



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

88  
21.

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

VALIDACION DE UN AREA CONTROLADA PARA LA  
FABRICACION DE FORMAS FARMACEUTICAS  
SOLIDAS NO ESTERILES

TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
ADRIANA FABIOLA RAMOS ZEPEDA



MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO.**

Presidente: Prof. PEREZ RUELAS JOAQUIN.  
Vocal: Prof. CARDENAS GUITIERREZ JOSE MANUEL.  
Secretario: Prof. AGUILAR CONTRERAS LILIANA.  
1er. suplente: Prof. ROBLES GARCIA JOSE BENJAMIN.  
2do. suplente: Prof. ALPIZAR RAMOS MARIA DEL SOCORRO.

Sitio donde se desarrollo el tema:

FACULTAD DE QUÍMICA U.N.A.M.

Nombre completo y firma del asesor del tema

  
Lilia Aguilar Contreras.

Nombre completo y firma del sustentante:

  
Adriana Fábila Ramos Zepeda.

## UN SUEÑO

Sobre la arena de la playa  
caminaba con el Señor

En el firmamento se dibujaban escenas de mi vida y en la arena dos juegos de pisadas, uno era el mío, el otro del Señor.

Cuando miré hacia atrás para ver las huellas, noté que varias veces a lo largo del camino de mi vida, había solamente un juego de pisadas, y esto había sucedido en los tiempos más dolorosos y tristes de mi vida.

Pregunté al Señor:  
Señor, me dijiste que cuando decidiera seguirte,  
caminarías siempre a mi lado, pero he notado que en los momentos más difíciles, hay solamente un par de pisadas.

¿Por qué cuando más te necesitaba me abandonaste?

El Señor me contestó:

Hijo:

Te quiero y nunca te abandonaré,  
cuando veas solamente un par de pisadas es que yo te llevaba en mis brazos.

Anónimo.

Gracias a DIOS por el hecho de existir y estar aquí, quién me dió una gran familia y amigos.

Gracias a mis padres por el apoyo y comprensión que siempre me han brindado, además del ejemplo que ellos significan para mí y por darme un gran compañero como lo es mi hermano Marquito, quién siempre confía en mí y apoya mis decisiones.

Gracias a Miguel que me ayuda en todo y en especial en este trabajo.

Gracias a Liliana, que para mí es una gran compañera y amiga, al igual que Gou y Alicia.

Gracias a mis amigos, Maribel, Carlos, Juan Carlos, Elisa y Hugo, con los que conviví en momentos difíciles, al igual que agradables.

Gracias a todos mis compañeros de estudios, con los cuales compartí años maravillosos llenos de expectativas, sin olvidar a todos y cada uno de los miembros de la Generación de QFB's 89.

Gracias a todos mis maestros que me enseñaron lo que sé y me hicieron amar esta carrera.

**VALIDACIÓN DE UN ÁREA CONTROLADA  
PARA LA FABRICACIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS  
SÓLIDAS NO ESTÉRILES.**

**(TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN).**

**INDICE**

	Página
Objetivos	1
Introducción	3
Capítulo I. Generalidades Conceptos Generales	5
Capítulo II. Pre-requisitos para la validación	11
Capítulo III. Metodología	17
Capítulo IV. Criterios de Aceptación	35
Capítulo V. Protocolo de Validación Ejemplo	46
Capítulo VI. Discusión	87
Capítulo VII. Conclusiones	89
Bibliografía	90

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Establecer un documento que sirva de soporte o guía en el que se determinen los requisitos mínimos necesarios y la metodología a seguir en la validación de áreas controladas para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Mediante el presente documento se pretende dejar por escrito los requerimientos mínimos y generales para la realización de un protocolo de validación de áreas de formas farmacéuticas sólidas no estériles, así como la ejecución del mismo y los criterios de aceptación que deben cubrirse durante las calificaciones que forman parte de la validación

Por lo que en los diferentes capítulos que forman parte de este trabajo monográfico, se establecen los conceptos generales para realizar la validación, debido a la importancia de delimitar todos y cada uno de los conceptos involucrados en este proceso (Capítulo I), en el segundo capítulo se establece que para realizar la validación de áreas controladas para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles es necesario cubrir requisitos los cuales deben contener toda la información necesaria para evitar que el proceso de validación se detenga a causa de la falta de información y elementos necesarios para su ejecución.

En el siguiente capítulo, es necesario establecer una secuencia lógica y ordenada para realizar la validación de áreas controladas ya que de ello depende el éxito de la realización de la misma, para esto se establece la metodología adecuada a seguir marcando cuidadosamente los pasos, así mismo se describirá la forma y el lugar en que se describirá cada uno de los eventos que se establecen en la ejecución

En el capítulo IV, se establecen los criterios de aceptación con los que debe cumplir el área en proceso de validación de tal forma que los parámetros de la misma deben encontrarse dentro de los límites marcados en el presente documento

En el capítulo V, se proporciona el ejemplo clásico de un protocolo donde se delimitan y determinan cada una de las fases a seguir durante la validación de áreas controladas para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles, así mismo se proporcionan ejemplos sencillos de la estructura de los formatos de los informes de resultados.

En los últimos capítulos, discusión y conclusiones, se exponen todas y cada una de las fases del proceso de validación con sus ventajas y desventajas, así mismo se proporciona un punto de vista para agilizar y modificar la validación de áreas controladas en el primero de ellos y en el segundo se expone una breve conclusión de todo el proceso y fases que se involucran en la validación.



## **INTRODUCCIÓN.**

En la fabricación de medicamentos es necesario contar con procedimientos, instalaciones y equipo junto con su calibración que garanticen la calidad de su manufactura, ofreciendo al cliente productos elaborados bajo los más altos estándares de calidad.

Actualmente tanto en regulaciones nacionales como internacionales, se definen las características de diseño de los establecimientos dedicados a la fabricación de productos farmacéuticos, estableciendo claramente las características mínimas con las que deben cumplir éstos, de acuerdo con los procesos de manufactura involucrados en cada área de producción.

Por lo que es indispensable, tener control de ciertos parámetros dentro de un área de producción como son acabados sanitarios, instalaciones adecuadas al uso del área, control de temperatura y humedad relativa, control del número y tamaño de partículas dentro de la misma, cambios de aire por hora, niveles de iluminación.

Por lo anterior es necesario establecer una clasificación interna de cada empresa de las áreas de manufactura, definiendo claramente los criterios para la calificación y aprobación de las mismas, escribiendo y ejecutando protocolos e informes de validación de acuerdo a un programa, donde se establecen los tiempos y la duración de dicha validación, así como el periodo para ejecutar una segunda validación, en base al programa de producción y al control de los parámetros dentro de las áreas.

Todo esto se realiza con el objeto, de elaborar productos farmacéuticos de calidad, ya que al contar con áreas de manufactura totalmente controladas, el entorno donde se desarrolla el proceso de producción, da un alto grado de confianza, generando un producto final garantizado, es además necesario demostrar con evidencia documentada que todos y cada uno de los componentes involucrados en el proceso cumplen con el objetivo para el cual fueron diseñados, en este caso se enfoca específicamente a las áreas de manufactura en donde se elaboran los medicamentos.

Por otro lado en este trabajo se mencionará de forma general los servicios involucrados para el correcto funcionamiento de las áreas de producción.

## **CAPITULO I.**

### **GENERALIDADES. CONCEPTOS GENERALES.**

**Las Buenas Prácticas de Fabricación** son el “ conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si, destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas para su uso<sup>4</sup>”

**Validación** se define como “la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y atributos de calidad establecidos<sup>4</sup>”.

Por lo que es la acción de probar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, equipo o mecanismo empleado en la fabricación o control, puede lograr y logrará los resultados para los cuales se destina .

Por lo que la validación es la obtención de evidencia documentada de un proceso o cualquier componente de éste, garantizando que cumple con los requerimientos para los cuales fue diseñado y creado.

La importancia de la validación radica en que es necesario asegurar que los productos farmacéuticos cuentan con la más alta calidad, así mismo se deben mantener los costos de producción lo más bajo posible evitando reprocesos y pérdidas de tiempo por una mala producción, haciendo todo correctamente desde la primera vez,

asegurando de esta forma la supervivencia de la empresa en donde la calidad es el estandar a mejorar<sup>7</sup>

Para desarrollar un trabajo de validación, es indispensable contar con un documento escrito, donde se detallen las pruebas a realizar, la metodología a seguir, así como lo resultados que deberán tener dichas pruebas, esto se establece en un **protocolo de validación**, el cual por lo general cuenta con las firmas de aprobación y realización de los departamentos correspondientes dentro de la organización de la empresa. Al igual que se cuenta con un plan de prueba por escrito, el resultado de las pruebas deberá ser escrito con la correspondiente realización de un **informe de validación**, el cual de igual modo deberá contar con firmas de aprobación y realización de los departamentos correspondientes<sup>10</sup>

Un **establecimiento farmacéutico** es el conjunto de áreas que integran la estructura de un sistema óptimo para el proceso de medicamentos y productos biológicos para uso humano

Un **área** se define como "cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y contruidos bajo especificaciones definidas<sup>4</sup>" y un **área limpia** como "área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de limites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente<sup>4</sup>".

Las **áreas de manufactura** son los espacios físicos de la construcción en una industria que delimitan las operaciones unitarias a realizar en el proceso de fabricación de medicamentos y las cuales cuentan con características de diseño y construcción, de tal forma que se faciliten las operaciones de una manera lógica, garantizando la calidad del producto.

Por lo que para realizar los procesos de fabricación es necesario contar con áreas específicas para tal motivo, con características definidas las cuales deben cumplir con ciertos parámetros dentro de los cuales se consideran:

- a) Instalaciones y
- b) Acabados sanitarios.

a) Las instalaciones deben estar diseñadas, localizadas y adaptadas de acuerdo a la capacidad de producción que se desarrolla en ellas, así como al tipo de proceso a las que se destinen, de tal forma que deben reducirse al mínimo los errores los cuales afectan al proceso de producción involucrado, a la vez que deben permitir una limpieza y mantenimiento adecuados, con la finalidad de evitar contaminación cruzada, el ingreso de contaminantes externos y en general cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos, considerando algunos requisitos.

Dentro de los requisitos con los que deben cumplir las instalaciones se tienen los siguientes:

- Que los alrededores de la planta farmacéutica no presenten condiciones insalubres, incluyendo olores desagradables, desechos orgánicos y fauna nociva entre otros
- Acceso controlado de personas a las áreas de producción, almacenes y área de control de calidad.
- Protección contra fauna nociva.

