiento de emergencia aplicable sobre materiales resistentes.

2.8.2 Muerte o inactivación de microorganismos.

Dentro de esta categoría se encuentran la mayoría de los procedimientos utilizados para lograr una esterilización estable. Para ello se emplean:

2.8.2.1 Procedimientos a temperatura superior a la normal.

Físicos

Calor seco: poco recomendado por la severidad del procedimiento, resultados relativos y limitados materiales sobre los que se puede emplear.

Calor húmedo: se trata de asociación de calor más vapor, que actúa como transporte, favoreciendo las condiciones de efectividad, y se emplea sobre distintos materiales y sustancias. ^[15]

2.8.2.2 Procedimientos a temperatura normal o levemente superior.

-Radiaciones.

-Bombardeo electrónico. (Radiación ionizante) Los haces de electrones de alta energía tienen una longitud de onda menor de 1 nm con un poder de penetración mucho menor pero habitualmente bastan unos segundos de exposición. ^[14]

-Radiaciones gamma. (Radiación ionizante) Los rayos gamma son emitidos por ciertos elementos radiactivos (por ejemplo, el cobalto) y los haces de electrones son producidos por electrones acelerados hasta altas energías en máquinas especiales. Los rayos gamma penetran profundamente pero pueden requerir horas para esterilizar grandes volúmenes. ^[14]

-Radiaciones UV. (Luz Ultra violeta, radiación no ionizante) La luz ultravioleta de alrededor de 260 nm de longitud de onda, irradiada por medio de lámparas germicidas es un desinfectante de superficie efectivo. La luz UV lesiona el DNA de las células expuestas, aunque la principal ventaja es que como esterilizante radica en que no es muy penetrante de modo que para que los microorganismos mueran deben estar expuestos directamente a los rayos. ^[14]

-Sustancias químicas.

2.8.3. Remoción física de los microorganismos.

En este caso, la eliminación de las especies contaminantes de un determinado medio toma en consideración la circunstancia de que las bacterias, por su tamaño molecular; no pueden atravesar filtros de un determinado tamaño de poro.

La esterilización por medio de la filtración se aplica únicamente a medios líquidos y gaseosos, empleándose para lograrla sistemas denominados como absolutos, ya sean filtros de membrana o bujías previamente estériles. Como éstos presentan los poros del menor

tamaño accesible, requieren sistemas de presurización adecuados para facilitar el paso rápido y total del medio tratado.^[15]

Cuando el producto es una solución, una vez que ha sido preparado se debe filtrar. El objetivo primario de la filtración empleando membranas consiste en clarificar una solución además de eliminar microorganismos y así lograr la esterilización en frío.^[9]

Se asume tácitamente que el fluido está completamente libre de material particulado. En realidad, siempre habrá algunas partículas presentes en el sistema. Conforme el filtro hace su trabajo, las partículas irán siendo detenidas por los poros o agujeros del medio filtrante y éstos se irán taponando o bloqueando parcialmente, incrementando así la resistencia al flujo.^[16]

En la selección de un filtro, por lo tanto, se debe proporcionar una fuente de presión suficiente no sólo para superar la resistencia del filtro, sino también para permitir que el flujo continúe a una velocidad aceptable conforme el medio se taponara, de manera que se pueda usar completamente la capacidad efectiva de permanencia de contaminantes del filtro.^[16]

El propósito de un prefiltro es principalmente proteger un filtro final que no debe taparse nunca durante el proceso. Con frecuencia, los prefiltros se utilizan para reducir el costo de operación global extendiendo la vida del filtro final. La extensión de la vida del filtro final puede no ser por sí misma suficiente para justificar la prefiltración; la reducción general del costo es generalmente la consideración fundamental a nivel industrial.^[18]

Para las soluciones parenterales se usan exclusivamente *filtros de membrana* por su eficacia en la retención de partículas, porque no causan derrames ni reacciones y porque son descartables.^[9]

Las *membranas* más comunes están compuestas por: ésteres de celulosa, nylon, polisulfona, policarbonato, difluoruro de polivinilideno, politetrafluoroetileno (teflón). Estas membranas están disponibles como membranas planas o plegadas en cilindros para aumentar la superficie y, con ello, la velocidad de flujo. ^[9]

Aunque los filtros de membrana son descartables y en consecuencia se desechan después de usarlos, los soportes deben limpiarse íntegramente entre los usos. ^[9]

2.9 Esterilización final.

La esterilización terminal utiliza altas temperaturas o radiación para hacer el producto estéril. Estas condiciones probablemente afecten el principio activo (API por sus siglas en inglés), creando algún nivel de impurezas. ^[4]

Cuando no es posible la esterilización terminal mediante el autoclave, el siguiente esquema de esterilización por omisión es la filtración estéril seguida por el llenado aséptico. ^[4]

Se utiliza el proceso aséptico para producir un producto estéril en productos sensibles a la temperatura y radiación. El equipo de proceso se esteriliza en el sitio con vapor y los ingredientes que entran al proceso pasan a través de filtros esterilizantes que remuevan cualquier organismo que pudiera estar en los ingredientes. La mayoría del proceso tiene lugar en equipo cerrado para evitar el contacto humano. Se llevan a cabo llenados simulados para demostrar que puede hacerse un producto estéril en el equipo de proceso. ^[4]

Las autoridades regulatorias del mundo han expresado desde hace tiempo una preferencia por la esterilización terminal, pero han creado inexplicablemente expectativas

que proveen poco beneficio real para las empresas que implementan la esterilización terminal. El inconveniente principal es que se requiere que las empresas hagan un sometimiento regulatorio para eliminar la prueba de esterilidad farmacopeica como requisito para la liberación del producto, una práctica conocida como liberación paramétrica. Existe presión regulatoria para la manufactura de productos por esterilización terminal en formas que son cada vez más similares al proceso aséptico. Este cambio involucra controles agregados en las instalaciones, requisitos de vestido más estrictos, y monitoreo ambiental sustancial que deteriora más cualquier beneficio financiero que se generara para las empresas que utilizan esterilización terminal. En Europa, y en menor medida en los Estados Unidos, otro **golpe contra la esterilización terminal** ha sido la idea cada vez más comúnmente aplicada de que la esterilización terminal debe requerir letalidades en el rango de $F_0 \geq 15$ min (F_0 se refiere a la letalidad en la esterilización con calor húmedo; por convención F_0 es igual a 1 min de exposición al calor húmedo a 121.1° C).^[17]

Las proteínas, un componente clave estructural y funcional de los microorganismos, se desnaturaliza típicamente en hongos vegetativos, bacterias y virus a temperaturas sólo ligeramente mayores de 56° C. Como era de esperar, estos organismos mueren muy fácilmente a temperaturas en el rango de 65-75° C. Esta diferencia significa los incrementos sustanciales en la seguridad del usuario podrían acumularse a temperaturas que son sustancialmente menores que aquellas a las cuales empieza el aniquilamiento de las esporas y a las cuales el F_0 se empieza a acumular, lo cual está en el rango de 100-105° C. Por lo tanto, la gran mayoría de los organismos médicamente significativos estarían muertos antes de que el proceso de calor posterior llegara a $F_0 = 0.1$ min. La mejora de la seguridad del paciente es que este enfoque podría agregar a los productos moderadamente termoestables es tan obvia que uno se pregunta por qué es tan acérrimamente ignorada. De

hecho, un proceso no necesita llegar a 100° C para agregar seguridad sustancial, cinco minutos o menos a 70° C más o menos sería apropiado.^[17]

Esta propuesta es radical sólo porque la política regulatoria existente no considera el verdadero riesgo médico.^[17]

La liberación paramétrica simplemente significa liberar el producto sin haberlo sometido a una prueba de esterilidad farmacopeica. La cuestión real es qué valor ofrece el desempeño de una prueba de esterilidad en un proceso. Dada la baja sensibilidad y las limitaciones del muestreo estadístico de la prueba de esterilidad, ésta tiene un valor limitado y en realidad debería llamarse prueba para contaminación del producto bruto. Ésta rara vez falla cuando se aplica a productos asépticamente y simplemente no tiene valor cuando se usa para probar productos esterilizados en sus contenedores.^[17]

2.10 Agua estéril para uso inyectable.

Es agua para fabricación de inyectables envasada en recipientes adecuados de plástico Policloruro de vinilo y Etileno vinil acetato (PVC y EVA) o vidrio tipo I o II, en ampolletas, viales o frascos desde 1 mililitro a un volumen máximo de un litro y esterilizada terminalmente por un método validado. Generalmente es usada como diluyente de preparaciones parenterales.^[3]

2.11 Envases.

Las formulaciones farmacéuticas deben estar adecuadamente almacenadas, protegidas y etiquetadas desde el momento de su fabricación hasta su utilización por el paciente.

A lo largo de este período, el recipiente debe mantener la calidad, la seguridad, estabilidad del medicamento y proteger el producto de riesgos físicos, químicos climáticos, y los biológicos.^[18]

Los productos estériles no pueden ser fácilmente reenvasados. Estos productos requieren sistemas eficaces de cierre para minimizar el riesgo de contaminación microbiana del contenido dentro del envase. Además, el propio envase debe soportar procedimientos de esterilización. Por consiguiente, se debe aplicar la selección del envase y su cierre para el embalaje de productos estériles.^[18]

- Recipientes para una sola dosis mantienen el producto que se destina al uso. un ejemplo de tal recipiente es la ampolleta de vidrio.
- Contenedores multidosis mantienen una cantidad del material que va a ser utilizado como dos o más dosis. un ejemplo de este sistema es el vial de dosis múltiple o la botella de plástico comprimido.
- Recipientes bien cerrados para proteger el producto de la contaminación con materiales extraños no deseados y de pérdida del contenido durante el uso.
- Envases herméticamente cerrados son impermeables a los sólidos, líquidos y gases durante el almacenamiento y uso normales. Si el contenedor tiene que ser abierto en más de una ocasión debe permanecer hermético después de usarse.
- Contenedores sellados tales como ampolletas de vidrio están cerradas por fusión del material del recipiente.
- Envases a prueba de manipulaciones son recipientes cerrados provistos de un dispositivo que irreversiblemente indica si el recipiente ha sido abierto.

Una consideración importante cuando se selecciona el empaquetado de cualquier producto es que su principal objetivo es que el paquete debe contribuir a administrar un

fármaco al sitio específico de la actividad efectiva en el paciente.^[18]

La selección de embalaje para un producto farmacéutico depende de los siguientes factores:

- La naturaleza del propio producto: su actividad química, la sensibilidad a la humedad y el oxígeno, la compatibilidad con los materiales de envasado.
- La forma de dosificación.
- Método de administración de la medicación.
- Se requiere tiempo de conservación.
- El uso, tal como para la dispensación o de un producto a la venta sin receta.^[18]

2.11.1 Envases para preparaciones inyectables.

Son envases de vidrio o de plástico; incoloros, o de color ámbar, transparentes para permitir la inspección visual de su contenido. El tipo de vidrio para estas preparaciones no deben modificar la naturaleza física o química de las preparaciones en cualquier forma que altere su potencia, calidad o pureza especificadas en las pruebas respectivas, bajo las condiciones habituales de manejo, transporte, almacenamiento, venta y uso.^[3]

Se utilizan ampollitas, frasco vial y frasco en función al volumen, del estado físico y de su modo de empleo. Las primeras se cierran por fusión y son para dosis y empleo único.

