

50524
16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

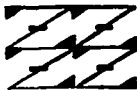
ZARAGOZA

“CALIFICACIÓN DEL SISTEMA DE AIRE DE UNA
PLANTA FARMACÉUTICA PARA LA
FABRICACIÓN DE PRODUCTOS PENICILÍNICOS”

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA - BIÓLOGA
P R E S E N T A
VERANIA ERIKA BRITO NAVA

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

MÉXICO, D.F. 2003.



LO HUMANO
ES
DE NUESTRA REFLEXION

A



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.

ÍNDICE

	Página
Introducción	
I. Generalidades	1
A. Antecedentes históricos	1
B. Fundamentación	5
1. Cuarto limpio.....	5
2. Requerimientos de construcción para cuartos limpios.....	6
a. Diseño y localización.....	6
b. Terminados.....	7
c. Difusores y rejillas.....	7
d. Tuberías y ductos en general.....	7
e. Salidas de seguridad.....	8
f. Sistemas de intercomunicación.....	8
C. Clase de aire	8
1. Clasificación de áreas.....	9
a. Clase 100.....	9
b. Clase 10000.....	9
c. Clase 100000.....	9
2. Aire de repuesto.....	9
D. Servicios	9
1. Servicio de alimentación de aire.....	10
E. Requerimientos de operación en el cuarto limpio	11
1. Personal.....	11
2. Equipo.....	12
3. Uniformes.....	12
F. Validación	13
1. Beneficios de la validación.....	14
G. Calificación	15
1. Calificación de la instalación.....	15

B

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Calificación de operación	16
3. Calificación de desempeño.....	16
II. Calibración de instrumentos.....	17
II. Objetivo.....	18
III. Planteamiento del problema.....	19
IV. Hipótesis.....	20
V. Diseño experimental.....	21
A. Material.....	21
B. Equipo.....	22
C. Reactivos.....	22
D. Metodología.....	24
1. Calificación del sistema de aire aséptico.....	24
a. Calificación de la instalación de la UMA (IQ).....	24
b. Calificación de operación de la UMA (OQ).....	24
c. Calificación de desempeño de la UMA (PQ).....	27
2. Calificación del sistema de alta contención.....	28
a. Calificación de la instalación de la UMA (IQ).....	28
b. Calificación de operación de la UMA (OQ).....	29
c. Calificación de desempeño de la UMA (PQ).....	29
VI. Resultados.....	30
VII. Análisis de resultados.....	103
VIII. Conclusiones.....	105
IX. Lista de referencias.....	106
Glosario.....	108

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

2

DEDICATORIAS

A Dios

Por haberme dado la vida y permitirme soñar, por cuidar de los míos cuando yo los descuidé y sobre todo por la oportunidad de estar hoy aquí.

A mi escuela, mi segunda casa

A la **FES Zaragoza** por albergarme durante el transcurso de mi carrera en sus aulas y por ser mi casa durante tanto tiempo, por abrirme las puertas de sus aulas, biblioteca y laboratorios sin los cuales hoy no habría llegado a ser Q.F.B.

A mis maestros

Porque todos ellos contribuyeron a mi formación como profesional de la salud, especialmente a aquellos que cimentaron esta carrera, los profesores de los primeros semestres a quienes no sólo yo debo mis conocimientos, sin olvidar a los de ciclo intermedio y terminal que determinaron mi formación tanto moral, como ética y profesional.

**A Nysco de México, S. A. de C. V.
e ICN Farmacéutica, S. A. de C. V.**

Por las facilidades otorgadas para la realización de la presente Tesis.

**A los Q.F.B. Alfredo Rafael Garzón Serra,
Q.F.B. Miguel Guadalupe Sánchez Hernández**

Por la confianza depositada en mí, por la oportunidad otorgada, por el tiempo dedicado, por no solo enseñarme sino demostrarme lo que vale su amistad, por todo lo me enseñaron, tanto en los aspectos personal como profesional.

Al personal de Nysco de México S. A. de C. V.

Especialmente a Luis Enrique Ibañez Pérez, Rafael Chargoy Navarro, Marco Antonio Silva Anaya, Benigno López Avelar, Victor Manuel Soto Vázquez, Mario del Valle y Mónica Chinchot, por permitirme entrar a su área y compartir conmigo trabajo y conocimientos.