- Todos los elementos de construcción deben ser resistentes al medio ambiente y al uso cotidiano.
- La planta debe estar localizada de tal manera que el suministro de servicios públicos, como son agua potable, electricidad y combustible sean de fácil obtención.
- Los desechos residuales deben recibir un tratamiento antes de ser eliminados
- Se debe considerar espacio suficiente tanto para las actividades a realizar así como para la ubicación de los equipos

Por lo que se refiere a las dimensiones de las diferentes áreas, deben ser diseñadas acorde a la capacidad de producción que se tenga, a la diversidad de productos que se fabriquen y de acuerdo al tipo de operaciones a las que se destine el área

b) Dentro de las características de las áreas se cuentan con **acabados sanitarios**, los cuales son definidos como la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas de fabricación y envases con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables, y facilitar su limpieza<sup>4</sup>

Para el correcto funcionamiento de un área es necesario contar con sistemas de apoyo, tales como aire acondicionado, extracción, colección de polvos, servicios de iluminación y energía eléctrica, etc. . Un sistema es definido como aquella variable física controlada que provee un servicio para ejecutar un trabajo específico en un espacio definido.

Para el proceso de producción, el área debe de contar con equipos que son los aparatos necesarios para llevar a cabo los procesos, pero que no proporciona resultados cuantitativos para los mismos, como son por ejemplo, las autoclaves, los hornos, estufas, campanas de extracción de gases, campanas de flujo laminar, bombas de vacío, entre otros

Un cuarto limpio es aquel especialmente contruido, siendo un área cerrada ambientalmente controlada con respecto al conteo de partículas, temperatura, humedad, flujo de aire, sonidos, vibración y luz. Para el control de partículas se requiere de filtración especial y el flujo de aire, temperatura y humedad son obtenidos mediante el funcionamiento de los sistemas de aire acondicionado y la integración de sistemas de control

Los cuartos limpios son utilizados en hospitales, industrias de semiconductores y en la manufactura farmacéutica, por ejemplo, son clasificadas por niveles de clase de aire como una consecuencia de la necesidad de ambientes ultra limpios, por lo que nuevos estándares de aire limpio han sido desarrollados en años recientes. Los estándares establecidos para la definición de clases de cuartos limpios está basada en el tamaño de partículas de 0.5 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ). La clasificación se refiere al número máximo de partículas de un tamaño de 0.5  $\mu\text{m}$  o más grandes por pie cúbico de aire. <sup>10</sup>

El criterio de aceptación, significa el nivel de calidad deseado que se fija con el objetivo de aceptar o rechazar un producto.

**Calidad**, es el "cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso"<sup>4</sup>

**Aseguramiento de calidad**, es el "conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados<sup>4</sup>"



## **CAPITULO II.**

### **PRE-REQUISITOS.**

Dentro de los pre-requisitos para validar un área, es indispensable contar con los documentos y certificados generados y proporcionados por los proveedores, externos (como lo son compañías de construcción) o internos (como lo puede ser el departamento de ingeniería) de todos los materiales empleados en la construcción, como son el protocolo de validación y los formatos de informe de resultados, los cuales generalmente son establecidos dentro del protocolo<sup>10</sup>. De tal forma que de ellos se generen resúmenes de las características generales del área a validar. Así mismo, es importante señalar que se debe contar con un sistema de numeración lógica o codificación para la documentación involucrada, sin olvidar todos y cada uno de los procedimientos de operación.

Retomando la definición de lo que es un protocolo de validación, se tiene que es un documento que define y detalla cada una de las actividades a realizar durante la validación, estableciendo los requisitos y criterios de aceptación para cada prueba o ensayo a realizar. En general un protocolo de validación contiene las siguientes secciones:<sup>5</sup>

- I) **Introducción.**
- II) **Descripción (de las instalaciones, áreas, equipos o procesos a validar).**
- III) **Metodología que indica como llevar a cabo el estudio o proyecto de validación.**

**IV) Documentación (listado de los procedimientos y planos aplicables a la validación por ejecutar).**

Por lo que los cuatro pasos básicos para un proyecto de validación son:

1. Planeación
2. Documentación
3. Construcción
4. Pruebas

La planeación es el más importante de los cuatro pasos. Es el fundamento del proyecto de validación, el soporte del plan de trabajo, el cual en un principio es flexible, sujeto a revisiones y modificaciones, para asegurar que se está diseñando lo mejor posible. Existen varios elementos importantes del proceso de planeación, tales como:

- Selección del sitio donde construir, dependiendo de las necesidades de la operación, considerando si cuenta con suministro de servicios (agua, luz, etc.), capacidad de un futuro crecimiento, acceso al lugar, costo, etc.

- Grupo de diseño, que es un equipo de personas encargadas directamente de la documentación, diseño de las pruebas y validación del proyecto, constituido generalmente de varios departamentos de la empresa y cubriendo siempre las necesidades de las Buenas Prácticas de Manufactura.

- **La elaboración de los protocolos de validación.**
- **Flujo lógico de materiales y personal**
- **Planos de la planta y las instalaciones, así como de los servicios.**
- **Equipos dentro de las instalaciones**
- **Planos y diseño de los sistemas de aire acondicionado que proveen el servicio a las áreas.**

La **documentación** es vital, ya que es una buena documentación ante los verificadores sanitarios (nacionales como la SSA, o a nivel internacional FDA) demuestra que se conoce que se empieza a construir y el por qué de esto. Dentro de la documentación se debe contar con las especificaciones, exactamente el por qué se construye y cuales son los resultados esperados, los procedimientos que son requeridos para cada área, equipo y/o sistema, y los protocolos de validación. Algunos adicionales pero no menos importantes son los planos de ingeniería y el control de los mismos, los cuales deben estar autorizados y actualizados, así como los trabajos de mantenimiento a los sistemas y las pruebas de ingeniería.

Dentro de la **construcción** se abarcan puntos como: el terreno o sitio de la misma, áreas e instalaciones que cuenten con acabados sanitarios, servicios, ductería para el sistema de aire acondicionado, tuberías para los servicios de agua, aire comprimido, etc., así como la correcta y adecuada instalación de los equipos.

**La fase de instalación** concluye cuando todos los equipos están operando de tal manera que todas las pruebas que anteriormente han sido documentadas pueden comenzar a realizarse, esto significa que todos los sistemas y equipos están funcionando. En la **fase de pruebas** se encuentran dos pasos:

a) Sistema de validación o prueba, que provee la información de que los equipos y áreas están funcionando segura y correctamente de acuerdo a las especificaciones planteadas durante el diseño y

b) Proceso de validación, provee la información de que el equipo y los sistemas operan de acuerdo a los criterios de aceptación (éstos son escritos generalmente por el área de Aseguramiento de Calidad, de acuerdo con los elementos de Ingeniería y Producción, para delimitar y obtener las guías que deben ser encontradas durante el diseño de las operaciones) establecidos y son capaces de lograr la elaboración de un producto aceptable.

En la elaboración de un protocolo para la validación de un área es necesario señalar que se cuenta con diferentes etapas, las cuales son:

- Calificación de diseño.
- Calificación de instalación.
- > Calificación de operación.
- ◆ Calificación de desempeño o funcionamiento.

- **CALIFICACIÓN DE DISEÑO.**

En esta etapa se revisan todas y cada una de las especificaciones establecidas para la futura construcción de un área (en el caso de áreas ya existentes, se revisa la documentación con que se cuenta), de tal forma que se pueda comparar que lo diseñado cumple con los requerimientos, evitando así construcciones de áreas no provistas, la cuales no satisfacen las necesidades

- **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.**

En esta fase se deben comparar las especificaciones de diseño contra lo construido físicamente, de tal forma que se coteja la documentación de las empresas constructoras contra las especificaciones del diseño y las nuevas instalaciones, verificando los materiales empleados durante dicho proceso.

- > **CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.**

Durante la calificación de operación, se verifica la funcionalidad tanto de sistemas como de áreas, de tal forma que se deben cumplir los planteamientos del diseño original, los cuales anteriormente han sido apoyados con la calificación de instalación, de tal forma que se hacen pruebas de reto al sistema o área, rectificándolos de manera individual.

- **CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO O FUNCIONAMIENTO.**

En este rubro, se verifican de manera conjunta, tanto los sistemas de apoyo o servicio, como las áreas en condiciones normales de operación, de tal forma que se simulen o realmente se están realizando las actividades de operación de un proceso, verificando que las condiciones sean las idóneas para el proceso de fabricación, sin que esto represente un riesgo al producto en elaboración, evitando así alterar su calidad.

Es importante señalar que cada una de las etapas anteriormente señaladas deben ser documentadas en su totalidad, siendo revisadas y aprobadas por un grupo o comité de personas que generalmente son los gerentes o directores correspondientes a las áreas responsables, dentro de las cuales se pueden encontrar las áreas de Validación, Ingeniería, Producción, Garantía y Control de Calidad entre otras, variando de acuerdo al organigrama y estructura de cada empresa.

De igual modo, los procedimientos definidos como "Procedimiento escrito que ofrece instrucciones para efectuar operaciones de carácter general (por ejemplo operación, mantenimiento y limpieza del equipo) el cual no está circunscrito a un material o producto específico" <sup>4</sup>

Los procedimientos generales con que se deben contar son aquellos que detallan el mantenimiento, acceso y comportamiento del personal en las áreas, así como de los equipos necesarios empleados en la validación de las mismas. Estos deberán ser revisados y autorizados al igual que los protocolos de validación.

### **CAPITULO III.**

#### **METODOLOGÍA**

Para dar inicio a la validación de un área, como se mencionó anteriormente se debe de reunir toda la información relacionada con el planteamiento y diseño de las mismas, de ello se deriva el contar con un plan de prueba, donde se establecen las necesidades del proceso que dió origen a la construcción, recabando planos, especificaciones detalladas de los materiales a emplear, cartas o certificados de calidad de materiales, estudios topográficos y cada uno de los detalles de ingeniería que se involucren

#### **CALIFICACIÓN DE DISEÑO**

Durante la etapa de diseño, los departamentos involucrados deben participar en conjunto para verificar que el diseño tenga una distribución lógica y que cuente con los requerimientos establecidos por las autoridades sanitarias competentes

En la calificación de diseño, un área contemplada para la fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles debe considerar <sup>4, 5, 14</sup>

(a) Las áreas deben ser localizadas, diseñadas y adaptadas de acuerdo a la capacidad de producto que se tenga, a la diversidad de los productos que se fabnquen y de acuerdo al tipo de operaciones a que se destinen, de tal forma que se reduzcan al mínimo errores permitiendo una limpieza y mantenimiento adecuados, a fin de evitar la contaminación cruzada o contaminantes externos

(b) Acabados sanitarios, como son:

- ❖ Pisos, muros y techos lisos y continuos.
- ❖ Lámparas empotradas al nivel del techo con micas protectoras y lisas
- ❖ Las tuberías que conducen los servicios deben estar ocultas y solamente dentro del área deben encontrarse las tomas de los servicios
- ❖ Las ventanas deben estar a paño con el muro, de una sola pieza y no deben tener la posibilidad de abrirse.
- ❖ Las puertas deben ser abatibles y de materiales lisos, que eviten sitios de difícil limpieza.
- ❖ Las uniones entre piso, muro y techo deben contar con curvas sanitarias.