Los frascos tipo vial se cierran herméticamente, usando tapones adecuados, generalmente engargolados, que evitan la pérdida del producto, aseguran la estabilidad e impiden la penetración de agentes de contaminación, a la vez que permiten la extracción de las soluciones o suspensiones preparadas contenidas en el envase, por medio de agujas que penetran a través de ellos.^[3]

Los tapones deben tener resistencia y elasticidad adaptables a la penetración de la aguja, sin pérdida alguna de fragmentos y su retracción debe ser adecuada para obturar el orificio que produjo la aguja, en cuanto ésta se retira, especialmente en los sistemas de dosis múltiple, donde se permite la extracción del contenido sin remover o destruir el tapón. ^[3]

2.12 Tapones de elastómeros para productos inyectables.

Existen en el mercado diversas formulaciones para tapones, aunque básicamente están constituidos de elastómeros de origen natural o sintético, con agentes vulcanizantes, aceleradores, agentes de refuerzo, agentes de relleno, plastificantes y pigmentos. ^[3]

Los tapones para envases farmacéuticos deben estar diseñados con el fin de proteger el contenido contra humedad y otros agentes externos, además de seleccionarse y probarse antes de su uso para comprobar que el elastómero elegido no reacciona con el preparado farmacéutico y no altera sus propiedades de calidad, pureza, seguridad y estabilidad. ^[3]

Para un uso adecuado de los tapones es muy importante el tratamiento que se les da durante el lavado y el secado. ^[3]

2.13 Cloruro de sodio.

El Cloruro de sodio se produce en forma de cristales incoloros, cúbicos o como polvo de cristales, tiene un sabor salino y es fácilmente soluble en agua, ligeramente más soluble en agua en ebullición, y ligeramente soluble en alcohol. ^[19]

La red cristalina es una estructura cúbica centrada por sus caras. El Cloruro de sodio sólido no contiene agua de cristalización, aunque, por debajo de 0° C, la sal puede cristalizar en forma de un dihidrato. ^[20]

La solución inyectable de cloruro de sodio o la solución Ringer se puede usar total o parcialmente, en lugar del agua inyectable. Se puede agregar cloruro de sodio a las soluciones, en suficiente cantidad, para hacerlas isotónicas. ^[3]

El sodio es principalmente un catión extracelular sin ingesta diaria recomendada (IDR) establecida. Su inclusión en la nutrición parenteral total (NPT) se fundamenta en las necesidades clínicas. ^[12]

Es posible que a los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal, insuficiencia cardíaca congestiva, o sobrecarga iatrogénica de líquidos, se les imponga una restricción severa de sodio. Por otra parte, los pacientes con pérdida significativa de líquidos por vía nasogástrica, pérdidas altas por ileostomía o fístula pancreática, o por intestino delgado, a menudo requieren cantidades sustanciales de sodio al día. ^[21]

El cloruro de sodio es la sal más importante para conservar o restituir el líquido extracelular. Existe en diversas concentraciones. La solución isotónica de cloruro de sodio 0.9 % puede administrarse por distintas vías. Por vía oral en solución o tabletas. Las soluciones hipertónicas 3 a 5 % deben administrarse por vía intravenosa. El cloruro de sodio puede incorporarse también en las soluciones de glucosa y fructosa. ^[22] En inyectable se expende en diversos volúmenes; el pH varía de 4.5 a 7.0. y contiene 154 mEq/L por cada ion de sodio y de cloro. ^[20]

La solución de cloruro de sodio 0.9 % se emplea en irrigaciones estériles y limpieza de la piel y heridas, además en reequilibrio iónico por aporte de cloruro y sodio, en deshidratación extracelular, prevención y tratamiento de shock hipovolémico.

De 10 % - 20 % se requiere para corrección de las pérdidas electrolíticas cuando se requiere un aporte de agua limitado en infusión intravenosa lenta.

Numerosas preparaciones inyectables necesitan de ciertas sustancias para estabilizar el pH, aumentar la solubilidad, prolongar el tiempo de conservación del principio activo. Los compuestos utilizados deben ser inocuos en las cantidades administradas, no deben interferir en la eficacia terapéutica, ni causar toxicidad o irritación local a las concentraciones usadas, ni entorpecer las pruebas y ensayos como son: esterilidad, pirógenos, variación del volumen, partículas extrañas y uniformidad de dosis.^[3]

2.13.1 Control de calidad del Cloruro de sodio.

El control del producto terminado incluye todas las pruebas necesarias para asegurar la potencia, pureza e identidad del producto. Los productos parenterales requieren pruebas adicionales como son esterilidad, pirógenos, claridad y detección de partículas además de pruebas de sellado y fugas.^[2]

- **Aspecto.**

Es una solución transparente, incolora y libre de partículas visibles.^[3]

- **Variación de volumen.**

Esta determinación establece que los envases de productos parenterales contienen un volumen tal, que al extraerse la totalidad del líquido del frasco se tenga cuando menos el volumen declarado en el marbete, a no ser que se especifique de otra manera en la monografía individual.

Seleccionar un mínimo de 10 envases para realizar esta determinación. ^[3]

- **Partículas.**

Se consideran partículas a las sustancias extrañas móviles, que no sean burbujas de aire, originadas en forma aleatoria, que no pueden ser cuantificadas por análisis químico por la pequeña cantidad de material que representan y por su composición heterogénea. ^[3]

Las soluciones inyectables, incluyendo a las soluciones reconstituidas a partir de sólidos estériles y destinadas para uso parenteral, no deben contener partículas extrañas que puedan detectarse por simple inspección visual. ^[3]

Las pruebas que aquí se describen son pruebas físicas que se llevan a cabo para contar las partículas extrañas subdivisibles dentro de intervalos específicos de tamaño. ^[3]

- **Ensayo de identidad.**

Este método se basa en la identificación de iones (cloruros y sodio), grupos funcionales o radicales de compuestos, contenidos en un medicamento dado, por reacciones cualitativas bajo condiciones establecidas, produciendo una reacción química de precipitación, de coloración o un olor característico. ^[3]

- **pH.**

Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, usando un electrodo con membrana de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el de cloruro de plata-plata. El aparato detecta el potencial en milivolts y en unidades de pH a través del par de electrodos.^[3]

- **Hierro.**

Esta prueba está diseñada para demostrar el contenido de hierro tanto en su forma férrica como ferrosa y las cantidades encontradas no exceden el límite para hierro especificado en la monografía individual. Se basa en la reacción química colorida que ocurre, entre el hierro contenido en la sustancia que se analiza y una solución de tiocianato de amonio, bajo condiciones establecidas. La determinación se realiza por comparación visual de la preparación de la muestra con una solución control preparada a partir de una solución de referencia de hierro.^[3]

- **Metales pesados.**

Esta prueba se utiliza para determinar que el contenido de impurezas metálicas que son coloreadas por ion sulfuro, bajo las condiciones específicas. La determinación se realiza por comparación visual de la muestra con un control preparado a partir de solución estándar de plomo.^[3]

- **Esterilidad.**

La prueba tiene como finalidad investigar la presencia de microorganismos viables en sustancias, preparaciones o dispositivos médicos que requieren ser estériles, usando medios de cultivo adecuados (Cuadro 3).

La prueba se lleva a cabo en condiciones asépticas usando campanas o módulos de flujo laminar localizados en áreas asépticas, o bien, un aislador (Cuadro 4).^[3]

Cuadro 3 Microorganismos de prueba para promoción de crecimiento y validación de prueba.^[3]

Medios de cultivo	Microorganismo de prueba	Condiciones	Temperatura de incubación	Tiempo máximo de incubación
Medio líquido de tioglicolato	<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	Aerobiosis	30° C – 35° C	3 días
	<u><i>Pseudomonas aeruginosa</i></u> ²	Aerobiosis	30° C – 35° C	3 días
	<u><i>Clostridium sporogenes</i></u> ³	Aerobiosis	30° C – 35° C	3 días
Medio líquido de tioglicolato alterno	<u><i>Clostridium sporogenes</i></u> ³	Aerobiosis	30° C – 35° C	3 días
Caldo soya tripticaseína	<u><i>Bacillus subtilis</i></u>	Aerobiosis	30° C – 35° C	3 días
	<u><i>Candida albicans</i></u>	Aerobiosis	20° C – 25° C	5 días
	<u><i>Aspergillus niger</i></u>	Aerobiosis	20° C – 25° C	5 días

Cuadro 4 Cantidad mínima del producto para cada medio de cultivo.^[3]

	Cantidad del producto por envase	Cantidad mínima por envase para cada medio de cultivo a menos que se autorice y justifique otra indicación
Líquidos	Menos de 1 mL	Contenido total
	De 1 mL a 40 mL	La mitad del contenido, cuando sea menor de 1 mL
	De 41 mL a menos de 100 mL	20 mL
Cantidad mínima de artículos para la prueba en relación con el tamaño del lote.		
	Número de artículos del lote (envases o contenedores)	Número mínimo de muestras para cada medio de cultivo (a menos que se autorice y justifique otra indicación)
Parenterales	No más de 100	10 % ó 4 envases lo que sea mayor
	101 a 500	10 envases
	Más de 500	2 % o 20 envases, lo que sea menor
	Soluciones de gran volumen	2 % o 10 envases, lo que sea menor.

- **Endotoxinas bacterianas.**

Las endotoxinas de bacterias Gram negativas, son la causa más común de reacciones tóxicas asociadas a la contaminación de productos farmacéuticos y artículos médicos. Las endotoxinas son lipopolisacáridos cuya actividad es mayor que la de otras sustancias pirogénicas de estructura diferente.

La prueba para determinar o cuantificar endotoxinas utiliza el lisado de amebocitos de *Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*.^[3]

- **Pirógenos.**

La prueba consiste en el registro del aumento de temperatura en conejos como respuesta a la presencia de agentes pirogénicos, principalmente endotoxinas bacterianas después de la inoculación por vía endovenosa de una solución estéril. ^[3]

- **Valoración.**

Pasar un volumen de la muestra equivalente a 90 mg de cloruro de sodio en un recipiente de porcelana o vidrio, con fondo blanco. Agregar 140 mL de agua, 1 mL de SR de diclorofluoresceína y titular con SV de nitrato de plata 0.1 N, hasta que el cloruro de plata flocule y la mezcla adquiera un ligero color rosa. El punto final de la titulación también puede determinarse potenciométricamente, empleando electrodos de plata/calomel con puente salino de nitrato de potasio. Cada mililitro de SV de nitrato de plata 0.1 N equivale a 5,844 mg de NaCl. ^[3]

- **Etiquetado de formas farmacéuticas estériles.**

El etiquetado debe ser claro y legible que identifique el fármaco, concentración, manipulación o condiciones de almacenamiento y algunas precauciones especiales. ^[2]

- Denominación genérica.
- Forma farmacéutica
- Concentración del fármaco
- Fórmula
- En el caso de frasco ampula de dosis múltiple la fórmula se deberá expresar: "Cada ml contiene_____".
- Vía de administración.

-
- En las soluciones para administrar por vía parenteral se deberá expresar, en su caso: "Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante"; "No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos"; "No se administre si el cierre ha sido violado" u otras que apliquen
 - Datos de conservación y almacenaje.
 - "Consérvese a ____". Indicar intervalo de temperatura y sus equivalencias ambientales de conservación de acuerdo con lo establecido por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
 - Número de lote. En todas las unidades de una producción se deberá expresar el lote como sigue: "Lote____".
 - Fecha de Caducidad
 - Datos del Fabricante. ^[23]

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, tiene una Planta Farmacéutica a nivel piloto, la cual cuenta con un área aséptica que está provista de equipo, servicios e instrumentos necesarios para que los alumnos de los módulos de Tecnología Farmacéutica II, III y Mezclas parenterales, diseñen, fabriquen y realicen controles a las formas farmacéuticas estériles y a preparen mezclas parenterales en un escenario real, aplicando las Buenas Prácticas de Fabricación y Laboratorio.

Los alumnos de la carrera de QFB en el módulo de TFII, en el programa práctico, sólo contemplan 3 formas farmacéuticas no estériles y los alumnos sólo abordan los contenidos de las formas farmacéuticas estériles en forma teórica, sin embargo el conocimiento práctico de fabricar y controlar los productos en un área aséptica es deseable que los alumnos lo tengan y lo manejen. Por tal motivo se plantea la fabricación de una solución salina al 0.9% como práctica modelo donde se utilicen todos los recursos con los que cuenta el área aséptica, para que los alumnos de TFII, incursionen en la fabricación de productos estériles, promoviendo el conocimiento en esta área, para cumplir las demandas que el mercado laboral tanto Industrial como Hospitalaria actualmente requieren.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General.

Fabricar una solución intravenosa de Cloruro de Sodio NaCl 0.9 % en condiciones de asepsia, aplicando las Buenas Prácticas de Fabricación y laboratorio en un área aséptica de nivel docencia.