(c) Las áreas deben estar iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran, con control de aire, polvo, temperatura y humedad

La iluminación debe ser tal que proporcione al operador una adecuada visibilidad permitiendo así observar todos los detalles del proceso, así mismo, se debe considerar el proceso que se deberá realizar, de tal manera que esto no afecte la calidad del producto, sobre todo si en el área se va a trabajar con materias primas, excipientes o principios activos, sensibles a la luz, ya que algunos de éstos pueden ser degradados y por otro lados que no sea una fuente de calor que altere las características termodinámicas del área, recomendándose el tipo de luz fría.



El diseño y construcción de las lámparas en las áreas de producción debe ser tal que permita el correcto mantenimiento de las mismas, evitando la acumulación de polvo y permitan su limpieza, además contar con una cubierta protectora lisa, todo esto sin que afecte el producto a fabricar y el diseño original del área.

(d) Las áreas deben estar diseñadas con los servicios mínimos requeridos como son agua, electricidad, aire comprimido, vapor, etc. y de las calidades especificadas para el proceso a realizar.

(e) El diseño del área debe considerar un flujo libre de personal y materiales que no pongan en riesgo la calidad de los productos, los procesos, los materiales y al personal.

(f) Los sistemas de ventilación y extracción del aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan la introducción de contaminantes externos a las áreas de producción, evitando una potencial contaminación cruzada.

Los ductos de los sistemas de inyección de aire filtrado y de extracción de polvos deben estar diseñados y ubicados de tal forma que permitan su limpieza y adecuado mantenimiento.

(g) En las áreas donde es necesario se debe contar con condiciones reguladas de temperatura y/o humedad.

(h) Las presiones diferenciales de las áreas deben estar balanceadas de tal forma que sean negativas en relación al pasillo interno del módulo o área de fabricación adyacente, a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada.

**Las áreas de producción deben contar con indicadores de presión diferencial.**

**Además los pasillos internos de los módulos de producción deben contar con aire filtrado.**

**(i) Todas la tuberías fijas deben estar identificadas respecto al fluido que conducen en base al código de colores de la NOM-028-STPS-1994 "Para servicios generales"**

**(j) El diseño deberá contemplar el tamaño de los drenajes, además de estar conectados a una coladera o alcantarilla deberán tener una trampa o algún dispositivo mecánico que evite el sifoneo y la emisión de vapores y malos olores**

**(k) Dentro del diseño se deberá contemplar la separación física definida para las diferentes etapas de producción. Además en el diseño se deberá considerar evitar la contaminación ambiental con gases y/o solventes, así como la recolección y confinamiento de los residuos peligrosos**

**(l) Se debe considerar el recubrimiento de las superficies, el cual debe ser de materiales resistentes para permitir la aplicación de agentes químicos durante su limpieza y desinfección.**

**(m) En aquellos procesos donde exista generación de polvos se debe contar con un sistema de recolección de polvos, el cual deberá ser eficiente, de fácil limpieza y mantenimiento, además de contar con los procedimientos para la disposición de los polvos colectados.**

(n) Los equipos deben ser colocados donde exista fácil acceso a los servicios y suministro para su operación.

(ñ) Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al operador ni al producto, directa o indirectamente.

(o) En caso de contar con comedor debe estar separado de las áreas de fabricación.

Además se debe contar con áreas específicas para el taller de mantenimiento y para el servicio médico que deben estar separadas de las áreas de fabricación

En general, las áreas de manufactura deben estar diseñadas para cumplir con los requerimientos establecidos en la normatividad nacional (Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica) como internacional (CFR 21)

#### **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.**

Dentro de la calificación de instalación se debe demostrar que las instalaciones de las áreas de manufactura de formas farmacéuticas sólidas no estériles son las necesarias y adecuadas para llevar a cabo las actividades requeridas (granulación, secado, mezclado y tamizado, tableteado y grageado), sin que éstas representen algún riesgo para el proceso de producción como para el personal que ahí labora.

La metodología de esta fase consiste en verificar que los acabados arquitectónicos que presentan las áreas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles, cumplan con los siguiente:

- Las dimensiones de las áreas, así como su diseño facilitan y permiten desarrollar de manera eficaz las actividades que en ellas se desarrollan
- Los muros son lisos y sin grietas
- El techo debe ser de plafón hermético, liso y sin grietas
- El piso presenta un acabado liso y libre de grietas
- Las uniones entre pisos, techos y muros son con curvas sanitarias
- Las puertas de las áreas son lisas, construidas en materiales resistentes a la aplicación continua de agentes químicos y que no desprendan partículas. Las puertas se ajustan totalmente a los marcos, tanto en su parte lateral como superior y en caso de las puertas de doble hoja éstas presentan un buen sello entre cada hoja.
- Los vidrios que existen en las puertas están perfectamente sujetos al empaque.
- Las lámparas y los extremos entre el plafón y las tapas de las lámparas se encuentran debidamente sellados.
- Los drenajes, tarjas y lavamanos son excluidos de las áreas de producción, por lo que el área cuenta con una zona de lavado de equipo.

- Las ventanas están selladas y no presentan cornizas o áreas en donde se acumule polvo o contaminantes.
- Los vidrios que existen en las ventanas deben estar perfectamente sujetos al empaque.
- Los contactos e interruptores eléctricos están debidamente sellados al muro y no presentan cables visibles, además de ser del voltaje requerido y en el número necesario
- Las áreas están correctamente iluminadas, y la luz no altera la calidad de los productos en proceso
- Los servicios llegan del entrepiso a las áreas y están debidamente sellados para evitar que exista contaminación.
- Los servicios auxiliares están debidamente identificados y además en éstos se identifica el sentido del flujo.
- De los servicios se cuenta con planos de localización y descripción de todos los servicios auxiliares existentes.
- Las rejillas de extracción e inyección de aire está debidamente colocadas y limpias, además de que cuentan con diseño que evita al máximo la acumulación de polvo y están fabricados de materiales no susceptibles a la oxidación.

- Las áreas cuentan con una ruta de evacuación para casos de emergencia, la cual está debidamente identificada.
- Las salidas de emergencia son de fácil acceso para todo el personal y se encuentran en condiciones óptimas para su utilización y rápida evacuación

En la calificación de instalación se abarcan desde los acabados en las áreas, todos los servicios involucrados en cada una de ellas, así como la seguridad necesaria en cada área

#### **CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.**

El objetivo de la calificación de operación es demostrar siempre con evidencia documentada, que las áreas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles operan de manera correcta, eficaz y reproducible de acuerdo al diseño e instalación de las mismas, así como a las actividades que en ellas se desarrollan.

Un pre-requisito para el desarrollo de esta fase es contar con los procedimientos de operación tanto de las actividades a cubrir con la validación, así como de los procedimientos de operación de equipos e instrumentos a emplear durante la calificación de operación.

Los componentes de la fase de operación son:

**(1) Determinación de la clase de aire**

Esta se realiza mediante conteos de partículas dentro de las áreas, el número total de los conteos y la ubicación de los mismos se realiza mediante el cálculo del número, empleando los datos del área del cuarto limpio en metros cuadrados, la clase de área

Por ejemplo:

**FÓRMULA**

**NUMERO DE PUNTOS DE MUESTREO.**

$$A \cdot 64 / (10^M)^{0.5}$$

Donde A es el área del cuarto limpio en metros cuadrados y M es el número designado para la clase de área en sistema SI, de acuerdo a la tabla I.

**EJEMPLO:**

$$M = 6.5$$

$$A = \text{largo} \cdot \text{ancho del cuarto limpio}$$

$$A = 30 \cdot 10 = 300 \text{ m}^2$$

**Empleando la fórmula:**

$$300 * 64 / ( 10^{6.5} )^{0.5} = 10.79$$

= 11 conteos en el área

\* Se debe redondear de acuerdo al número inmediato superior

Por lo que los monitoreos de partículas de un tamaño de 0.5 y 5.0  $\mu\text{m}$ , deben ser realizados en diferentes puntos en toda el área, considerando las dimensiones de la misma y de acuerdo a los criterios del Federal Standard 209-E, para evaluar la clase de aire que se encuentra en las diferentes zonas de las áreas de sólidos, los monitoreos se realizan con un contador láser de partículas, con fecha de calibración vigente y de acuerdo al procedimiento de operación escrito para este. De cada punto monitoreado se debe ubicar e indicar su localización, así como codificar y realizar cuando menos un mínimo de tres lecturas, el volumen de aire muestreado debe ser de un  $\text{m}^3$  o de un  $\text{ft}^3$ , de acuerdo al sistema de medición empleado<sup>10</sup>.



TABLA I

CLASIFICACIÓN DE ÁREAS - CONTEO DE PARTÍCULAS.  
 (REFERENCIA No. 11: FEDERAL STANDARD 209-E)

Class Name**		Class Limits									
		0.1 $\mu$ m		0.2 $\mu$ m		0.3 $\mu$ m		0.5 $\mu$ m		5 $\mu$ m	
		Volume Units		Volume Units		Volume Units		Volume Units		Volume Units	
SI	U.S.	(m <sup>3</sup> )	(ft <sup>3</sup> )	(m <sup>3</sup> )	(ft <sup>3</sup> )	(m <sup>3</sup> )	(ft <sup>3</sup> )	(m <sup>3</sup> )	(ft <sup>3</sup> )	(m <sup>3</sup> )	(ft <sup>3</sup> )
M 1		350	9.91	75.7	2.14	30.9	0.875	10.0	0.283	-	-
M 2		1,040	35.0	265	7.50	166	3.00	35.3	1.00	-	-
M 3		3,500	99.1	757	21.4	309	8.75	100	2.83	-	-
M 4.5	10	12,400	350	2,650	75.0	1,050	30.0	353	10.0	-	-
M 5		35,000	991	7,570	214	3,090	87.5	1,000	28.3	-	-
M 3.5	100	-	-	25,500	750	10,600	300	3,530	100	-	-
M 4		-	-	75,700	2140	30,900	875	10,000	283	-	-
M 4.5	1,000	-	-	-	-	-	-	35,300	1,000	247	7.00
M 5		-	-	-	-	-	-	100,000	2,830	618	17.5
M 5.5	10,000	-	-	-	-	-	-	353,000	10,000	2,470	70.0
M 6		-	-	-	-	-	-	1,000,000	28,300	6,180	175
M 6.5	100,000	-	-	-	-	-	-	3,530,000	100,000	24,700	700
M 7		-	-	-	-	-	-	10,000,000	283,000	61,800	1,750

(2) Velocidad de aire en difusores.

Se debe medir la cantidad de aire suministrado por cada uno de los inyectores de aire ubicados en cada área y cubículos de las mismas, con ayuda de un instrumento que mida dicho parámetro, un anemómetro, el cual deberá encontrarse en buenas condiciones y con calibración vigente y deberá ser operado de acuerdo al procedimiento de operación correspondiente, generalmente todos los resultados de las mediciones deben ser anotados ya sea en una bitácora destinada para estas actividades o en formatos de informe de resultados especialmente diseñados para este fin. Todos los resultados formarán parte de un informe de resultados final y serán procesados, de ser necesario con métodos y cálculos estadísticos<sup>10</sup>

(3) Determinación de presión diferencial.

Se determinan las presiones diferenciales que existen entre un cuarto limpio y sus áreas adyacentes con ayuda de un indicador de presión diferencial o manómetro, se puede medir la presión diferencial entre los diferentes cuartos limpios que se encuentran en el área o como presión absoluta detectada en cada cuarto. El instrumento empleado debe contar con calibración vigente y debe ser operado de acuerdo a un procedimiento de operación escrito para este fin. Los resultados deben ser anotados en una bitácora o en un formato de informe de resultados especial para presión diferencial o absoluta<sup>10</sup>.

**(4) Número de cambios de aire por hora.**

Con los resultados de velocidad de aire, área del inyector o difusor de aire y el volumen del cuarto en estudio, se deben determinar los cambios del volumen total de aire que se tiene en cada cubículo y del área en general. De igual modo, debe existir un procedimiento donde se detalle el cálculo del número de cambios de aire / hora en cada cuarto limpio<sup>10</sup>

Ejemplo.

**(a) Área del difusor de aire acondicionado:**

$$A = 24 \text{ in} \times 48 \text{ in} = 1152 \text{ in}^2$$

$$\text{Si } 1 \text{ in} = 2.54 \text{ cm} = 0.0254 \text{ m}$$

$$A = 1152 \text{ in}^2 \times \left(\frac{0.0254 \text{ m}}{1 \text{ in}}\right)^2 = 0.7432 \text{ m}^2$$

**(b) Velocidad de aire.**

$$V = 0.2083 \text{ m/s (De los resultados obtenidos)}$$

$$\text{Si } 1 \text{ hora} = 60 \text{ minutos} = 3600 \text{ segundos}$$

$$V = 0.2083 \text{ m/s} \times 3600 \text{ s/h} = 749.88 \text{ m/h}$$

(c)  $A \cdot V = 0.7432\text{m}^2 \cdot 749.88 \text{ m/h} = 557.329 \text{ m}^3/\text{h}$

(d) Volumen del área

$$\begin{aligned} \text{Volumen del área} &= A \cdot h \text{ (Área} \cdot \text{Altura)} \\ &= 5.2761\text{m}^2 \cdot 3 \text{ 30m} \\ &= 17.411 \text{ m}^3 \end{aligned}$$

(e) Cambios de aire =  $\frac{\text{Área del difusor}(\text{m}^2) \cdot \text{Velocidad de aire} (\text{m/h})}{\text{Volumen del área} (\text{m}^3)}$

$$\begin{aligned} \text{Cambios de aire} &= \frac{0.7432\text{m}^2 \cdot 749.88\text{m/h}}{17.411\text{m}^3} \end{aligned}$$

$$= 32.0099 \text{ cambios de aire / hora}$$

(5) Monitoreo de temperatura y humedad.

Se deben determinar las condiciones ambientales de temperatura y humedad, para ello se instala en el área un instrumento indicador de temperatura y humedad ubicados en lugares que no estén cercanos a rejillas de inyección y extracción y que no estén influenciados por temperaturas o humedades de la maquinaria o el personal adyacente ya que solo se deben medir y determinar las condiciones generales del área. De igual modo se pueden realizar las lecturas con un termohigrómetro portátil<sup>10</sup>

Se deben establecer los tiempos de lectura de los parámetros y reportar los resultados en un formato de informe de resultados o en una bitácora. El instrumento empleado para determinar la temperatura y la humedad relativa debe contar con calibración vigente y operados de acuerdo a un procedimiento de operación.

(6) Monitoreo microbiológico

El monitoreo microbiológico y la tipificación de los microorganismos deben ser realizados en medios de cultivo adecuados para la promoción de crecimiento y la identificación de los microorganismos. La cantidad y ubicación de los puntos para el monitoreo microbiológico dependerá del tamaño del área, los puntos seleccionados deben ser representativos del área, no cerca de difusores o extractores del sistema de aire acondicionado, etc. El monitoreo se debe realizar por el método de sedimentación de placas petri con agar o mediante el método centrifugo, que es un muestreo de aire mediante equipo mecánico que permite determinar la contaminación microbiológica en función del volumen del aire muestreado o mediante el muestreo de superficies del área y equipo por medio de hisopos estériles<sup>B</sup>.

Los resultados deberán leerse de acuerdo al tiempo de incubación de los medios de cultivo y serán anotados en bitácoras o formatos de informe de resultados según sea el caso.

(7) Determinación de los niveles de iluminación.

Se deben determinar los niveles de iluminación en las áreas, verificando que el cuarto limpio cumpla con los criterios de aceptación definidos, se realizará con ayuda

del luxómetro, el cual deberá contar con calibración vigente y operado de acuerdo a un procedimiento de operación. Los resultados deben ser anotados en una bitácora o formato de informe de resultados, ya que éstos forman parte del reporte de resultados de la validación al igual que el tratamiento estadístico que reciban los mismos <sup>10</sup>

### **CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO.**

Las pruebas a realizar durante esta etapa son sumamente semejantes a las de la calificación de operación, la diferencia se encuentra en que el área durante la realización de la calificación de funcionamiento, se encontrará en condiciones normales de operación, con equipos funcionando y operadores trabajando, el área se está retando, las condiciones que deben imperar es ésta deben cumplir con los especificado en el diseño de la misma.

Las pruebas a realizar son las siguientes

- (1) Determinación de la clase de aire, ésta se realiza mediante conteos de partículas dentro de las áreas, el número total de los conteos y la ubicación de los mismos se realiza mediante el cálculo del número como anteriormente se mencionó.

Por lo que los monitoreos de partículas de un tamaño de 0.5 y 5.0  $\mu\text{m}$ , deben ser realizados en diferentes puntos en toda el área, considerando las dimensiones de la misma y de acuerdo a los criterios del Federal Standard 209-E, para evaluar la clase de aire que se encuentra en las diferentes zonas de las áreas de sólidos, los monitoreos se realizan con un contador láser de partículas marca Met-One modelo 200-I, con fecha de

calibración vigente y de acuerdo al procedimiento de operación escrito para éste. De cada punto monitoreado se debe ubicar e indicar su localización, así como codificar y realizar cuando menos un mínimo de tres lecturas, el volumen de aire muestreado debe ser de un m<sup>3</sup> o de un ft<sup>3</sup>, de acuerdo al sistema de medición empleado<sup>10</sup>.

(2) *Determinación de presión diferencial*

Se determinan las presiones diferenciales que existen entre un cuarto limpio y sus áreas adyacentes con ayuda de un indicador de presión diferencial, se puede medir la presión diferencial entre los diferentes cuartos limpios que se encuentran en el área o como presión absoluta detectada en cada cuarto. El instrumento empleado debe contar con calibración vigente y debe ser operado de acuerdo a un procedimiento de operación escrito para este fin. Los resultados deben ser anotados en una bitácora o en un formato de informe de resultados especial para presión diferencial o absoluta.

(3) *Monitoreo de temperatura y humedad*

Se deben determinar las condiciones ambientales de temperatura y humedad, para ello se instala en el área un instrumento indicador de temperatura y humedad ubicados en lugares que no estén cercanos a rejillas de inyección y extracción y que no estén influenciados por temperaturas o humedades de la maquinaria o el personal adyacente ya que solo se deben medir y determinar las condiciones generales del área.

Se deben establecer los tiempos de lectura de los parámetros y reportar los resultados en un formato de informe de resultados o en una bitácora. El instrumento

empleado para determinar la temperatura y la humedad relativa debe contar con calibración vigente y operados de acuerdo a un procedimiento de operación.

**(4) Monitoreo microbiológico.**

El monitoreo microbiológico y la tipificación de los microorganismos deben ser realizados en medios de cultivo adecuados para la promoción de crecimiento y la identificación de los microorganismos. La cantidad y ubicación de los puntos para el monitoreo microbiológico dependerá del tamaño del área, los puntos seleccionados deben ser representativos del área, no cerca de difusores o extractores del sistema de aire acondicionado, etc. El monitoreo se debe realizar por el método de sedimentación de placas petri con agar o mediante el método centrifugo, que es un muestreo de aire mediante equipo mecánico que permite determinar la contaminación microbiológica en función del volumen del aire muestreado o mediante el muestreo de superficies del área y equipo por medio de hisopos estériles<sup>8</sup>

Los resultados deberán leerse de acuerdo al tiempo de incubación de los medios de cultivo y serán anotados en bitácoras o formatos de informe de resultados según sea el caso.



## **CAPITULO IV**

### **CRITERIOS DE ACEPTACIÓN.**

#### **CALIFICACIÓN DE DISEÑO.**

La etapa de diseño debe cubrir los siguientes puntos:

- (a) Las áreas localizadas, diseñadas y adaptadas de acuerdo a la capacidad de producto que se tenga, a la diversidad de los productos que se fabriquen y de acuerdo al tipo de operaciones a que se destinen, de tal forma que se reduzcan al mínimo los errores, permitiendo una limpieza y mantenimiento adecuado, a fin de evitar la contaminación cruzada o contaminantes externos.
- (b) Contar con acabados sanitarios, como son
  - ❖ Pisos, muros y techos lisos y continuos.
  - ❖ Lámparas empotradas a nivel del techo con micas protectoras y lisas.
  - ❖ Las tuberías que conducen los servicios deben estar ocultas y solamente dentro del área deben encontrarse las tomas de los servicios.
  - ❖ Las ventanas deben estar a paño con el muro, de una sola pieza y no deben tener la posibilidad de abrirse.

- ❖ Las puertas deben ser abatibles y de materiales lisos, que eviten sitios de difícil limpieza.
  
- ❖ Las uniones entre piso, muro y techo deben contar con curvas sanitarias
  
- (c) La iluminación debe ser tal que proporcione al operador una adecuada visibilidad considerando el proceso a realizar, debido a que algunos principios activos son degradables a la luz.
  
- (d) Las áreas deben estar diseñadas con los servicios mínimos requeridos como son agua, electricidad, aire comprimido, vapor, etc. y de las calidades especificadas para el proceso a realizar.
  
- (e) El diseño del área debe considerar un flujo libre de personal y materiales que no pongan en riesgo la calidad de los productos, los procesos, los materiales y al personal.
  
- (f) Los sistemas de ventilación y extracción del aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan la introducción de contaminantes externos a las áreas de producción.
  
- (g) En las áreas donde sea necesario se debe contar con condiciones reguladas de temperatura y/o humedad.
  
- (h) Las presiones diferenciales de las áreas deben estar balanceadas de tal forma que sean negativas en relación al pasillo interno del módulo o área de fabricación adyacente, a fin de minimizar la posibilidad de contaminación cruzada.