4.2. Objetivos Particulares.

- Aplicar los procedimientos normalizados de operación
 - Limpieza de áreas asépticas.
 - Preparación y esterilización del uniforme de áreas asépticas.
 - Vestido del uniforme de áreas asépticas.
 - Uso y armado del equipo de filtración por membrana.

- Ejercer las Normas de buenas prácticas de fabricación en la elaboración y control de una solución de cloruro de sodio 0.9 %.

5. HIPÓTESIS

La fabricación de una solución de cloruro de sodio al 0.9 %, será una práctica modelo en la que los alumnos de TF II emplearán sus habilidades y destrezas, mismas características que forman parte del perfil de egreso del QFB, así como su conocimiento de formas farmacéuticas estériles. Dando como resultado Químicos Farmacéuticos Biólogos mejor preparados y capacitados para incursionar en un mercado laboral más amplio del estipulado dentro de la Industria Farmacéutica.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Materiales.

- Cajas Petri de vidrio 90 mm.
- Portacajas.
- Tubos de ensayo con tapa de bakelita.
- Gradilla.
- Pipetas graduadas de 10 mL.
- Pipetas graduadas de 2 mL.
- Portapipetas.
- Jeringas de 10 mL.
- Agujas para aplicación de Hierro.
- Matraz aforado de 250 mL.
- Matraz aforado de 50 mL.
- Vaso de precipitados 600 mL.
- Vaso de precipitados 250 mL.
- Vaso de precipitados 100 mL.
- Vaso de precipitados 30 mL.
- Matraz Erlenmeyer 500 mL.
- Matraz Erlenmeyer 1 L.
- Matraz Erlenmeyer 4 L.
- Probeta de vidrio de 1 L.
- Probeta de vidrio de 10 mL.
- Probeta de plástico de 2 L.
- Mechero Fisher.

-
- Bolsas de plástico grandes para esterilizar.
 - Bolsas de papel chicas para esterilizar.
 - Bolsas de papel grandes para esterilizar.
 - Uniforme para área aséptica (Overol, Escafandra, Botas, Cubrebocas, Cofia, Guantes y lentes de seguridad).
 - Mangueras de silicón.
 - Llaves Allen 5/64" y 5/16".
 - Tapón de plástico.
 - Manómetro Bourdon Bronce (0-11 kg/cm²).
 - Desarmador plano y de cruz.
 - Cinta Teflón.
 - Abrazaderas.
 - Soporte Universal.
 - Pinzas doble presión.
 - Parrilla de agitación.
 - Bureta de 25 mL.
 - Frascos de vidrio tipo vial de 15 mL.
 - Tapones de Neopreno.
 - Casquillos 20 mm.
 - Tubos Nessler.
 - Gradilla para Tubos Nessler.
 - Termómetro de inmersión parcial (-10° C a 350° C).

6.2. Reactivos.

- AST Marca Dbico. Lote 9769032. Reg No. 0109R84 SSA
- ADS Marca BD Bioxon. Lote 11511144. Reg No. 0082R8355A.
- Caldo Soya Tripticaseína Marca Dbico. Lote 9240011. Reg. No. 0174R84 SSA
- Membranas Millipore, Glass fibre prefilters. Lote No. R9CN79362.
- Cloruro de Sodio (GF).
- Agua estéril para uso inyectable.
- Tween 60 (GF).
- Solución Buffer pH 4 y pH 7 RA.
- Nitrato de Plata 1 N.
- Diclorofluoresceína SI.
- Etanol 70 %
- Hidróxido de Amonio 6 N SR.
- Acetato de uranilo RA.
- Acetato de amonio RA.
- Acetato de Magnesio RA.
- Acetato de Zinc RA.
- Ácido Clorhídrico 6 N SR.
- Ácido Acético glacial RA.
- Ácido Nítrico RA.
- Ácido Sulfúrico 2 N SR.
- Sulfato férrico de amonio RA.
- Tiocianato de amonio RA.
- Persulfato de amonio RA.
- Nitrato de Plomo RA.

-
- Tioacetamida-glicerina básica RA.
 - Cloruro de sodio RA.
 - Bacté 24 mL/1 L.
 - Germibac 1 mL/100 mL.
 - Hipoclorito de sodio 1 %

6.3. Equipo.

- Autoclave Cilíndrica Evar. INV UNAM. 02241903
- Autoclave Cilíndrica INV UNAM. 1468724
- Estufa Felisa INV. 149103
- Balanza Analítica Ohaus, Modelo PA214. INV UNAM. 02339954.
- Balanza Granataria Ohaus, Modelo Scout Pro. INV UNAM. 1005011.
- Microscopio Ross Bach. No de serie 771106. INV UNAM. 206312.
- Microscopio Digital New Generation.
- Aspiradora Koblenz Modelo WD351K2R.
- Tanque de filtración Millipore, Waukesha, W.I. U.S.A INV UNAM. 022714.
- Filter Holder Millipore 90mm. YY3009000. INV UNAM. 17020567
- Incubadora Felisa. INV UNAM. 2131766.
- Destilador Millipore INV UNAM. 02256357.
- Engargoladora Poli. Modelo 71A-4. INV UNAM. 536028.

6.4. Microorganismo.

- Aspergillus Niger ATCC 20107.

6.5. Procedimiento para la fabricación de solución de Cloruro sodio 0.9 %.

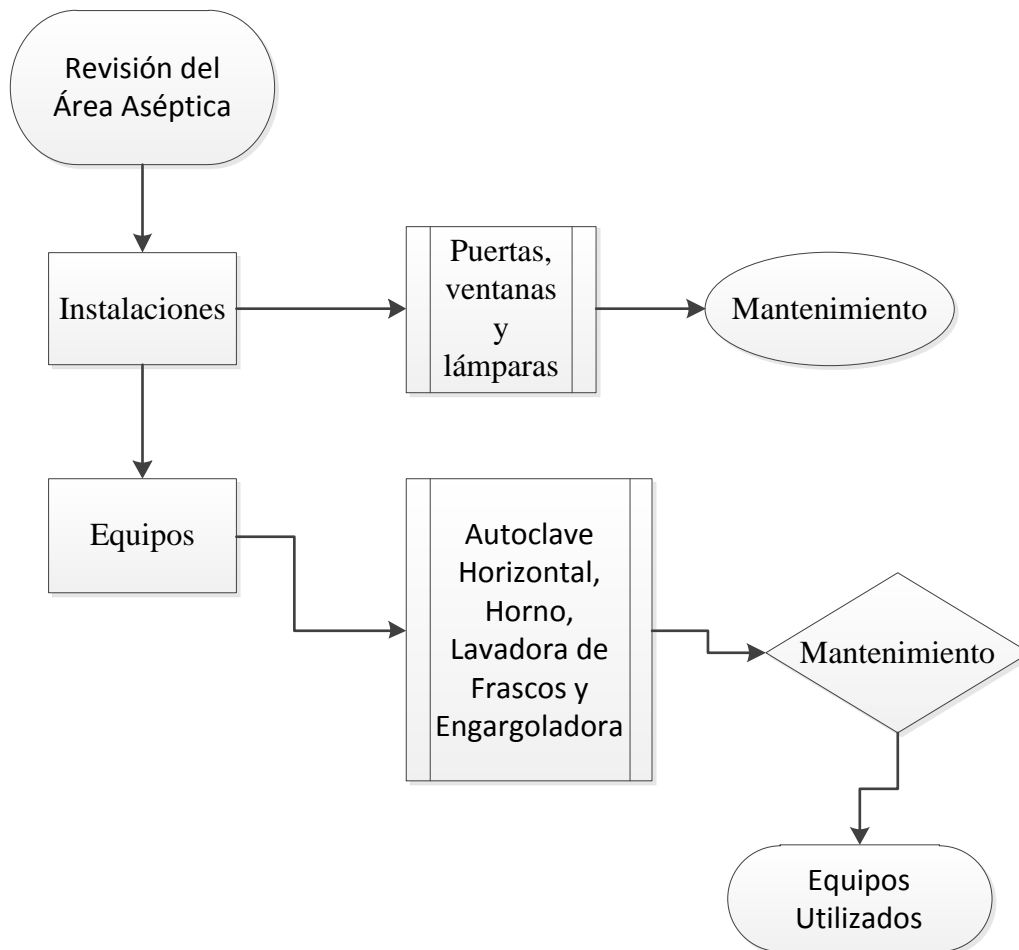


Figura 1 Representa el inicio del proyecto con la Revisión del Área Aséptica.

Revisión del Área Aséptica.

El proyecto inició con la supervisión del Área aséptica en la cual se revisaron las puertas, ventanas, acrílicos y lámparas así como los equipos que se encuentran dentro del área aséptica: el Autoclave horizontal, el Horno, la Lavadora de frascos y la Engargoladora.

Los equipos que no se encontraban en buen estado se les dio mantenimiento y una vez optimizados estos se emplearon en el proyecto. La Engargoladora fue la única que se logró ocupar.

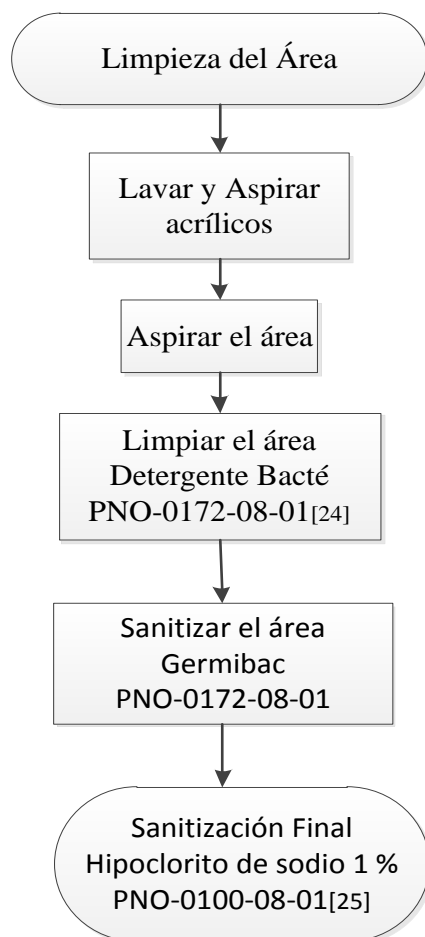


Figura 2 Representa la metodología seguida para la Limpieza y Sanitización del Área Aséptica.

Limpieza del Área aséptica.

Los Acrílicos de las lámparas del área aséptica se lavaron y toda el Área se aspiró.

Los equipos o accesorios utilizados dentro del área se limpiaron con un paño limpio humedecido con agua potable antes de la limpieza general.

El Área Aséptica se limpió con una solución de Bacté como detergente, preparada 24 mL/1 L de agua y el Mop siguiendo el “Procedimiento Normalizado de Operación Limpieza de Áreas Asépticas” (PNO-0172-08-01) ^[24].

La sanitización del Área se realizó con una solución de Germibac como sanitizante preparado 1 mL/100 mL Agua destilada y el Mop siguiendo el “Procedimiento Normalizado de Operación Limpieza de Áreas Asépticas” (PNO-0172-08-01)^[24].

La limpieza del área se realizó en forma progresiva y ordenada, yendo de las superficies más limpias a las menos limpias.

La limpieza general y sanitización de techos, paredes, mesa de trabajo, ventanas y puertas se realizó abarcando tramos de aproximadamente un metro cuadrado (1 m²) hasta cubrir toda la superficie.

- Techo se limpió con movimientos en forma de zig-zag
- Pared se limpió con movimientos en forma de zig-zag empezando desde arriba hasta llegar al piso.
- Campana de Flujo Laminar y Mesa de Trabajo se limpió con movimientos en forma de zig-zag a lo ancho de ésta hasta cubrir toda la superficie empezando desde la parte superior en fondo del cuarto.
- Puertas y Ventanas se limpió con movimientos en forma de zig-zag empezando desde arriba.
- Piso se limpió con movimientos en forma de zig-zag empezando desde el fondo del cuarto hasta llegar por último a la puerta.

La sanitización final se realizó con Hipoclorito de sodio 1 % en forma de aspersion dejando actuar éste por 24 horas previo a la sesión de trabajo.