- (i) Todas la tuberías fijas deben estar identificadas respecto al material que conducen de acuerdo a un código de colores.
- (j) El diseño contempla el tamaño de los drenajes
- (k) Dentro del diseño se debe contemplar la separación física definida para las diferentes etapas de producción.
- (l) Se debe considerar el recubrimiento de las superficies, el cual debe ser de materiales resistentes para permitir la aplicación de agentes químicos durante su limpieza y desinfección
- (m) En aquellos procesos donde exista generación de polvos se debe contar con un sistema de extracción de éstos, el cual deberá ser eficiente, de fácil limpieza y mantenimiento
- (n) Los equipos deben ser colocados donde exista fácil acceso a los servicios y suministro para su operación.

#### **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.**

Dentro de la calificación de instalación se debe verificar que las instalaciones de las áreas de manufactura de formas farmacéuticas sólidas no estériles son las necesarias y adecuadas para llevar a cabo las actividades requeridas (granulación, secado, mezclado y tamizado, tableado y grageado).

- (i) Todas la tuberías fijas deben estar identificadas respecto al material que conducen de acuerdo a un código de colores.
- (j) El diseño contempla el tamaño de los drenajes
- (k) Dentro del diseño se debe contemplar la separación física definida para las diferentes etapas de producción.
- (l) Se debe considerar el recubrimiento de las superficies, el cual debe ser de materiales resistentes para permitir la aplicación de agentes químicos durante su limpieza y desinfección
- (m) En aquellos procesos donde exista generación de polvos se debe contar con un sistema de extracción de éstos, el cual deberá ser eficiente, de fácil limpieza y mantenimiento
- (n) Los equipos deben ser colocados donde exista fácil acceso a los servicios y suministro para su operación.

#### **CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN.**

Dentro de la calificación de instalación se debe verificar que las instalaciones de las áreas de manufactura de formas farmacéuticas sólidas no estériles son las necesarias y adecuadas para llevar a cabo las actividades requeridas (granulación, secado, mezclado y tamizado, tableteado y grageado).

El área de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles debe cubrir:

(a) Los acabados arquitectónicos que deben presentar éstas, son lo siguientes:

- Las dimensiones de las áreas, así como su diseño facilitan y permiten desarrollar de manera eficaz las actividades que en ellas se desarrollan
- Los muros son lisos y sin grietas
- El techo debe ser de plafón hermético, liso y sin grietas
- El piso presenta un acabado liso y libre de grietas
- Las uniones entre pisos, techos y muros son con curvas sanitarias
- Las puertas de las áreas son lisas, construidas en materiales resistentes a la aplicación continua de agentes químicos y que no desprendan partículas. Las puertas se ajustan totalmente a los marcos, tanto en su parte lateral como superior y en caso de las puertas de doble hoja éstas presentan un buen sello entre cada hoja
- Los vidrios que existen en las puertas están perfectamente sujetos al empaque.
- Las lámparas y los extremos entre el plafón y las tapas de las lámparas se encuentran debidamente sellados.

- Los drenajes, tarjas y lavamanos son excluidos de las áreas de producción, por lo que el área cuenta con una zona de lavado de equipo.
- Las ventanas están selladas y no presentan cornizas o áreas en donde se acumule polvo o contaminantes.
- Los vidrios que existen en las ventanas deben estar perfectamente sujetos al empaque.
- Los contactos e interruptores eléctricos están debidamente sellados al muro y no presentan cables visibles, además de ser del voltaje requerido y en el número necesario
- Las áreas están correctamente iluminadas, y la luz no altera la calidad de los productos en proceso.
- Los servicios llegan del entepiso a las áreas y están debidamente sellados para evitar que exista contaminación.
- Los servicios auxiliares están debidamente identificados y además en éstos se identifica el sentido del flujo.
- De los servicios se cuenta con planos de localización y descripción de todos los servicios auxiliares existentes.

- Las rejillas de extracción e inyección de aire está debidamente colocadas y limpias, además de que cuentan con diseño que evita al máximo la acumulación de polvo y están fabricados de materiales no susceptibles a la oxidación.
- Las áreas cuentan con una ruta de evacuación para casos de emergencia, la cual está debidamente identificada.
- Las salidas de emergencia son de fácil acceso para todo el personal y se encuentran en condiciones óptimas para su utilización y rápida evacuación

En la calificación de instalación se abarcan desde los acabados en las áreas, todos los servicios involucrados en cada una de ellas, así como la seguridad necesaria en cada área

Durante la calificación de diseño se deben cubrir todas las características físicas que el área debe cubrir, esta fase es de continuo cambio durante el desarrollo del proceso, pero una vez finalizado tanto planos como cartas de materiales están deben especificar por escrito que cambios existieron de acuerdo al proyecto original y como quedaron finalmente. La calificación de instalación verifica que lo planteado en el diseño fue cubierto durante la etapa de construcción, de igual modo que durante el uso y operación del área no se han dañado los acabados de ésta, así como los cambios realizados en las áreas han sido documentados (por ejemplo actualización de planos de servicios o tomas).

## **CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN.**

Los parámetros a verificar en la calificación de operación para un área controlada que cubre con los parámetros para un área clase 100 000 (en sistema SI M6.5) son:

### **(1) Determinación de la clase de aire**

Debido a que cada operación de manufactura requiere de un nivel apropiado de aire limpio, para minimizar los riesgos de contaminación microbiana o por partículas del producto o de los materiales que se están manejando

Se requiere que las áreas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles, sean áreas controladas en cuanto al número de partículas presentes en éstas:

Las áreas deben cumplir con la especificación marcada para una zona limpia controlada en cuanto al número máximo permitido de partículas de un tamaño menor o igual a  $0.5 \mu\text{m}/\text{ft}^3$  (100 000 partículas ó de 3 530 000 partículas por metro cúbico) y de  $5.0 \mu\text{m}/\text{ft}^3$  (700 partículas ó de 24 700 partículas por metro cúbico).

### **(2) Velocidad de aire en difusores.**

Se debe medir las velocidades de aire de alimentación para cada uno de los inyectores de las áreas de formas farmacéuticas sólidas ubicados en los diferentes cubículos de producción y área general, el valor de velocidad se tomará como dato para calcular el número de cambios de aire por hora y deberá tener un valor promedio de 0.02 a  $0.03 \text{ m/s}^{10}$ .



**(3) Determinación de presión diferencial.**

Los diferentes cubículos de producción de las áreas de sólidos deberán presentar una presión negativa con respecto al área general<sup>4</sup>.

**(4) Número de cambios de aire por hora.**

El número de veces que el total del volumen de aire que tiene un cuarto en  $\text{ft}^3$  o en  $\text{m}^3$  es reemplazado y filtrado en un minuto o en una hora, junto con la eficiencia del filtro son los dos más importantes factores que proveen y mantienen las condiciones ambientales libres de contaminantes

Número de cambios de aire por hora, de los datos de velocidades de aire de alimentación se establece el número de recambios de aire para cada área, un área controlada debe cumplir en general con un mínimo de 30 cambios de aire por hora o 0.5 cambios por minuto<sup>10</sup>

Durante las pruebas realizadas a los cuartos limpios, un alto número de cambios de aire puede garantizar el control de la temperatura y humedad relativa y la presurización del cuarto bajo tales condiciones dinámicas<sup>10</sup>.

**(5) Monitoreo de temperatura y humedad.**

La temperatura en las áreas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles deben de tener en general condiciones de confort para los operadores que laboran dentro del área.

El control de la temperatura es requerido para proveer condiciones estables para materiales e instrumentos, ya que la temperatura varía por la iluminación y por el calor generado por la maquinaria y/o el personal<sup>10</sup>.

El control de la humedad dentro de un área es necesario para:

- ( a ) Prevenir corrosión y/o oxidación.
- ( b ) Prevenir condensados en las superficies de trabajo.
- ( c ) Reducir las cargas estáticas.
- ( d ) Proveer al personal condiciones de confort.
- ( e ) Prevenir contaminación al producto.
- ( f ) Compensación para materiales higroscópicos y
- ( g ) Control del crecimiento microbiológico.

Generalmente deben tener un promedio de 19 a 25°C y la humedad relativa debe tener un valor promedio en un intervalo del 40 al 55%.

Un valor de humedad menor al 40% puede formar cargas estáticas y atraer partículas de polvo con los que se puede afectar la calidad del aire (conteo de partículas)<sup>10</sup>.

**(6) Monitoreo microbiológico.**

Monitoreo microbiológico, para una clase controlada (que cubre los parámetros para un área clase 100 000) son un número máximo de 500 microorganismos viables permitidos por m<sup>3</sup> mediante el método centrífugo y de 50 UFC por el método de sedimentación de placas de agar.

**(7) Determinación de los niveles de iluminación.**

Determinación de los niveles de iluminación, cada una de las áreas que conforman las áreas de sólidos, deberán contar con una iluminación de 300 lux, en los puntos de trabajo (laboratorio químico, de acuerdo Norma Oficial Mexicana NOM-025-STPS 1994. Relativa a los niveles y condiciones de iluminación que deben tener los centros de trabajo).

**CALIFICACIÓN DE FUNCIONAMIENTO.**

Las pruebas que se realizan son las siguientes, cumpliendo con los requerimientos o criterios de aceptación que a continuación se describen:

**(1) Determinación de la clase de aire**

Se requiere que las áreas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles, sean áreas controladas en cuanto al número de partículas presentes en éstas:

Las áreas deben cumplir con la especificación marcada para una zona limpia controlada en cuando al número máximo permitido de partículas de un tamaño menor o igual a  $0.5 \mu\text{m}/\text{ft}^3$  (100 000 partículas ó de 3 530 000 partículas por metro cúbico) y de  $5.0 \mu\text{m}/\text{ft}^3$  (700 partículas ó de 24 700 partículas por metro cúbico)

(2) Determinación de presión diferencial

Determinación de presión diferencial, los diferentes cubículos de producción de las áreas de sólidos deberán presentar una presión negativa con respecto al área general.

(3) Monitoreo de temperatura y humedad

La temperatura en las áreas de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles deben de tener en general condiciones de confort para los operadores que laboran dentro del área, generalmente deben tener un promedio de 19 a 25°C y la humedad relativa debe tener un valor promedio en un intervalo del 40 al 55%, sin afectar la estabilidad del producto en proceso<sup>10</sup>

(4) Monitoreo microbiológico.

Monitoreo microbiológico, para una clase controlada (que cubre los parámetros para un área clase 100 000) son un número máximo de 500 microorganismos viables permitidos por  $\text{m}^3$  mediante el método centrífugo y de 50 UFC por el método de sedimentación de placas de agar.

## **CAPITULO V.**

### **PROTOCOLO DE VALIDACIÓN EJEMPLO**

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97 hoja 1

**VALIDACIÓN  
AREA DE FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
( GRANULADOS, TABLETAS Y GRAGEAS )**

**PROTOCOLO  
CODIGO  
10- 008 - 97**

**FECHA DE EMISIÓN: AGOSTO - 1997**

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97                      hoja    2**

**Validación  
Area de Sólidos.  
( Granulados, tabletas y grageas )**

**Sección de Firmas:**

**Elaboración:**

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Gerente de Producción:**

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Gerente de Control de Calidad:**

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Aseguramiento de Calidad:**

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja    3

**Objetivo:**

Demostrar con evidencia documentada que las áreas de Granulados, Tabletas y Grageas cumplen con los requerimientos para el proceso de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles.

**Indice:**

1.0	Introducción	4
2.0	Descripción del Area	5
3.0	Plan de Prueba	6
3.1	Calificación de diseño	6
3.2	Calificación de instalación	7
3.3	Calificación de operación	8
3.4	Calificación de funcionamiento	12
4.0	Criterios de Aceptación	15
5.0	Bibliografía	22
6.0	Formatos de informe de resultados	24
6.1	Calificación de instalación	24
6.2	Calificación de operación	33
6.3	Calificación de funcionamiento	38



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja 4

**1.0 Introducción.**

El propósito de este protocolo es proporcionar la documentación necesaria para la realización de la validación de un área controlada.

En la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, es necesario asegurar que los productos terminados sean de la calidad requerida, para lo cual se requiere de instalaciones, que deben estar localizadas, diseñadas y adaptadas de acuerdo a la capacidad de producción y a la diversidad de productos que se fabriquen y tipo de operaciones que se realicen en ellas, reduciendo al mínimo el riesgo de errores, permitiendo una limpieza y mantenimiento adecuados.

La calificación de un área comprende un conjunto de actividades que tienen por objetivo demostrar que está cumple con los requerimientos y especificaciones necesarias para su correcto funcionamiento de acuerdo a los lineamientos establecidos en la normatividad correspondiente dicha Validación constará básicamente de cuatro aspectos fundamentales que son: calificación de diseño, calificación de la instalación, calificación de operación y calificación de funcionamiento , desarrollando *la metodología y puntos específicos, así como los criterios de aceptación en cada una de las fases.*

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 5

**2.0 Descripción del Area.**

Para la producción de formas farmacéuticas sólidas, dentro de las instalaciones de la empresa, se cuenta con tres áreas: Granulados, tabletas y grageas, las cuales están separadas físicamente.

El área consiste de cuartos controlados terminados y listos para la operación, con todos los servicios funcionando

Todos los servicios con los que cuenta el área son distribuidos desde el piso técnico que se encuentra en la parte superior de la planta de manufactura, estos servicios son: agua fría, agua caliente, vapor industrial, aire comprimido, agua desmineralizada, gas oxígeno, gas nitrógeno, gas L.P., aire comprimido y energía eléctrica.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 6

**3.0 Plan de prueba.**

La validación de las áreas de sólidos se realizará en las siguientes etapas:

**3.1 Calificación de diseño.**

**Objetivo:**

Establecer los parámetros y especificaciones con que deben cumplir las Areas de Sólidos.

**Metodología:**

a. Deberá ser reunida toda la información necesaria relacionada con el diseño y planeación del área de Sólidos. Se deben establecer los materiales de construcción que deben ser utilizados, así como el tipo de acabados y medidas necesarias para el emplazamiento físico del local, por otro lado se deben delimitar las características con que debe contar el área y describir todos y cada uno de los sistemas auxiliares que se requieran, (como son energía eléctrica, agua, vapor, sistema de aire, etc).

Se debe documentar la justificación completa del proyecto y las condiciones de estructuración del mismo, como parte de la información se deben encontrar lay-outs, cartas de garantía de materiales y todo aquel documento que demuestre que el material empleado es el adecuado para el tipo de construcción que se lleva a cabo.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 7

b. Deberá realizarse el seguimiento del diseño de las áreas de Sólidos mediante el Anexo de informe de resultados I, para la Calificación de diseño, cualquier desviación encontrada deberá quedar debidamente documentada.

### **3.2 Calificación de instalación.**

#### **Objetivo:**

Demostrar que las áreas de sólidos cumplen con los parámetros de diseño para una área de fabricación de formas farmacéuticas sólidas no estériles de acuerdo a las normas correspondientes y con los requerimientos internos de la empresa.

#### **Metodología:**

a. Verificar que las áreas cumplen con los requerimientos y especificaciones para la fabricación de productos farmacéuticos sólidos a través de la realización de una hoja de cotejo. (Formato de informe de resultados 1 Calificación de Instalación)

b. Verificar que el Departamento de Mantenimiento haya identificado correctamente los contactos indicando su voltaje, verificando que exista el informe de resultados correspondiente emitido por el Departamento de Mantenimiento Eléctrico, el cual deberá ser anexado al informe de resultados de la Calificación de Instalación.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja **5**

c. Los instrumentos de medición, (Presión diferencial, temperatura y humedad relativa) con los que se monitorean las condiciones ambientales en las áreas, deberán estar calibrados y considerados dentro de un programa de calibración, así mismo una copia de los reportes de calibración de los instrumentos deberán ser anexados al informe de resultados de la calificación de esta fase ( Formato de informe de resultados 2. Lista de Instrumentos ).

**3.3 Calificación de operación:**

**Objetivo:**

Mostrar de manera documentada que las diferentes áreas de sólidos cuentan y cumplen de forma reproducible y confiable con las condiciones de trabajo requeridas en ellas, de acuerdo al proceso de manufactura, ahí involucrado.

**Metodología:**

Se verificarán los parámetros de las condiciones ambientales que se deben encontrar dentro de las áreas de sólidos, clasificadas como áreas controladas.

Verificando los siguientes parámetros:

a. Determinación de la clase de aire.



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97                      hoja    10**

informe de resultados correspondiente (Formato de informe de resultados 5, Presión diferencial).

d.      Número de cambios de aire por hora.

Con los resultados de velocidad de aire, área del inyector o difusor de aire, y el volumen del cuarto en estudio, se deberán determinar los cambios del volumen total de aire que se tiene en cada cubiculo y del área en general. (Ver Procedimiento de Operación de Validación de Areas de Manufactura)

e.      Monitoreo de temperatura y humedad.

Se deberán determinar las condiciones ambientales de temperatura y humedad, instalando un sensor de temperatura y humedad relativa marca Telog, el cual deberá contar con calibración vigente, las lecturas se registrarán cada dos horas durante un período de tres días para conocer el comportamiento de estos parámetros en cada cuarto limpio, demostrando que son capaces de mantenerse dentro de los límites establecidos, los resultados obtenidos deberán ser procesados de acuerdo al Procedimiento de Operación del equipo y el referente al monitoreo de temperatura y humedad en las áreas de manufactura. Los resultados deberán ser reportados en el Formato de informe de resultados 7, Monitoreo de temperatura y humedad.

**PROCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 11

f. **Monitoreo microbiológico.**

El monitoreo microbiológico y la tipificación de los microorganismos serán realizados por parte del Departamento de Microbiología, en apoyo a la Validación de Areas, en base los procedimientos correspondientes, generados por el área de Garantía de Calidad.

g. **Determinación de los niveles de iluminación.**

Se deberán determinar los niveles de iluminación en las áreas, verificando que cada cuarto limpio cumpla con los criterios de aceptación definidos, se realizará con ayuda del luxómetro fabricado por Universal Ent. modelo DLM2 y con calibración vigente, las determinaciones deberán realizarse a una altura de 1.20 m sobre nivel de piso terminado, en los puntos donde generalmente se realizan las actividades, los resultados deberán ser anotados en el Formato de informe de resultados 6, Determinación de los niveles de iluminación, anexándolos en el informe de resultados correspondiente (Consultar el Procedimiento del Uso del Luxómetro y de la Determinación de los niveles de iluminación).



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 12

**3.4 Calificación de funcionamiento:**

**Objetivo:**

Demostrar de manera documentada que las diferentes áreas de sólidos cuentan y cumplen de forma reproducible y confiable con las condiciones de trabajo requeridas en ellas, con todos los servicios en operación y personal presente en condiciones normales de operación.

**Metodología:**

Se verificarán los parámetros de las condiciones ambientales que se deben encontrar dentro de las áreas de sólidos, clasificadas como áreas controladas.

Verificando los siguientes parámetros:

a. Determinación de la clase de aire.

Se realizará el monitoreo estático de partículas de un tamaño de 0.5  $\mu\text{m}$  en diferentes puntos en toda el área, considerando las dimensiones de la misma y de acuerdo a los criterios del Federal Standard 209-E, para evaluar la clase de aire que se encuentran en las diferentes zonas de las áreas de sólidos, los monitoreos se realizan con el contador láser de partículas marca Met-One y con fecha de calibración y los resultados deben encontrarse en el informe de resultados correspondiente para esta

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja    13

fase (ver Procedimiento de Operación Validación de Areas de Manufactura). Se deberán anotar los resultados obtenidos en campo en el Formato de informe de resultados 8, Conteo de partículas.

**b. Determinación de Presión Diferencial.**

Se determinarán las presiones diferenciales que existen entre un cuarto limpio y sus áreas adyacentes, con ayuda del multimetro digital Air-Data, con calibración vigente (ver Procedimiento de Operación correspondiente), y los resultados obtenidos deberán ser escritos en el formato anexo para tal propósito y anexados al informe de resultados correspondiente (Formato de informe de resultados 9, Presión diferencial).

**c. Monitoreo de temperatura y humedad.**

Se deberán determinar las condiciones ambientales de temperatura y humedad, instalando un sensor de temperatura y humedad relativa marca Telog, el cual deberá contar con calibración vigente, las lecturas se registrarán cada dos horas durante un período de dos días para conocer el comportamiento de estos parámetros en cada cuarto limpio, demostrando que son capaces de mantenerse dentro de los límites establecidos, los resultados obtenidos deberán ser procesados de acuerdo al Procedimiento de Operación del equipo y el referente al monitoreo de temperatura y humedad en las áreas de manufactura. Los resultados deberán ser anotados en el Formato de informe de resultados 10, Monitoreo de temperatura y humedad.

**PROCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 14

Dichas lecturas deben realizarse cada 2 horas durante el transcurso de una semana en horas de producción.

d. **Monitoreo microbiológico**

El monitoreo microbiológico y la tipificación de los microorganismos serán realizados por parte del Departamento de Microbiología, en apoyo a la Validación de Areas, en base los procedimientos correspondientes, generados por el área de Garantía de Calidad.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97 hoja 14

Dichas lecturas deben realizarse cada 2 horas durante el transcurso de una semana en horas de producción

d. **Monitoreo microbiológico**

El monitoreo microbiológico y la tipificación de los microorganismos serán realizados por parte del Departamento de Microbiología, en apoyo a la Validación de Areas, en base los procedimientos correspondientes, generados por el área de Garantía de Calidad.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja    15

**4.0 Criterios de aceptación.**

**4.1 Calificación de diseño.**

a. Las diferentes áreas de sólidos deberán cumplir con los parámetros para áreas controladas, deben cumplir con los siguientes parámetros:

- Deben contar con un flujo lógico de materiales.
- Las áreas deberán contar con instrumentos que indiquen la presión diferencial entre las áreas de fabricación ( cubículos ) y sus zonas adyacentes, así como de temperatura y humedad relativa en las áreas de producción.
- Las áreas limpias controladas deben tener acabados sanitarios que permitan la fácil limpieza de las mismas y eviten al máximo la acumulación de polvo y suciedad.
- Los pisos, paredes y techos de áreas limpias de controladas deben presentar acabados epóxicos.
- Los pisos en las áreas deberán ser totalmente lisos, evitando la presencia de registros de la red de drenaje.
- Las puertas deben ser de materiales que faciliten la limpieza de las mismas, que no desprendan partículas y sean resistentes a la aplicación de agentes químicos.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja 16

- Los marcos de las ventanas deben ser de algún material que no desprenda partículas y sea de fácil limpieza.
  