Toda la limpieza y sanitización se realizó con agua destilada.

La limpieza general se llevó a cabo con el uniforme de áreas de producción de formas farmacéuticas no estériles (Bata, zapatos blancos, cofia, lentes de seguridad y

cubreboca) en tanto que la sanitización final con el uniforme de áreas asépticas previamente esterilizado.

Una vez realizada la sanitización final se selló los cuatro marcos de la puerta de acceso al área de vestido (Cuarto 1) con masquin tape y se colocó un aviso para prohibir el Acceso.

Preparación del material.

Por medio de calor seco se esterilizaron 84 cajas Petri a 180° C por 3 horas, de las cuales 44 cajas se utilizaron para el vaciado en placa de las muestras del monitoreo ambiental muestreado superficialmente y 40 cajas Petri para el muestreo ambiental.

Se emplacaron 20 cajas petri con medio de cultivo Agar Soya Trypticaseína para el cultivo de bacterias y 20 cajas petri con medio de cultivo Agar Dextrosa Sabouraud para el cultivo de hongos.

En el caso del muestreo superficial se preparó 500 mL de Agar Soya Trypticaseína para realizar el vaciado en placa con las muestras de la solución salina y 500 mL de Agar Dextrosa Sabouraud.

Para el monitoreo ambiental (muestreo superficial) se prepararon 21 tubos de ensaye con tapa de bakelita adicionándoles 9 mL de solución salina 0.9 % y 1 mL de Tween 60 al 10 %, mismos que se esterilizaron con calor húmedo (autoclave) a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos y 21 pipetas graduadas de 1 mL éstas últimas, esterilizadas por calor seco a 180° C durante 3 horas.

Se adaptaron 21 hisopos con base de madera y algodón, esterilizados por calor húmedo (autoclave) a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos.

Los 21 marcos de acero inoxidable se esterilizaron con calor húmedo (autoclave) a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos.

El Tanque Millipore se desinfectó con la solución de Timsen 4 g/1 L de agua al inicio del proyecto y entre cada sesión se lavó con Extran enjuagándose con agua para uso inyectable para así poder llenarlo con la solución de Cloruro de sodio 0.9 %.

El Portafiltro Millipore se armó según el “Procedimiento Normalizado de Operación para el Uso y Armado del Equipo de Filtración por Membrana” (PNO-0117-08-09) ^[25], se le colocó la membrana de 90 mm con un prefiltro y fue esterilizado por calor húmedo (autoclave) a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos.

La manguera que conectó el área aséptica con el cuarto de servicios así como las mangueras del portafiltros, se esterilizaron en un paquete que contenía un tapón de plástico horadado No. 5 y 2 abrazaderas, por calor húmedo (autoclave) a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos.

La conexión del Portafiltro dentro del área aséptica requirió una llave allen 5/64” y un desarmador plano, esterilizados por calor húmedo (autoclave) a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos.

El uniforme empleado para el ingreso al área aséptica consiste en overol, escafandra, botas, cubreboca, cofia y 2 pares de guantes, el cual fue esterilizado además de lentes de seguridad sanitizados con etanol 70 %. El uniforme fue preparado y esterilizado según el “Procedimiento Normalizado de Operación Para la Preparación y Esterilización del Uniforme de Áreas Asépticas” (PNO-0100-08-01) ^[26].

Para cada sesión de trabajo se emplearon 55 frascos vial los cuales fueron lavados manualmente y esterilizados por calor seco a 180° C por 3 horas. Además de 55 tapones de Neopreno lavados manualmente y esterilizados por calor húmedo a 120° C 15 Lb de presión por 20 minutos.

Para recibir la solución salina filtrada dentro del área aséptica se requirió un matraz erlenmeyer de 4 L, y para el acondicionamiento un vaso de precipitados de 600 mL y una Probeta de 10 mL. El material anterior fue esterilizado por calor húmedo.

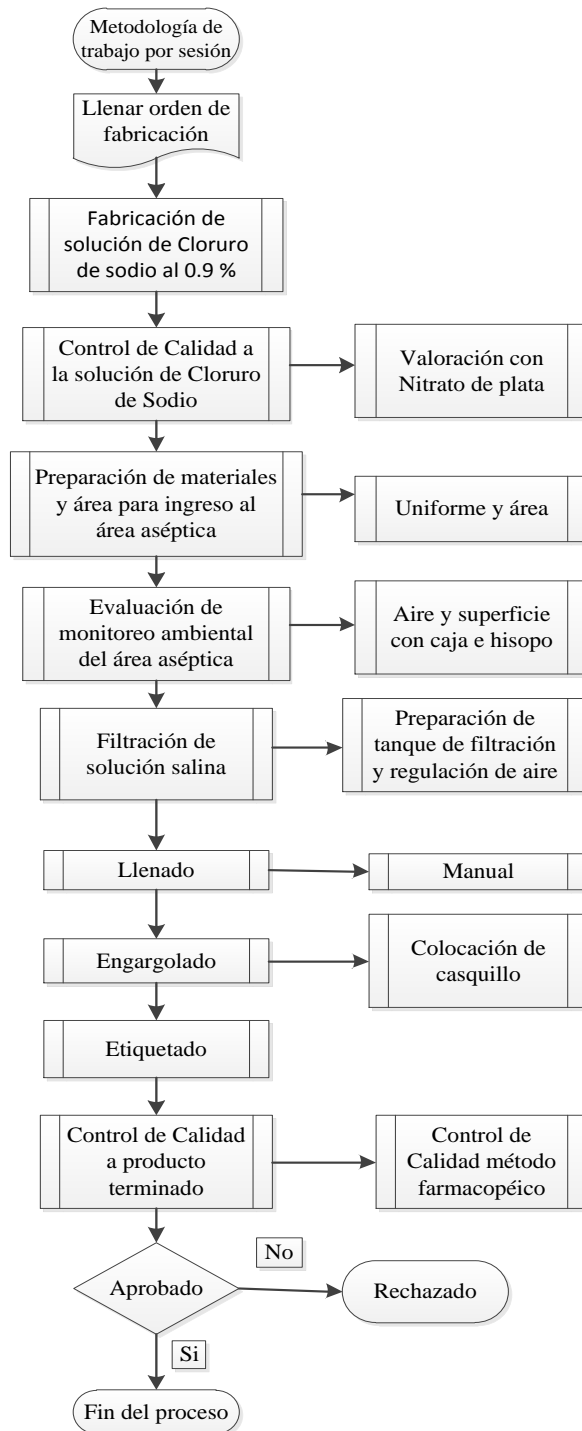


Figura 3 Representa la metodología seguida para cada Sesión de Trabajo.

Sesión de Trabajo.

La sesión de trabajo inició encendiendo la Unidad manejadora de aire (UMA) por lo menos media hora antes de ingresar al área.

El aire comprimido se purgó durante 1 hora previo a la sesión de trabajo.

La Fabricación consistió en 4 litros de solución de Cloruro de sodio al 0.9 % (Orden de Fabricación) en el área de soluciones de la planta piloto. Una vez fabricada, ésta fue valorada (valoración inicial) con Nitrato de Plata 0.1025 N y Diclorofluoresceína este último como indicador.

El resto de la solución se colocó en el tanque para filtración, el cual se conectó por medio de mangueras a la llave del aire comprimido (Cuarto de Servicios) misma llave a la que se le adaptó un manómetro.

El ingreso al área aséptica implicó introducir un uniforme y las cajas para el monitoreo ambiental.

Dentro del Área de Vestido #1 el cambio de uniforme de planta por el de áreas asépticas se realizó conforme al Procedimiento Normalizado de Operación para el vestido del Uniforme de Área Aséptica (PNO-0099-08-01)^[27].

Una vez dentro del Área se colocó una caja petri con medio de cultivo Agar Soya Tripticaseína y otra caja con Agar Dextrosa Sabouraud (previamente identificadas) en cada uno de los puntos numerados en el croquis (Figura 4) del área aséptica dejándolas por media hora en el ambiente. Durante ese tiempo el personal esperó en el Área de Vestido #1.

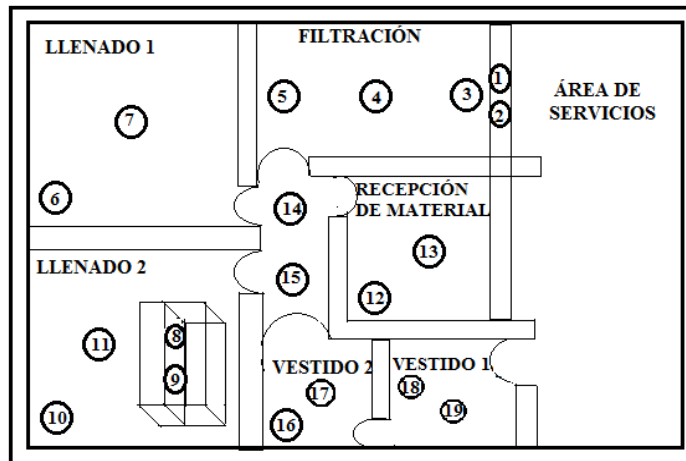


Figura 4 Zonas muestreadas del área aséptica en el monitoreo ambiental.

Transcurrido el tiempo las cajas se taparon y se pasaron a través del Túnel de luz UV que se encuentra en el Área de Filtración al Cuarto de Servicios. Retiradas éstas se introdujeron los tubos con solución salina, los hisopos y los marcos de acero inoxidable.

El Muestreo Superficial consistió en tomar muestras con los hisopos humedecidos con la solución salina de los tubos y con ayuda de los marcos de acero se muestreó en forma de zig-zag toda la superficie delimitada dentro del marco de acero (10 cm²).

Las muestras se tomaron del Techo, Pared y Piso de cada una de las áreas en las que se divide toda el Área Aséptica.

Terminado el muestreo se pasaron los tubos que ya contenían los hisopos dentro y los marcos a través del Túnel. Una vez retirados, se introdujo el portafiltro, el paquete con las mangueras de silicón, tapón y abrazaderas, la Llave allen con desarmador, los tapones de neopreno, los frascos vial, el vaso de precipitados, la probeta y el matraz erlenmeyer de 4 L.

Antes de realizar la filtración se encendió la Campana de Flujo Laminar durante 30 minutos previos al acondicionamiento.

Una vez el material dentro del Área de Filtración se apretaron los tornillos de la junta tórica del portafiltro.

Las mangueras de silicón se conectaron con las abrazaderas, una manguera se pasó por el orificio que se encuentra debajo del túnel mismo al que se le colocó el tapón de plástico, conectando la manguera con el tanque que se encontró en el Área de Servicios, éste último conectado al aire comprimido. La otra manguera se conectó con la salida del portafiltro, la cual transportó la solución de Cloruro de sodio 0.9 % (previamente valorada) hasta el matraz erlenmeyer de 4 L que se encontraba ya dentro del área de filtración.

Una vez conectado todo el equipo, el personal dentro del Área de Filtración dio la señal al personal del Área de Servicios para abrir la llave del Aire comprimido.

Para la filtración de la solución salina se requirió una presión de 0.3-0.5 Kg/cm² en el tanque de filtración el cual se conectó al Área de Filtración con una manguera de silicón.

Filtrada la solución de la misma manera se dio la señal para cerrar la llave del Aire comprimido.

Una vez filtrada la solución salina se transportó al Área de llenado 2, junto con los tapones, frascos, vaso de precipitados y probeta.

Acondicionamiento

Los frascos tipo vial se acondicionaron con 10 mL de solución salina de forma manual en la campana de flujo laminar que se encuentra en el Área de llenado 2, colocándoles tapones de neopreno.

Los frascos con la solución de Cloruro de sodio 0.9 % se engargolaron para posteriormente someterlos a una esterilización terminal por calor húmedo.

Enseguida se etiquetaron conforme a la Figura 6.

Controles de Calidad.

Aspecto se revisaron todos los lotes con 50 unidades cada uno, en el detector de partículas con fondo negro.

Variación de volumen se muestrearon 10 frascos, donde se extrajo el volumen con una jeringa de 10 mL, provista de una aguja de 5 cm (para aplicación de hierro).