- Las áreas limpias controladas deben tener un suministro de aire acondicionado con una calidad tal que permita mantener como máximo 100,000 partículas de un tamaño  $\leq$  a 0.5  $\mu\text{m}$  por pie cúbico en ellas.
  
- El sistema de aire acondicionado en las áreas limpias controladas, debe proporcionar un número adecuado de cambios de aire por hora para mantener la calidad de aire necesaria en las áreas.
  
- En las áreas limpias controladas debe existir una presión diferencial positiva con respecto a las zonas de menor grado de limpieza.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL ÁREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja 17

**4.2 Calificación de instalación.**

- a. El área debe cumplir con los puntos que se encuentran en el listado de verificación para esta fase, en base a las características definidas en la Calificación de Diseño.
  
- b. Los contactos eléctricos deberán suministrar el voltaje requerido y especificado, evitando la existencia de variaciones de voltaje.
  
- c. Todos los instrumentos de medición deberán contar con certificado de calibración o reportes de calibración, así con etiquetas vigentes emitidas por el área de Metrología.

**4.3 Calificación de operación.**

- a. Para la clasificación de cuartos limpios las diferentes zonas que conforman las áreas de sólidos, deberán cumplir con los requerimientos:

Área general de granulados	Área Controlada
Cubículos de producción de granulados	Área Controlada
Área general de tabletas	Área Controlada
Cubículos de producción de tabletas	Área Controlada
Área general de grageas	Área Controlada
Cubículos de producción de grageas	Área Controlada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 18

Las áreas deben cumplir con la especificación marcada para una zona limpia controladas en cuanto al número máximo permitido de partículas de un tamaño de menor o igual a  $0.5\mu\text{m}/\text{ft}^3$  (100 000 partículas).

b. Se deben medir las velocidades de aire de alimentación para cada uno de los inyectores del área de sólidos ubicados en los diferentes cubículos de producción y área general, el valor de velocidad se tomará como dato para calcular el número de cambios de aire por hora, deberá tener un valor promedio de 0.02 a 0.03 m/s como mínimo.

Los resultados de campo serán escritos en el formato anexo para este propósito y los resultados deberán ser documentados en el informe de resultados correspondiente a esta fase

c. Determinación de presión diferencial, los diferentes cubículos de producción de las áreas de Sólidos deberán presentar una presión negativa con respecto al área general, con un valor mínimo de 0.02 InH<sub>2</sub>O.

d. Número de cambios de aire por hora, de los datos de velocidades de aire de alimentación se establece el número de recambios de aire para cada área, de acuerdo a la siguiente tabla:





**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 20

Area general de granulados	Area Controlada
Cubiculos de producción de granulados	Area Controlada
Area general de tabletas	Area Controlada
Cubiculos de producción de tabletas	Area Controlada
Area general de grageas	Area Controlada
Cubiculos de producción de grageas	Area Controlada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 21

Las áreas deben cumplir con la especificación marcada para una zona limpia controladas en cuanto al número máximo permitido de partículas de un tamaño de menor o igual a  $0.5\mu\text{m}$ /ft<sup>3</sup> (100 000 partículas)

- b. Determinación de presión diferencial, los diferentes cubículos de producción de las áreas de sólidos deberán presentar una presión negativa con respecto al área genera, con un valor mínimo de 0.02 InH<sub>2</sub>O
- c. Monitoreo de temperatura y humedad, la temperatura en las área deberá ser de 19 - 25°C y la humedad relativa del 40 al 55%
- d. Monitoreo microbiológico, será realizado por el departamento de Control y Aseguramiento de la Calidad, en base a sus procedimientos normalizados de operación correspondientes, con los siguientes criterios de aceptación de acuerdo a la clasificación de cuartos limpios:

<b>Area controlada</b>	<b>500</b>	<b>Número. máx. permitido de partículas viables /m<sup>3</sup></b>
------------------------	------------	--

**PROCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 22

**5.0 Bibliografía.**

- GMP-Compendium for Pharmaceutical Manufacture
  
- USP XXII
  
- Federal Standard 209 E.
  
- Proyecto de NOM - 059 - SSA1 - 1995. Buenas Prácticas de Manufactura para Establecimientos de la Industria Químico - Farmacéutica.
  
- Procedimiento de Operación del Monitoreo de Temperatura y Humedad en Areas de Manufactura y Almacenes.
  
- Procedimiento de Operación del Multimetro Digital Air-Data modelo ADM-870.
  
- Procedimiento de Operación del Contador Láser de Partículas Met-One modelo 200-I.
  
- Procedimiento de Operación del Sensor de Temperatura y Humedad marca Telog.
  
- Procedimiento de Operación, Validación de Areas de Manufactura.

**PROCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja    23

- Procedimiento de Operación, Uso del luxómetro marca Universal Ent. modelo DLM2.
  
- Procedimiento de Operación, Determinación de los niveles de iluminación.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 24

**6.0 Formatos de informes de resultados.**

**Formato de informe de resultados 1.  
Calificación de instalación**

**Dimensiones y acabados.**

1. El área cuenta con espacios físicos separados para cada una de las operaciones que se realizan en la fabricación de éstos productos.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

2. Las dimensiones del área así como su diseño facilitan y permiten desarrollar de manera eficaz las operaciones de producción a través de un flujo lógico de materiales.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

3. Los pisos, techos y paredes son lisos, sin fisuras y libres de grietas o pintura levantada.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

4. La pintura en techos y muros permite una fácil limpieza y permite la aplicación continua de agentes sanitizantes.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

5. Las puertas son lisas, de un material que no desprenda partículas y de fácil limpieza. Las contrachapas no permiten la acumulación de polvo.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97                      hoja    25**

6. Las puertas ajustan totalmente a los marcos en su parte lateral como superior, y en caso de las puertas de doble hoja, estas presentan buen sello entre cada hoja.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

7. Los puntos de unión entre lámparas y techo, están sellados para evitar contaminación procedente del espacio situado encima de los mismos.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

8. Las ventanas del área están selladas con respecto al marco no presentan cornizas o áreas donde se acumule polvo o contaminantes.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

9. Los vidrios que existen en puertas y ventanas estan perfectamente sujetos en el empaque.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

10. Las ventanas, tanto del área como de los cubiculos no tienen la posibilidad de abrirse.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

11. Las uniones entre vidrio y bastidor de la ventana son de fácil limpieza.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

12. Las uniones de los pisos, muros y techos presentan curvas sanitarias para reducir la acumulación de polvo y facilitar la limpieza del área.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 26

13. Existen lámparas con cubiertas selladas que eviten comunicación con el entepiso.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

14. Las rejillas de los difusores e inyectores de aire se observan limpias, son de material que no desprendan partículas y están emplazadas correctamente

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

15. Las rejillas de extracción e inyección de aire, deben ser libre de polvo y pintura. Además cuentan con un diseño que evita la acumulación de polvo y fabricadas en materiales no susceptibles a oxidación

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

16. Todas las áreas se mantienen ordenadas y limpias de acuerdo con los procedimientos de operación y programas de limpieza específicos.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

17. Existe un plano de localización y descripción de los sistemas con que cuenta el área.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

18. Los cubículos del área cuentan con suficiente espacio de trabajo que permita la colocación ordenada y lógica del equipo y los materiales

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

19. Los cubículos del área permiten un flujo lógico de materias primas y personal que asegure que no existe ningún riesgo para el proceso

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja    27

20. Todos y cada uno de los cubículos cuentan con acabados sanitarios y todas las superficies interiores son lisas, sin grietas e impermeables que permitan la aplicación de los agentes químicos empleados durante la sanitización.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**Instalación Sanitaria.**

21. Cada cubículo cuenta con uniones enter piso, muro, techo con curvas sanitarias que evite la acumulación de microorganismos y polvo

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

22. Las tarjas, lavabos y drenaje que existen en el área cuentan con tapa y trampas de sifón.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

23. Las áreas de lavado cuentan con la pendiente necesaria en el piso para evitar que exista acumulación de agua o inundación hacia otras áreas.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

24. Las áreas de lavado son de material resistente al ataque de detergentes y sanitizantes, así como de material de fácil limpieza.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

25. Las áreas de lavado y desagües están diseñadas, localizadas y mantenidas de tal manera que minimizan el riesgo de contaminación microbiológica.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**PROCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97                      hoja    28**

26. El drenaje para la eliminación de aguas industriales cuenta con una red de desague adecuada, de manera sanitaria y rápida

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**Instalación Hidráulica.**

27. Las tuberías de agua, aire comprimido y otros servicios, así como los ductos con cables de energía eléctrica y servicios de inyección y extracción de aire están instalados fuera de las áreas de fabricación y dentro de estas se encuentra únicamente la toma de servicio.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

28. Los servicios que llegan del entrepiso a las áreas de producción deben estar perfectamente sellados para evitar que exista contaminación.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

29. Las tuberías de servicio que se instalen en las áreas de producción deben ser nuevas y respetando el código de colores y dirección de flujo

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

30. La ubicación y diseño de las tuberías de servicios permiten su adecuado mantenimiento.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

31. Las redes de servicio no constituyen un riesgo de contaminación para el producto.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 29

32. Las instalaciones para servicio no están expuestas en el área, pero son de fácil acceso para su revisión periódica y además están identificadas con letreros y código de colores.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**Instalación Eléctrica**

33. Cada una de las áreas se encuentra iluminadas adecuadamente (300 lux)

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

34. Los contactos e interruptores del área están debidamente sellados con el muro.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

35. Los contactos de corriente eléctrica del área, son del voltaje requerido y en la cantidad necesaria dentro de la misma.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**Aire Acondicionado**

36. El área cuenta con sistemas de control y alarmas para el control de las condiciones ambientales.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

37. Los inyectores y extractores de aire del área se encuentran debidamente emplazados, en relación al marco.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**PROCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

Hoja 30

38. Los cubículos se encuentran ventilados de forma eficiente, de modo que el personal que ahí labora tenga condiciones de confort.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

39. Los cubículos cuentan con inyección de aire filtrado y extracción de aire, diseñados de tal forma que no permitan la introducción de contaminantes externos a las áreas de producción.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

40. Las presiones diferenciales están balanceadas de tal forma, que las áreas de fabricación contra pasillos internos sean negativas.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

41. Existe un sistema para medición y control de presiones diferenciales.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

### Seguridad

42. El área cuenta con puertas o salidas de emergencia, para ser utilizadas en los casos necesarios.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

43. Las salidas de emergencia en el área son de fácil acceso para todo el personal que elabora en el área.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

44. Las salidas de emergencia se encuentran en condiciones óptimas para su utilización y rápida evacuación.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 31

45. Se encuentran identificadas las salidas de emergencia y las rutas de evacuación son visibles para el personal.

Cumple \_\_\_\_\_ No cumple \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Observaciones:

---

---

---

---

---

---

---

\*Cualquier desviación debe ser documentada.