Ensayo de identidad para Cloruros se realizó con SR de nitrato de plata, insoluble en ácido nítrico, soluble en ligero exceso de solución de hidróxido de amonio 6 N. Para sodio se empleó el reactivo de Kolthoff, una gota de la solución salina se depositó sobre dos gotas del reactivo en un portaobjetos. Se frotó suavemente con una varilla y se observó al microscopio.

pH se ajustó el aparato lavando los electrodos y recipientes varias veces con agua destilada. Se ajustó la temperatura con el control, a la que tiene la solución de prueba. Posteriormente, se llenó un vaso de precipitados con la solución salina y se efectuó la determinación de pH.

Límite de Hierro se preparó la solución referencia de hierro concentrada, la solución de tiocianato de amonio, la solución referencia de hierro diluida y la muestra. A cada uno de los tubos de muestra y de referencia se le agregó 50 mg de cristales de persulfato de amonio, 3 mL de solución de tiocianato de amonio y se mezcló.

Metales Pesados requirió la Preparación de la Solución patrón, Preparación de la muestra, la Solución control y Reactivos especiales como Solución de acetato de amonio pH 3.5, Solución de referencia de nitrato de plomo, Solución estándar de plomo para todas las soluciones se ajustó el pH entre 3.0 y 4.0 con solución de ácido acético 1 N o solución de hidróxido de amonio 6 N. A cada uno de los tres tubos Nessler que contenían la Preparación de referencia, Preparación de la muestra y la Preparación de control, se les agregó 2 mL de la solución de acetato de amonio pH 3.5; se adicionó 1.2 mL de SR de tioacetamida-glicerina básica, y diluyó a 50 mL con agua y se mezcló, se dejó reposar durante 2 min y se hizo la comparación observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

Esterilidad requirió prueba de promoción de crecimiento del medio de cultivo Caldo Soya Trypticaseína inoculado en condiciones de aerobiosis con la cepa *Aspergillus Niger*

ATCC 20107 durante 5 días, mientras que se muestrearon 5 frascos de los cuales se tomó 1mL respectivamente inoculados en tubos que contenían 14 mL de Caldo Soya Tripticaseína. Todos los tubos se incubaron a 20° C-25° C por 17 días.

Valoración se realizó pasando un volumen de la solución salina equivalente a 90mg de cloruro de sodio a un matraz erlenmeyer. Se Agregó 140 mL de agua, 1 mL de SR de diclorofluoresceína y se tituló con SV de nitrato de plata 0.1 N, hasta que el cloruro de plata floculó y la mezcla adquirió un ligero color rosa.

La primer sesión de trabajo se empleó como una prueba en blanco la cual se realizó con agua destilada en lugar de la Solución de Cloruro de Sodio.

Las primeras 3 sesiones de trabajo se realizaron con la UMA apagada en tanto que las 3 últimas sesiones se realizaron con la UMA encendida.

7. RESULTADOS

A continuación se muestran los cuadros en los cuales se encuentran los resultados del proyecto es decir el monitoreo ambiental y los controles de calidad.

Los cuadros del 5 al 25 del monitoreo ambiental se encuentran estructurados con el número de sesión en el título de cada columna es decir la 1er columna es de la sesión en blanco realizada con agua destilada. De la sesión en Blanco a la 2ª sesión se sanitizó con etanol al 70 % además de que estas sesiones se realizaron con la UMA apagada por ello están dentro del área “SIN AIRE” en tanto que de la 3ª sesión a la 5ª se sanitizó con hipoclorito de sodio 1 % y con la UMA encendida marcadas “CON AIRE”.

En la primer columna están marcadas las áreas en las que se encuentra dividida el área aséptica es decir, Área de filtración con túnel, Área de llenado 1, Área de llenado 2 con Campana de flujo laminar, Recepción de material, Pasillo, Cuarto de vestido 2 y Cuarto de vestido 1.

Además del muestreo ambiental se realizó el muestreo superficial es por eso que algunas tablas en la segunda columna están marcadas como Techo, Pared y Piso, es decir el lugar donde se muestreó.

El muestreo superficial para bacterias en el Área de llenado 2 solo hubo crecimiento de 1 UFC en la sesión en blanco y en la 2ª sesión además de 8 UFC en la 1ª sesión todas ellas en el piso, en el resto de las sesiones no hubo crecimiento.

El resultado del muestreo superficial para hongos en el Área de Recepción de material se encontró 1 UFC en la prueba en blanco, en la 4ª y 5ª sesión en el techo en tanto que hubo >30 UFC en la 2 sesión y 1 UFC en la 4ª sesión en el piso.


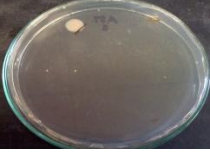

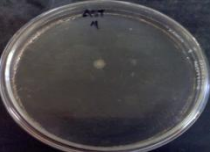

En el caso del muestreo superficial para bacterias del Área del pasillo única y exclusivamente hubo 1 UFC en el techo en la 4ª sesión y 2 UFC en la pared en la 5ª sesión. Para el muestreo superficial de hongos hubo 7 UFC en el piso de la prueba en blanco.

En la 1ª sesión del muestreo superficial para bacterias en el Área de vestido 2 hubo crecimiento de 1 UFC en el techo, en la pared y piso para la prueba en blanco y en la 3ª sesión, además de 3 UFC en el piso de la 4ª sesión.

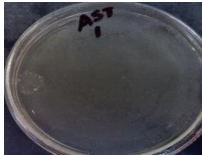
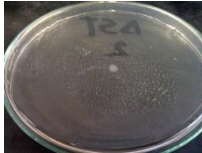
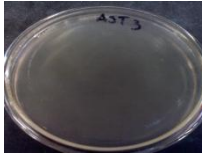
En la prueba en blanco tanto en techo como en piso se encontró 1 UFC en el muestreo superficial para hongos en el Área de vestido 2, de igual forma sucedió en la 4ª sesión.

En la 1ª sesión hubo 2 UFC en el piso en el muestreo superficial para hongos en el Área de vestido 1 y 1 UFC en el piso de la 2ª sesión.



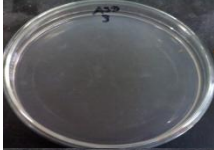


Cuadro 5 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de filtración.

		MONITOREO AMBIENTAL			Bacterias (muestreo ambiental)			
		SIN AIRE			CON AIRE		IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Túnel	1	1 UFC 3 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	5 UFC 3 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	Incontable 5 cm de diámetro, borde irregular, lisa, brillante, color beige.	1 UFC 3 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	
	2	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	4 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	
	3	< 30 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, mate, cóncava, color beige.	8 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
Área de Filtración	4	> 30 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	3 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	4 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	
	5	> 30 UFC 7 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	4 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, rugosa, mate, color beige.	0 UFC	Incontable UFC en forma de rosario, rugosas, color blanca.	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	

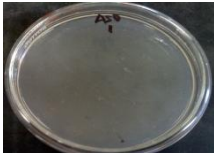
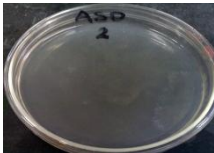
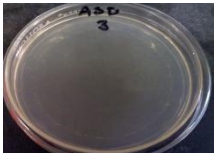
Cuadro 6 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de filtración.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo superficial)				
		BLANCO	SIN AIRE	CON AIRE			IMAGEN	
			1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de Filtración	Techo	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	
	Pared	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	1 UFC 1 mm de diámetro, borde entero, rugosa, mate, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	
	Piso	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	

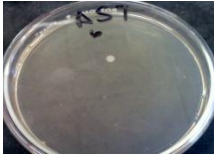
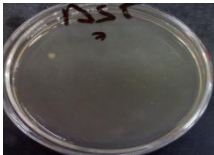
Cuadro 7 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de filtración.

		MONITOREO AMBIENTAL			Hongos (muestreo ambiental)			
		BLANCO	SIN AIRE	CON AIRE		IMAGEN		
			1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Túnel	1	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, lisa, mate, color beige.	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, beige.	1 UFC 2 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, blanco.	2 UFC 4 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	
	2	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, beige.	4 UFC 2 cm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, coral.	0 UFC	2 UFC 2 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, lisa, mate, beige.	
	3	0 UFC	Incontable 4 cm de diámetro Algodonosa, gris.	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
Área de Filtración	4	0 UFC	8 UFC 2 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	0 UFC	1 UFC 4 mm de diámetro redonda, borde regular, algodonosa, verde	1 UFC 4 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	
	5	0 UFC	5 UFC 4 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	3 UFC 2 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	2 UFC 4 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 1 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	

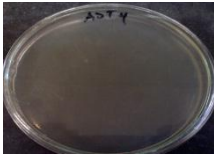
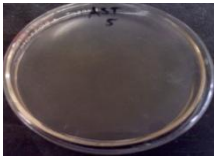

Cuadro 8 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para hongos en el Área de filtración.

		MONITOREO AMBIENTAL			Hongos (muestreo superficial)			
		SIN AIRE			CON AIRE			IMAGEN
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de Filtración	Techo	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	4 UFC 4 mm de diámetro Borde irregular, algodonosa, verde	Incontable 5 cm de diámetro, borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	2 UFC 3 cm de diámetro borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	
	Pared	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	2 UFC 1 mm de diámetro redonda, borde entero, brillante, blanca	1 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, brillante, blanca	
	Piso	0 UFC	2 UFC 4 cm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	Incontable 6 cm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	0 UFC	


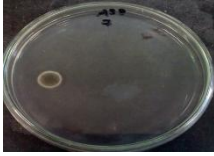
Cuadro 9 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de llenado 1.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de llenado 1	6	7 UFC 4 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	2 UFC 1 mm de diámetro redonda, borde entero, brillante, blanca	1 UFC 1 mm de diámetro redonda, borde entero, veige.	0 UFC	1 UFC 0.5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	
	7	15 UFC 4 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	3 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	1 UFC 0.5 mm de diámetro redonda, borde entero, lisa, veige.	0 UFC	0 UFC	

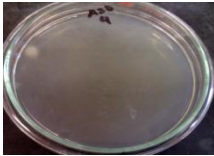

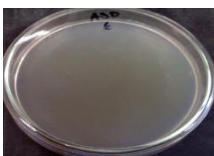
Cuadro 10 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de llenado 1.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo superficial)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de llenado 1	Techo	0 UFC	1 UFC 4 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	
	Pared	2 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	> 30UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 3 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
	Piso	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	


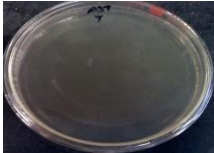
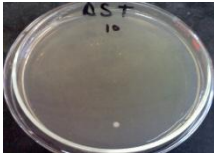

Cuadro 11 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de llenado 1.

		MONITOREO AMBIENTAL			Hongos (muestreo ambiental)			
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de llenado 1	6	0 UFC	2 UFC 2 cm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	2 UFC 4 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	
	7	1 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	4 UFC 5mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	1 UFC 3 mm de diámetro redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	

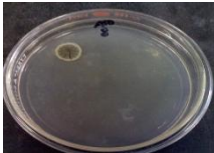
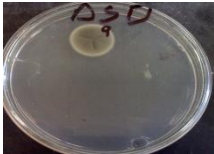
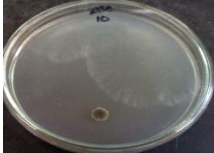
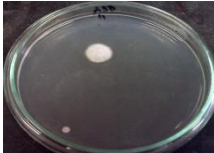
Cuadro 12 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para hongos en el Área de llenado 1.

		MONITOREO AMBIENTAL		Hongos (muestreo superficial)				
		BLANCO	SIN AIRE	CON AIRE			IMAGEN	
			1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de llenado 1	Techo	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	0 UFC	
	Pared	0 UFC	3 UFC 1 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	1 UFC 1 cm de diámetro Redonda, borde irregular, viscosa, mate, color beige.	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
	Piso	0 UFC	Incontable	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige.	0 UFC	4 UFC 0.5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, beige.	0 UFC	

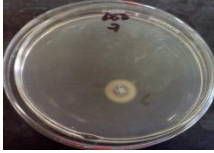
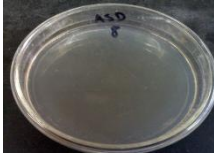
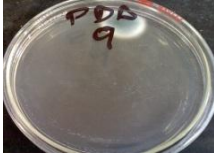
Cuadro 13 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de llenado 2

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Campana de Flujo laminar	8	4 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	
	9	3 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
Área de llenado 2	10	7 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	3 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	
	11	20 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1.5 cm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	


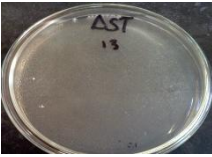
Cuadro 14 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de llenado 2.

		MONITOREO AMBIENTAL			Hongos (muestreo ambiental)		IMAGEN	
		SIN AIRE			CON AIRE			
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión		5ª sesión
Campana de flujo laminar	8	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	1 UFC 0.5 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	0 UFC	
	9	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	1 UFC 1.5 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	0 UFC	0 UFC	
	10	3 UFC 3 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde.	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde regular, brillante, beige.	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde regular, brillante, beige.	1 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	
Área de llenado 2	11	0 UFC	4 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	2 UFC 1 cm de diámetro Redonda, borde regular, brillante, beige.	0 UFC	

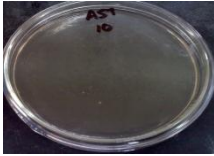

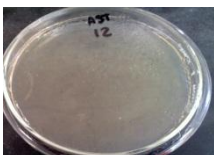
Cuadro 15 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para hongos en el Área de llenado 2.

		MONITOREO AMBIENTAL		Hongos (muestreo superficial)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de llenado 2	Techo	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1.5 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	3 UFC 4 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	
	Pared	1 UFC 3 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
	Piso	1 UFC 2 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	Incontable 3 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	Incontable 3 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	Incontable 3 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	0 UFC	

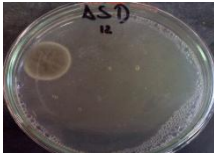

Cuadro 16 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de Recepción de material.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Recepción de material	12	< 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	6 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	5 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	
	13	< 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	11 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro borde irregular, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	

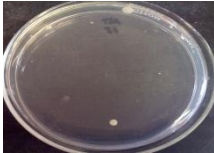
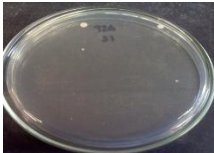
Cuadro 17 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de Recepción de material.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo superficial)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Recepción de material	Techo	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	3 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	
	Pared	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	
	Piso	3 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	


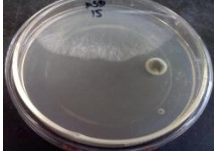
Cuadro 18 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de Recepción de material.

		MONITOREO AMBIENTAL			Hongos (muestreo ambiental)			
		SIN AIRE			CON AIRE			IMAGEN
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Recepción de material	12	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, brillante, beige	3 UFC 7 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	2 UFC 2 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	
	13	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, brillante, beige.	2 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	4 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	2 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	



Cuadro 19 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área del Pasillo.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión		5ª sesión
Pasillo	14	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	7 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color blanca	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	
	15	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	5 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	0 UFC	

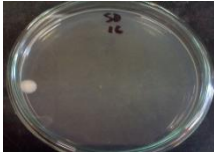
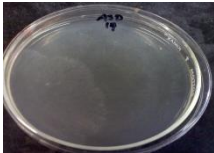
Cuadro 20 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área del Pasillo.

		MONITOREO AMBIENTAL		Hongos (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Pasillo	14	Incontable	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde regular, lisa, beige	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	0 UFC	0 UFC	
	15	10 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, brillante, beige.	2 UFC 1 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	1 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, brillante, lisa, beige.	3 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	1 UFC 2 mm de diámetro, borde entero, algonosa, color verde.	

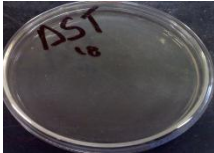
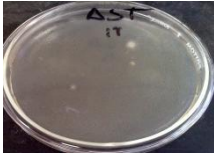
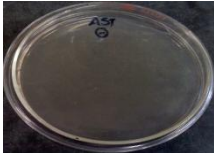
Cuadro 21 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de vestido 2.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de vestido 2	16	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	Incontable	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, mate, cóncava, color beige	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	
	17	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	3 UFC 5 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, mate, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, mate, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	

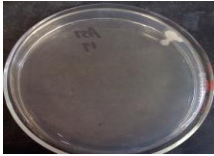
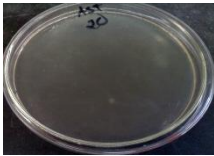

Cuadro 22 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de vestido 2.

		MONITOREO AMBIENTAL		Hongos (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de vestido 2	16	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, mate, beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, mate, beige	0 UFC	3 UFC 2 cm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, blanca	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	1 UFC 4.5 cm de diámetro, Redonda, borde regular, algodonosa, color blanco.	
	17	> 30 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde irregular, algodonosa, verde	0 UFC	

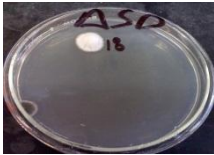
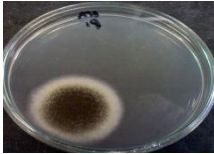
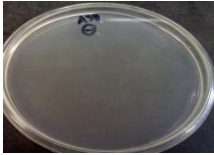
Cuadro 23 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para bacterias en el Área de vestido 1.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE				
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	IMAGEN
Área de vestido 1	18	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	5 UFC 2 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	7 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	
	19	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	> 30 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	4 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	2 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	
Control -		0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	

Cuadro 24 Representa las UFC obtenidas del muestreo superficial para bacterias en el Área de vestido 1.

		MONITOREO AMBIENTAL		Bacterias (muestreo superficial)				
		BLANCO	SIN AIRE		CON AIRE		IMAGEN	
			1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de vestido 1	Techo	0 UFC	1 UFC 4 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	0 UFC	0 UFC	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	
	Pared	0 UFC	0 UFC	6 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	
	Piso	0 UFC	0 UFC	6 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	Incontable	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	1 UFC 1 mm de diámetro Redonda, borde entero, lisa, brillante, cóncava, color beige	

Cuadro 25 Representa las UFC obtenidas del Monitoreo Ambiental para hongos en el Área de vestido 1.

		MONITOREO AMBIENTAL		Hongos (muestreo ambiental)				
		SIN AIRE		CON AIRE			IMAGEN	
		BLANCO	1ª sesión	2ª sesión	3ª sesión	4ª sesión	5ª sesión	
Área de vestido 1	18	> 30 UFC 2 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	4 UFC 5 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	6 UFC 4 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	2 UFC 2 mm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	2 UFC 2 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	1 UFC 2 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	
	19	> 30 UFC 1 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	2 UFC 2 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	6 UFC 3 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde.	2 UFC 2 mm de diámetro, borde regular, algodonosa, color blanca.	1 UFC 1 cm de diámetro, borde regular, algodonosa, color verde	0 UFC	
Control -		0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	0 UFC	

CONTROLES DE CALIDAD

La prueba de **Aspecto** se realizó a los 5 lotes de solución de Cloruro de sodio en el detector de partículas con fondo negro. ^[3] Para cada lote se fabricaron 50 frascos con solución salina.

- En el lote 1 y lote 2 sólo 2 frascos no aprobaron la prueba. El lote 3 únicamente 1 frasco no aprobó la prueba en tanto que el resto si aprobaron y los lotes 4 y 5 aprobaron totalmente la prueba.

Variación de volumen MGA 0981 ^[3]. La determinación se realizó con 10 frascos muestreados de cada lote, extrayéndoles su contenido con una jeringa hipodérmica y vaciados en una probeta.

- El lote 4 fue el único lote que Aprobó la prueba en tanto que el resto de los lotes no cumplieron con la especificación.

Ensayo de identidad MGA 0511 ^[3] La muestra da reacción positiva a cloruros con nitrato de plata, ácido nítrico e hidróxido de amonio 6N y para sodio da positiva con el reactivo de Kolthoff.

- Todos los lotes aprobaron la prueba de Ensayo para Cloruros y la prueba de Sodio.

pH MGA 0701. Entre 4.5 y 7.0 ^[3] Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, al cual se ajustó a la temperatura de la solución control.

- El lote 2 fue el único Aprobado al cumplir con la especificación.

Hierro MGA 0451 ^[3] La determinación se realizó por comparación visual de la preparación de la solución de cloruro de sodio con una solución control preparada a partir de una solución de referencia de hierro.

- Los 5 lotes Aprobaron la prueba Límite de Hierro.

Metales Pesados MGA 0561 Método I. ^[3] La determinación se realizó por comparación visual de la solución de cloruro de sodio con un control preparado a partir de una solución estándar de plomo.

- Los 5 lotes fueron Aprobados en la Prueba de Metales Pesados.

Esterilidad MGA 0381 ^[3] La prueba tuvo la finalidad de investigar la presencia de microorganismos viables en la solución de cloruro de sodio, usando medios de cultivo adecuados. La prueba de promoción de crecimiento fue positiva.

- Los 5 lotes Aprobaron la Prueba de Esterilidad.
- **Valoración.** ^[3] La solución salina se tituló con SV de nitrato de plata 0.1N y SR de diclorofluoresceína hasta que la mezcla adquirió un ligero color rosa. No menos del 95,0 por ciento y no más del 105,0 por ciento.

Cuadro 26 Representa los lotes Aprobados en la Valoración.

VALORACIÓN										
	Lote 1		Lote 2		Lote 3		Lote 4		Lote 5	
	Inicio %	Final %	Inicio %	Final %	Inicio %	Final %	Inicio %	Final %	Inicio %	Final %
1	101.91	101.22	101.25	100.55	98.55	99.88	100.55	97.88	99.88	101.88
2	101.22	101.22	100.55	99.88	97.88	100.55	100.55	98.55	99.22	100.55
3	101.22	100.55	100.55	100.55	98.55	98.55	99.22	99.22	99.88	100.55
X	101.45	101.44	100.78	100.33	98.33	99.66	99.88	98.33	99.66	100.99
CV	0.39	0.37	0.39	0.38	0.39	1.02	0.54	0.63	0.38	0.62
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

A: Aprobado

Etiquetado. La etiqueta se diseñó con los requisitos de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos en la sección de formas farmacéuticas que se administran por vía parenteral.^[23]



Figura 5 Etiqueta para acondicionamiento de la Solución de Cloruro de sodio 0.9%.



Figura 6 Producto terminado de Solución inyectable de Cloruro de Sodio

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El resultado del Monitoreo Ambiental para la prueba en blanco de todas las secciones del área aséptica fue la que presentó un alto nivel de crecimiento microbiológico esto debido a que el área no se había estado usando constantemente y por ende limpiado.

En el Cuadro 5 se puede observar de forma drástica el mejoramiento del resultado en el Monitoreo Ambiental comparando los resultados obtenidos con la UMA apagada en un principio y finalmente encendida. En ésta área se encuentra el Túnel, mismo que no tiene contacto directo con el Aire proveniente de la UMA lo cual se ve reflejado en los resultados. De acuerdo a la NOM-059-SSA1-2006 ^[8] en el Apéndice Normativo A de las áreas de fabricación farmacéutica la Clase A que corresponde al Área de filtración indica que el límite de partículas viables permitido por placa para su monitoreo es $\leq 1/m^3$ que ninguna sesión cumplió con la especificación excepto la 5ª (última sesión) está dentro de los límites para áreas asépticas.

El Cuadro 6 muestra un mejoramiento en el monitoreo ambiental, en la última sesión se muestra claramente la ausencia de crecimiento, cabe resaltar que los muestreos superficiales presentaron menor crecimiento que los muestreos ambientales lo cual es atribuible a que las partículas tienden a sedimentar, por lo que para el muestreo superficial de esta área si entra dentro de los límites especificados. ^[8]

El resultado del crecimiento de Hongos (muestreo ambiental) en el área de filtración reflejado en los Cuadros 7 y 8 es casi equivalente con la UMA apagada y encendida, se observa que fue complicado evitar el crecimiento de hongos dentro del área, ya que estos últimos al poseer esporas que se transportan fácilmente por el aire, lo que les permite reproducirse de manera fácil. De manera semejante la única sesión en la cual el área entra en los límites especificados ^[8] para el área es la 5ª sesión

Podemos observar de manera general que en el área de Filtración la parte del Túnel fue el espacio en que se presentó menor crecimiento de microorganismos debido a que este espacio no entra en contacto con el aire que proporcionan los difusores.