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97 hoja 32

Formato de informe de resultados 2.  
Lista de instrumentos.  
Calificación de instalación.

Instrumento y Marca: \_\_\_\_\_

Código: \_\_\_\_\_

Fecha de Calibración: \_\_\_\_\_

Fecha de Recalibración: \_\_\_\_\_

Revisado por: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Ubicación y comentarios:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hoja \_\_\_\_ de \_\_\_\_

\*Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 33

Formato de informe de resultados 3  
Conteo de partículas.

Calificación de operación

Monitoreo correspondiente a \_\_\_\_\_

Area de Manufactura \_\_\_\_\_

Tipo de muestreo \_\_\_\_\_

Instrumento \_\_\_\_\_

**RESULTADOS** (por triplicado):

Ubicación \_\_\_\_\_

- |    |                             |            |
|----|-----------------------------|------------|
| 1. | 0.5µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
|    | 5.0µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
| 2. | 0.5µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
|    | 5.0µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
| 3. | 0.5µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
|    | 5.0µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja 34

Formato de informe de resultados 4

**Monitoreo de velocidad de aire.**

Calificación de operación

Monitoreo correspondiente a \_\_\_\_\_  
Área de Manufactura \_\_\_\_\_  
Instrumento \_\_\_\_\_

Velocidad de aire (m/s)

Difusor	lectura 1	lectura 2	lectura 3	Promedio
1 _____	_____	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____	_____
3 _____	_____	_____	_____	_____
4 _____	_____	_____	_____	_____
5 _____	_____	_____	_____	_____
6 _____	_____	_____	_____	_____
7 _____	_____	_____	_____	_____
8 _____	_____	_____	_____	_____

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada



**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja 35

Formato de informe de resultados 5.

**Determinación de presión diferencial.**

Calificación de operación

Monitoreo correspondiente a \_\_\_\_\_  
 Área de Manufactura \_\_\_\_\_  
 Instrumento \_\_\_\_\_

**Presión diferencial (InH<sub>2</sub>O).**

Ubicación	lectura 1	lectura 2	lectura 3	Promedio
1 _____	_____	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____	_____
3 _____	_____	_____	_____	_____
4 _____	_____	_____	_____	_____
5 _____	_____	_____	_____	_____
6 _____	_____	_____	_____	_____
7 _____	_____	_____	_____	_____
8 _____	_____	_____	_____	_____

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS  
Código 10-008-97**

hoja 36

Formato de informe de resultados 6

**Determinación de los niveles de iluminación**

Calificación de operación

Monitoreo correspondiente a \_\_\_\_\_  
Área de Manufactura \_\_\_\_\_  
Instrumento \_\_\_\_\_

**Nivel de iluminación (lux)**

Ubicación	lectura 1	lectura 2	lectura 3	Promedio
1 _____	_____	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____	_____
3 _____	_____	_____	_____	_____
4 _____	_____	_____	_____	_____
5 _____	_____	_____	_____	_____
6 _____	_____	_____	_____	_____
7 _____	_____	_____	_____	_____
8 _____	_____	_____	_____	_____

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA**  
**FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja 37

Formato de informe de resultados 7.  
**Determinación de temperatura y humedad.**  
Calificación de operación

Monitoreo correspondiente a: \_\_\_\_\_  
Area de Manufactura: \_\_\_\_\_  
Instrumento: \_\_\_\_\_

Ubicación: \_\_\_\_\_

Temperatura (°C)				Humedad (%)			
1.	lect 1	lect 2	lect 3 Prom.	lect 1	lect 2	lect 3 Prom.	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
			Fecha: _____			Hora: _____	
2.	lect 1	lect 2	lect 3 Prom.	lect 1	lect 2	lect 3 Prom.	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
			Fecha: _____			Hora: _____	
3.	lect 1	lect 2	lect 3 Prom.	lect 1	lect 2	lect 3 Prom.	
	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
			Fecha: _____			Hora: _____	

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97 hoja 38

Formato de informe de resultados 8.  
Cuento de partículas.

Calificación de funcionamiento

Monitoreo correspondiente a \_\_\_\_\_

Area de Manufactura: \_\_\_\_\_

Tipo de muestreo \_\_\_\_\_

Instrumento \_\_\_\_\_

**RESULTADOS (por triplicado):**

Ubicación: \_\_\_\_\_

- |    |                             |            |
|----|-----------------------------|------------|
| 1. | 0.5µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
|    | 5.0µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
| 2. | 0.5µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
|    | 5.0µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
| 3. | 0.5µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |
|    | 5.0µm/ft <sup>3</sup> _____ | Partículas |

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA  
FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
Código 10-008-97                      hoja    39

Formato de informe de resultados 9

**Determinación de presión diferencial.**

Calificación de funcionamiento

Monitoreo correspondiente a: \_\_\_\_\_  
Area de Manufactura: \_\_\_\_\_  
Instrumento: \_\_\_\_\_

**Presión diferencial (InH<sub>2</sub>O).**

Ubicación	lectura 1	lectura 2	lectura 3	Promedio
1 _____	_____	_____	_____	_____
2 _____	_____	_____	_____	_____
3 _____	_____	_____	_____	_____
4 _____	_____	_____	_____	_____
5 _____	_____	_____	_____	_____
6 _____	_____	_____	_____	_____
7 _____	_____	_____	_____	_____
8 _____	_____	_____	_____	_____

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo.

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

**PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL AREA**  
**FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS**  
**Código 10-008-97**                      hoja    40

Formato de informe de resultados 10.  
**Determinación de temperatura y humedad.**  
 Calificación de funcionamiento

Monitoreo correspondiente a: \_\_\_\_\_  
 Área de Manufactura \_\_\_\_\_  
 Instrumento: \_\_\_\_\_

Ubicación: \_\_\_\_\_

Temperatura (°C)				Humedad (%)			
<b>1.</b>							
lect 1	lect 2	lect 3	Prom.	lect 1	lect 2	lect 3	Prom.
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Fecha: _____				Hora: _____			
<b>2.</b>							
lect 1	lect 2	lect 3	Prom.	lect 1	lect 2	lect 3	Prom.
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Fecha: _____				Hora: _____			
<b>3.</b>							
lect 1	lect 2	lect 3	Prom.	lect 1	lect 2	lect 3	Prom.
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Fecha: _____				Hora: _____			

\* Puntos ubicados de acuerdo al plano anexo

Observaciones: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Realizó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
 Revisó: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

\* Cualquier desviación debe ser documentada

## CAPÍTULO VI.

### DISCUSIÓN.

En general en las áreas de producción de formas farmacéuticas existe la necesidad de asegurar que todos los pasos que involucra un proceso de producción estén siendo realizados de manera confiable, reproducible y segura, estas mismas características debe cumplir el proceso de validación, además de dejar todo por escrito, tanto pruebas de verificación, plan de trabajo y resultados obtenidos deben ser documentados, con lo que la validación toma un giro importante a fin de evitar malas decisiones, estar seguro que lo que se está realizando es lo correcto

Al validar un área se asegura que el entorno en el que se desarrolla la producción es seguro y que no representa un riesgo para el proceso, evitando así posibles fuentes de contaminación o degradación del producto

Cada prueba desarrollada o efectuada tiene un objetivo común asegurar la calidad del producto y la mayoría de ellas son determinadas por regulaciones sanitarias, ya sea nacionales o internacionales.

Así pruebas como el conteo de partículas está descrita en bibliografía internacional y nacional 4,5,10 y 11 , para garantizar que el aire de entorno al proceso de producción es limpio y de condiciones conocidas y controladas, ya que es obtenido mediante los sistemas de aire acondicionado, utilización de filtros en éste y de la integración de sistemas de control, así se puede controlar la temperatura y humedad dentro del área, presión diferencial y cambios de aire, interdependiendo las diferentes variables.

Finalmente la importancia de la validación reside en evitar costos de reprocesos y asegurar que se logra la calidad de los productos que fueron elaborados bajo altos estándares de confiabilidad dando la seguridad de crear marcas que permanezcan en el mercado.



## **CAPÍTULO VII.**

### **CONCLUSIONES.**

De manera global se cubrieron tanto la importancia de la validación y de realizar ésta en un área controlada de producción de formas farmacéuticas sólidas no estériles, así como de describir los puntos más sobresalientes para la realización de un protocolo de validación.

Se logró realizar un documento que sirva de guía para la validación de áreas controladas, dejando por escrito los requerimientos mínimos y generales para la realización de un protocolo de validación de áreas de formas farmacéuticas sólidas no estériles, así como la ejecución del mismo y los criterios de aceptación que deben cubrirse durante las calificaciones que forman parte de la validación

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. **Guía de buenas prácticas de manufactura para la fabricación de farmoquímicos, Comité de elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, SSA, México D F. 1991**
2. **Area asépticas, hornos y autoclaves, Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, SSA, México D F. 1990**
3. **Comité de Redacción de Guías Generales de Validación, Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, SSA, México D F. 1990**
4. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico-Farmacéutica**
5. **Validation of Aseptic Pharmaceutical Process. Frederick J. Carleton, Agalloco James, Ed. Marcel Dekker Inc, U S A., 1986.**
6. **Norma Oficial Mexicana NOM-025-STPS 1994. Relativa a los niveles y condiciones de iluminación que deben tener los centros de trabajo**
7. **Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-060-SSA1-1993, Regulación sanitaria para establecimientos de la industria química-farmacéutica.**

8. Carlberg David M., Cleanroom Microbiology for the Non-Microbiologist, Ed. Interpham Press, Inc., U.S.A., 1995.
9. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. World Health Organization WHO, Technical Report Series, No. 823, 1992.
10. Procedural Standards for Certified Testing of Cleanrooms, National Environment Balancing Bureau, U.S.A., 1996.
11. Federal Standard 209-E
12. NOM-CC-13 Criterios generales para el funcionamiento de los laboratorios de pruebas, Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, México 1992
13. NOM-CC-6-1990 Sistemas de calidad - Gestión de la calidad de elementos de un sistema de calidad. Directrices generales.
14. Cole Graham, Pharmaceutical production facilities, Design and applications. Ed. Ellis Horwood, England 1994.