En el Cuadro 9 se observa un cierto crecimiento el cual, se explica porque los equipos que se encuentran en el Área de llenado 1 dificultaron la eliminación de microorganismos, ya que en ese lugar se encuentra una selladora de ampollitas la cual a pesar de limpiarse ésta almacenaba polvo y otras partículas que seguramente permitían el crecimiento de microorganismos sin embargo la 2ª, 3ª, 4ª y 5ª sesión si cumplen con la especificaciones de la NOM-059-SSA1-1993 ^[8], misma área que sigue considerándose como Clase A.

En el área de llenado 1 (Cuadros 9, 10,11 y 12) el muestreo superficial tanto para hongos como para bacterias presentó un mínimo crecimiento en comparación con el muestreo ambiental esto porque la contaminación producida por la selladora tendía a caer al suelo en donde se encontraban las cajas petri y por lo tanto permitían el crecimiento de microorganismos.

En el Cuadro 13 podemos observar un cierto crecimiento de bacterias en el Área de llenado 2, a pesar de que es el área donde se encuentra la Campana de Flujo Laminar es un espacio aislado y crítico, esto lo podemos atribuir a que justo debajo del difusor se encuentra la campana por lo que es la turbulencia a la que se le atribuye ese resultado dentro de esta área. En el caso de esta área podemos definir que la única sesión en la cual el área cumple con los lineamientos de la Norma 059 ^[8] en cuanto al número de partículas es la 5ª sesión, puesto que es la zona MÁS CRÍTICA considero que toda el área NO CUMPLE con la especificaciones de la Norma.

Para el monitoreo superficial del Área de llenado 2 sólo hubo crecimiento en la sesión en blanco 1 UFC, en la 1ª sesión hubo 8 UFC y en la 2ª sesión hubo 1 UFC todas ellas muestreadas en el piso, por la misma razón de que las partículas tienden a caer al suelo donde se encontraban las cajas petri y no adheridas en la superficie donde se encontrarían en el monitoreo superficial.

En el Cuadro 14 del Área de llenado 2 se muestra como, solo en la última sesión fue donde el área de llenado 2 no hubo crecimiento de hongos, esto debido a que ya después de limpiar el área de manera consecutiva y sanitizarse era de esperarse que las partículas no se acumularan dentro del área, por lo tanto sólo con la 5ª sesión se cumple con los límites de la Norma 059. ^[8]

En las Cuadro 16, 17 y 18 que pertenecen al Área de Recepción de materiales fue un área también un tanto difícil de trabajar ya que dentro de ésta se encuentran las puertas del Horno y el

Autoclave horizontal que conectan con el área de servicios por lo que son vulnerables para el crecimiento microbiano. Además cabe recalcar que la puerta de ésta sección no cierra bien y por lo tanto se abre con la vibración de otras puertas y por la presión del aire permitiendo así el paso de aire con material particulado.

La Norma NOM-059-SSA1-1993 establece que el sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (velocidad, presión diferencial, humedad relativa, temperatura, perfil de flujo de aire, cambios de aire) ^[8] por lo que en este aspecto la planta no cuenta con los requerimientos que la norma indica es por ello que considero necesario el mantenimiento de la Planta acondicionándola con filtros terminales con los que no cuenta, un sistema de extracción de aire y un sistema de alarmas en caso de algún riesgo.

Los Cuadros 19 y 20 son los resultados que pertenecen monitoreo del pasillo, el cual a pesar de ser un espacio que conecta todas las secciones del área aséptica no presentó un crecimiento alto como lo fueron otras áreas, incluso fue de las áreas donde el crecimiento de hongos no se hizo presente. Todo esto a pesar de que la puerta que conecta al área de vestido 2 se cierra con dificultad. Esta sección del área aséptica es considerada por la Norma como Clase B la cual tiene un límite de $\leq 10/m^3$ UFC y 5 UFC/ placa ^[8] por lo que sólo la 3^a, 4^a y 5^a sesión fueron las únicas que cumplen con las especificaciones de la norma.

Los Cuadros 21 y 22 representan el monitoreo del Área de vestido 2, la cual fue un área que se mantuvo con crecimiento constante, ya que en ésta área se encuentra un lavabo que a pesar de ser muy bien lavado y sanitizado es imposible bloquear su conexión con la tubería, además es la primera que tiene contacto con la de vestido 1 donde normalmente se encuentra el uniforme de fabricación para formas farmacéuticas no estériles. Esta sección también considerada como Clase B todas las sesiones cumplen con la especificación de la Norma 059 excepto la sesión en Blanco.

Los Cuadros 23, 24 y 25 son los resultados pertenecientes al Área de vestido 1 la cual fue la sección que presentó mayor crecimiento de todas las áreas ya que como se mencionó antes en ella es donde se hace el cambio de uniformes, y además es la puerta principal la cual tiene contacto con el cuarto de servicios donde el personal transita de manera normal siendo imposible evitar el

paso del aire al ingresar al área aséptica. Cabe resaltar que en el resultado para el muestreo superficial de hongos no hubo crecimiento. Según la Norma NOM-059-SSA1-1993 ^[8] esta área cumple con las especificaciones de la misma.

La Prueba de Aspecto solo 2 lotes completos fueron Aprobados ya que en los otros 3 al menos 2 envases no pasaron la prueba. Dadas las condiciones de trabajo como fue el lavado manual de frascos, las condiciones del ambiente dentro del área imposibilitó obtener productos con ausencia de partículas.

Para Variación de volumen sólo 1 lote fue aprobado en esta prueba en la cual, el promedio del volumen de 10 frascos tendría que haber dado el volumen indicado en el marbete el cual es de 10 mL, dadas las condiciones de trabajo la cual fue un llenado manual esto no fue posible.

El Ensayo de identidad para Cloruros y Sodio dio positiva en todos los lotes.

El pH de la solución salina varía entre 4.5 y 7.0 por lo que solo 1 lote fue aprobado en esta prueba ya que los 4 lotes restantes presentaron un pH ligeramente más elevado al indicado.

El resultado de que todos los lotes fueron aprobados en la prueba de Límite de Hierro, significa que no exceden de 2ppm.

La prueba de metales pesados establece un límite de no más de 0.001 por ciento dentro del cual todos los lotes permanecieron y por lo tanto fueron aprobados.

Para la prueba de esterilidad la promoción de crecimiento se realizó con la cepa *Aspergillus Niger* ATCC 20107 la cual dio positivo y al compararse con la inoculación de los frascos con solución salina muestreados éstos últimos fueron aprobados en la prueba de esterilidad.

La prueba de pirógenos no se llevó a cabo, esto debido a que las instalaciones de la Planta Piloto Farmacéutica de la FES Zaragoza no cuenta con los medios necesarios para realizarla como lo es un Bioterio con las condiciones ambientales específicas para realizar la prueba.

Además de no contar con el lisado de amebocitos de sus respectivas cepas por lo que tampoco se realizó la prueba de endotoxinas bacterianas. Sin embargo esta prueba es de suma importancia ya que del uso final de la solución intravenosa depende la vida de un paciente dado que un error en la fabricación puede provocar severos daños e incluso la muerte del paciente.

En el Cuadro 26 se encuentran los resultados de la valoración de todos los lotes de solución salina, los cuales cumplieron con la especificación mencionada en la monografía, por lo que todos los lotes fueron aprobados.

Una sesión de trabajo completa se puede llevar a cabo en 5 días, es decir en 2 días se preparan materiales y reactivos, en 1 día se hace la limpieza, en 1 día ingresa al Área para la fabricación y en un último día se puede realizar el control de calidad de la solución salina, por lo que considero necesario este trabajo debe seguirse como una Práctica modelo para los alumnos de 7° semestre.

La ventaja son los tiempos en los que se realizan las prácticas en 7° semestre 2 sesiones a la semana es decir se puede llevar a cabo en 2 semanas y para los controles de calidad se emplearían otras 2 incluso 3 semanas al menos para la prueba de Esterilidad y Pirógenos.

En este semestre la información de formas farmacéuticas estériles es revisada en clases de teoría la cuales se lograrían complementar con una práctica de esta índole, reforzando así el conocimiento de los alumnos, siguiendo la metodología del Aprender-Haciendo.

Esta Práctica modelo cuenta con todas las *características deseables* que el personal de trabajo en formas farmacéuticas estériles puede requerir en la industria. Es decir la planta cuenta con las áreas y equipos suficientes para implementarse como un escenario real que permite capacitar al personal que desee involucrarse en el tema.

Sin la necesidad de fabricar un lote estrictamente Aprobado, los alumnos contarían con una experiencia basta para el manejo de formas farmacéuticas estériles, su comportamiento dentro del Área desde su ingreso, las condiciones del vestido y sobre todo concientizar de la gran responsabilidad que conlleva el profesionista en este caso el Químico Farmacéutico Biólogo al fabricar formas farmacéuticas estériles con las cuales si se llegara a producir algún error esto podría dañar aún más la vida de algún paciente inclusive provocarle la muerte.

El Campo de Trabajo al que pertenecen las formas farmacéuticas estériles comienza a tener un gran auge por lo que respecta a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza le conlleva dar la mejor preparación y capacitación a sus alumnos para que posteriormente cuente con los

egresados mejor preparados para incursionar en cualquier área de trabajo que se le presente incluyendo desde luego las formas farmacéuticas estériles.

9. CONCLUSIONES

La fabricación de una solución de cloruro de sodio al 0.9 %, es considerada una práctica modelo en la que los alumnos de TF II emplearán sus habilidades y destrezas, debido a que sin la necesidad de fabricar un lote estrictamente aprobado, los alumnos contarían con una experiencia suficiente para el manejo de formas farmacéuticas estériles, su comportamiento dentro del área aséptica desde su ingreso, las condiciones del vestido y sobre todo se logra concientizar de la gran responsabilidad que conlleva el profesionista en este caso el Químico Farmacéutico Biólogo al fabricar formas farmacéuticas estériles con las cuales si se llegara a producir algún error esto podría dañar aún más la vida de algún paciente incluso provocarle la muerte.

La ventaja de realizar esta práctica modelo es que los alumnos de Facultad de Estudios Superiores Zaragoza cuentan con más herramientas además de enriquecer su perfil haciéndolos más competitivos en el campo laboral tanto de la industria farmacéutica como en la hospitalaria.

10. PROPUESTAS.

Para realizar esta práctica modelo se deberán formar equipos de al menos de 3 integrantes debido a que es demasiado el trabajo a realizar específicamente para la preparación de materiales, seguido de la limpieza y por seguridad en el momento de la filtración para que una persona externa en el cuarto de servicios controle la presión.

Como toda metodología implementada debe ser validada considero necesario se realice la validación del proceso aséptico para observar las variaciones del mismo y así garantizar la esterilidad dentro del área y en caso de contaminación, ésta no se atribuya al equipo ni al proceso en general.

La validación del proceso aséptico mejor conocida como llenado simulado se ha realizado anteriormente por proyectos de servicio social y tesis incluyendo la calificación de las instalaciones, sin embargo, considero que ya es momento de que los alumnos vayan más allá de lo ya establecido es decir que se realicen prácticas que seguramente los enriquecerán y capacitarán de forma que cuando egresen de la facultad esa experiencia le permitirá incursionar en otras áreas diferentes a las ya conocidas.

También será pertinente efectuar la identificación de hongos y bacterias resultantes del monitoreo ambiental esto con el fin de que al identificarlos sea posible su eliminación evitando por completo la contaminación y mejorar el proceso.

Se deberá reducir en lo posible el número de exposición de cajas para el monitoreo ambiental, ya que además de invertir demasiado tiempo en su preparación es decir en emplacar, existe mayor riesgo de tener percances al momento de manipular el material especialmente al momento de ingresar las cajas al área aséptica.

Será necesario optimizar los tiempos para las 3 sesiones, desde la preparación del material, la limpieza del área y la sesión de trabajo ya que los tiempos que se requieren son algo extensos especialmente las esterilizaciones y el monitoreo ambiental.

Para el monitoreo ambiental se elegirá a una persona que pueda permanecer 30 minutos dentro del área, con el uniforme de áreas asépticas, en absoluto reposo mientras transcurre el tiempo del monitoreo debido a que habrá posibles momentos de sofocarse y desesperarse, lo cual arruinaría todo el trabajo realizado.

El mantenimiento de la Planta acondicionándola con filtros terminales con los que no cuenta, un sistema de extracción de aire y un sistema de alarmas en caso de algún riesgo.

11. REFERENCIAS

1. United States Pharmacopeia Convention, Inc. United States Pharmacopeia 30/ National Formulary 25. Rockeville, MD: U.S Pharmacopeial Convention, Inc. 2007.
2. Banker G, Rhodes C., Modern Pharmaceutics. Vol.7. 2nd. ed. USA: Marcel Dekker, Inc; 1990.
3. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 9ª Ed. México: Secretaria de Salud Pública, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2008.
4. Drakulich A., Respondiendo a los retos de manufactura vinculados a los inyectables de liberación prolongada. *Pharmaceutical Technology* 2012;10(3): 5
5. Tipton A. J., Áreas terapéuticas adicionales para inyectables ER. *Pharmaceutical Technology* 2012;10(3): 8-10
6. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para cuartos limpios. Monografía Técnica No. 1. México: 1989.
7. Chaloner G. et. al. A WHO Guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 2: Validation. Global programme for vaccines and immunization vaccine supply and quality Global Training Network. World Health Organization. Switzerland; 1997.
8. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicadas a la fabricación de medicamentos. (Modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 31 de julio de 1998).
9. Remington G A. Farmacia, Tomo 1. 20ª Ed. Argentina: Panamericana; 2003.
10. Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. Centro Mexicano de Desarrollo e Investigación Farmacéutica, A.C. Validación de Procesos Farmacéuticos. México: 1982.

-
11. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-249-SSA1-2010 Mezclas estériles: nutricionales y medicamentosas, e instalaciones para su preparación.
 12. Carleton F, Agalloco J., Validation of Pharmaceutical Processes. Sterile Products. 2nd ed. USA: Marcel Dekker, Inc; 1999.
 13. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Procesos de Limpieza y su validación en áreas de fabricación. Monografía No. 16. 2ª ed. México: 1999.
 14. Tortora G. J. et al. Introducción a la microbiología. 9ª edición. Argentina: Médica Panamericana; 2007.
 15. Peretta Marcelo D. Reingeniería Farmacéutica principios y protocolos de la atención al paciente. 2ª ed. Argentina: Médica panamericana; 2005.
 16. Jerold M., Selección del Filtro Apropriado. Pharmaceutical Technology 2005; 10(3): 40-43.
 17. Akers J., Agalloco J., Un esquema más racional para la manufactura de productos estériles. Pharmaceutical Technology 2012; 10 (3): 51-53.
 18. Winfield A. J., Richards R. M. Pharmaceutical Practice. 2a. Ed. Britain: Churchill Livingstone; 1998.
 19. MceVoy G, et al. American Hospital formulary Service. Drugs information. USA: American Society of Hospital Pharmacist, Inc; 1992.
 20. Lawrence T, Allwood M. Handbook on Injectable Drugs. 10a ed. USA: American Society of Health-System Pharmacists. Inc;1998.
 21. Thompson J, Davidow L., Práctica contemporánea en Farmacia. 2ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
 22. Goodman Louis, Gilman Alfred., Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5ª edición. México: Interamericana; 1978.
 23. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos.
-

-
24. Procedimiento Normalizado de Operación Limpieza de Áreas Asépticas” (PNO-0172-08-01).
 25. Procedimiento Normalizado de Operación para el Uso y Armado del Equipo de Filtración por Membrana (PNO-0117-08-09).
 26. Procedimiento Normalizado de Operación Para la Preparación y Esterilización del Uniforme de Áreas Asépticas (PNO-0100-08-01).
 27. Procedimiento Normalizado de Operación para El vestido del Uniforme de Área Aséptica (PNO-0099-08-01).
 28. Ley General de Salud. 26ª Ed. México: SISTA S.A. DE C.V; 2007.
 29. Espinosa B, Guzmán L., Proceso Histórico del plan de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Asociación Farmacéutica Mexicana A.C. [en línea]. 2006. [25 de Enero 2012];37(1); 9. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=57937105>.
 30. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura. 2ª ed. México: 1986.
 31. Chairman S., Research Committee. Validation of Aseptic filling for solution drug products. Technical Monograph No. 2. Parenteral Drug Association, Inc.
 32. Richards, J. Introduction to Industrial Sterilization. Great Britain: Academic Press Inc; 1968.
 33. Turco S, et al. Sterile Dosage Forms. Their Preparation and Clinical Application. 3rd. USA: Lea & Febiger;1987.
 34. Akers J, Kokubo M. y Oshima Y. La siguiente Generación de Equipo para Proceso Aséptico. Pharmaceutical Technology 2006: 49-53.
 35. Agalloco J, Akers J , Madsen R. Aseptic Processing: Areview of current industry practice. Pharmaceutical Technology 2004:126-150.
-

-
36. Remington G. The science and practice of pharmacy. 21st Ed., Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
 37. Carrero C. M. Tratado de Administración Parenteral. España: Difusión Avances de enfermería; 2006.
 38. Escott-Stump. Nutrición, diagnóstico y tratamiento. 5^a edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005.

12. ANEXO.

Glosario

Hipovolémico: Disminución anormal del volumen de líquido circulante (plasma) en el cuerpo.^[27]

Iatrogénica: Que resulta de la actividad de un médico; se dice cualquier estado adverso en un paciente como consecuencia del tratamiento por un médico o cirujano.^[27]

Ileostomía: Abertura artificial (estoma) creada en el intestino delgado (íleon) y llevada hasta la superficie del abdomen para la evacuación de materias fecales.^[27]

Orden Maestra de Producción



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.9%	INICIO DE VIGENCIA: AGOSTO DE 2012	Sustituye: nuevo	Página 1 de 5
ELABORADO POR: VERA LAGOS KARLA PATRICIA FECHA 21 ABRIL 2012	REVISADO POR: QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ. QFB. MA. CIRENTIA SANDOVAL LÓPEZ.	Próxima revisión: AGOSTO DE 2015	
ÁREA DE PRODUCCIÓN	Código: REGISTRO EN TRÁMITE	APROBADO POR:	

Producto: Cloruro de sodio

Forma Farmacéutica: Solución

Concentración: 0.9%

Uso: Docencia

FÓRMULA UNITARIA

Cada 100 mL contienen:

Materias primas	Cantidad	Porcentaje en fórmula (%)
Cloruro de sodio	0.9g	0.9 %
Agua estéril para uso inyectable cbp	100.0 mL	99.1%

Grado técnico de las materias primas: Farmacéutico.

TAMAÑO DE LOTE DE PRODUCCIÓN

El tamaño de lote para uso docencia es de 4000 mL.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.9%	INICIO DE VIGENCIA: AGOSTO DE 2012	Sustituye: nuevo	Página 2 de 5
ELABORADO POR: VERA LAGOS KARLA PATRICIA FECHA 21 ABRIL 2012	REVISADO POR: QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ. QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ.	Próxima revisión: AGOSTO DE 2015	
ÁREA DE PRODUCCIÓN	Código: REGISTRO EN TRÁMITE	APROBADO POR:	

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

EQUIPO E INSTRUMENTOS

- Balanza analítica.

MATERIAL

- Vaso de precipitados 250 mL.
- Matraz Erlenmeyer 4000 mL.
- Probeta de vidrio 1000 mL.

PRECAUCIONES DE OPERACIÓN

- Proteger la solución de cloruro de sodio hasta ser colocada en el tanque de filtración por membrana.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.9%	INICIO DE VIGENCIA: AGOSTO DE 2012	Sustituye: nuevo	Página 3 de 5
ELABORADO POR: VERA LAGOS KARLA PATRICIA FECHA 21 ABRIL 2012	REVISADO POR: QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ. QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ.	Próxima revisión: AGOSTO DE 2015	
ÁREA DE PRODUCCIÓN	Código: REGISTRO EN TRÁMITE	APROBADO POR:	

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>1. LIBERACIÓN DE ÁREA.</p> <p>1.1 Limpiar y sanitizar el área aséptica de acuerdo al PNO Limpieza de áreas asépticas.</p> <p>1.2 Sellar los marcos de la puerta del área de vestido 1 con cinta adhesiva.</p> <p>1.3 Identificar el área con la etiqueta de área limpia y prohibir el acceso.</p> <p>2. PROCESO DE PRODUCCIÓN.</p> <p>2.1 Pesar __ g de cloruro de sodio en un vaso de precipitados previamente pesado.</p> <p>2.2 Medir __ mL de agua estéril para uso inyectable.</p> <p>2.3 Disolver gradualmente el cloruro de sodio en el vaso de precipitados con el agua medida en la probeta.</p> <p>2.4 Vaciar la solución a un Matraz Erlenmeyer de __ mL.</p> <p>2.5 Disolver completamente el cloruro de sodio adicionándole el resto del agua de la probeta.</p> <p>2.6 Valorar la solución inyectable de cloruro de sodio de acuerdo a la monografía.</p> <p>2.7 Filtrar la solución salina dentro del área aséptica con el portafiltros y el tanque de filtración.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA

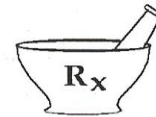


ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.9%	INICIO DE VIGENCIA: AGOSTO DE 2012	Sustituye: nuevo	Página 4 de 5
ELABORADO POR: VERA LAGOS KARLA PATRICIA FECHA 21 ABRIL 2012	REVISADO POR: QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ. QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ.	Próxima revisión: AGOSTO DE 2015	
ÁREA DE PRODUCCIÓN	Código: REGISTRO EN TRÁMITE	APROBADO POR:	

PROCEDIMIENTO	REALIZÓ	SUPERVISÓ	FECHA Y HORA
<p>3. ENVASADO Y ACONDICIONAMIENTO</p> <p>3.1 Acondicionar ___ mL de la solución de cloruro de sodio 0.9% en frascos vial con capacidad de ___ mL en la campana de flujo laminar que se encuentra en el área de llenado 2 dentro del área aséptica.</p> <p>3.2 Tapar los frascos viales con tapones de neopreno.</p> <p>3.3 Colocar los casquillos a los frascos viales y engargolarlos.</p> <p>3.4 Someter los frascos viales que contienen la solución salina a esterilización terminal 120°C 15Lb de presión durante 20 minutos.</p> <p>3.5 Etiquetar los frascos viales que contienen la solución inyectable.</p> <p>4. CONTROL DE CALIDAD</p> <p>4.1 Realizar los controles de calidad que marca la monografía individual.</p>			



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA



ORDEN MAESTRA PARA LA PRODUCCIÓN DE SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.9%	INICIO DE VIGENCIA: AGOSTO DE 2012	Sustituye: nuevo	Página 5 de 5
ELABORADO POR: VERA LAGOS KARLA PATRICIA FECHA 21 ABRIL 2012	REVISADO POR: QFB. FRANCISCA ROBLES LÓPEZ. QFB. MA. CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ.	Próxima revisión: AGOSTO DE 2015	
ÁREA DE PRODUCCIÓN	Código: REGISTRO EN TRÁMITE	APROBADO POR:	

Producto: Cloruro de sodio	Forma Farmacéutica: Solución
Concentración: 0.9%	Uso: Docencia
Presentación Farmacéutica: Frasco vial con 10 mL	

MATERIALES	CANTIDAD
Producto intermedio	500 mL
Frasco vial de vidrio	50 piezas
Tapón de neopreno	50 piezas
Casquillos	50 piezas
Etiqueta individual	50 piezas
Caja colectiva de cartón, forrada de papel color verde bandera.	1 pieza
Etiqueta de producto aprobado	1 pieza