MIL GRACIAS POR AYUDARME A SER AHORA Q.F.B.

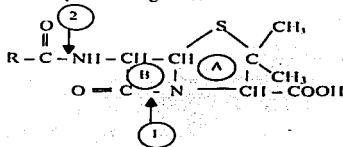
D

**TESIS CON
PALETA DE ORIGEN**

I. GENERALIDADES

A. Antecedentes históricos

Los antibióticos β -lactámicos se caracterizan por tener un grupo amida cíclico de 4 miembros (lactama) y comprenden dos familias importantes: las penicilinas y las cefalosporinas. Figura 1.



A= Anillo de tiazolidina

B= Anillo β -lactámico

1= Sitio de acción de la penicilinasa

2= Sitio de acción de la amidasa

Figura 1. Anillo β -lactámico

La historia no empieza en 1929 con Fleming; desde siglos atrás se conocía que algunos hongos podían tener efectos benéficos en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Payre (1545) menciona en un libro de medicina que la infusión de hongos actuaba como remedio en infecciones.

En 1852 aparece el primer reporte de un tratamiento eficaz usando hongos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sanderson en 1870 describe la acción antibiótica del hongo *Penicillium* y Lister lo confirma con pruebas con *Penicillium* inhibiendo el crecimiento de bacterias en orina.

En 1928, mientras estudiaba variantes de estafilococos en el laboratorio de St. Mary's hospital de Londres, Alexander Fleming, un bacteriólogo que ya había descubierto la lisozima observó que un hongo que contaminaba sus cultivos provocaba la lisis de las bacterias de las cercanías. El caldo donde cultivó este hongo resultó marcadamente inhibitor e incluso bactericida *in vitro* para muchos microorganismos. Como el hongo pertenecía al género *Penicillium*, Fleming llamó a la sustancia antibacteriana *penicilina* y demostró que era atóxica para animales. (1)

Fue Howard W. Florey y Ernest B. Chain quienes, en 1938 iniciaron un estudio sistemático sobre sustancias antibacteriales que se sabía, eran producidas por microorganismos. Determinaron y caracterizaron, en 1940, la estructura de la penicilina, empezando así el desarrollo de la producción en masa de la misma siendo reconocida como el mayor avance terapéutico en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

El principal objetivo de la biosíntesis de la penicilina fue el mejoramiento de los rendimientos de la fermentación de penicilina junto con la producción de nuevas penicilinas por adición de los precursores adecuados al medio de cultivo.

El examen estructural y estudios de los productos de degradación de la penicilina sugieren firmemente que su sistema de anillos son derivados de cisteína y valina. Como resultado de los primeros estudios de etiquetado radioquímico, usando células completas del hongo productor, fue propuesto

que el núcleo de la penicilina está constituido por estos aminoácidos. El aislamiento del tri péptido δ -(α -aminoadipil)cisteinvalina del *P. chrysogenum* en 1960 por Arnstein y Morris confirmó que esta sustancia es la precursora de la penicilina. El siguiente paso es la formación del anillo β -lactama unido al anillo de tiazolidina dando como resultado la estructura llamada isopenicilina N. Posteriormente hay un intercambio del α -aminoadipil por el ácido fenilacético, el cual se agrega como precursor durante la fermentación, resultando la penicilina G.

La sal monosódica del ácido [2S-(2 α ,5 α ,6 β)]-3,3-dimetil-7oxo-6](fenilacetil)amino]-4-tial-1-azabicyclo-[3.2.0]heptano-2-carboxílico, benzil penicilina o penicilina G sódica, tiene la estructura que se muestra en la figura 1 y se presenta en forma de cristales, es muy soluble en agua, soluciones isotónicas de NaCl y glucosadas, alcohol, glicerol y otros alcoholes primarios; prácticamente insoluble en acetona, éter, cloroformo. (2)

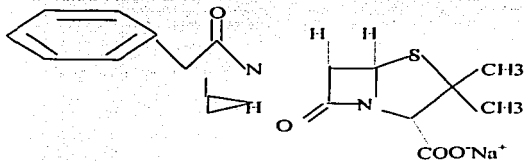


Figura 2. Estructura de la Penicilina G Sódica.

Los β - lactámicos se han clasificado de formas diferentes:

1. Por su estructura química en penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, etc.
2. Por su espectro antimicrobiano en penicilinas de:

- a. *Primera generación*: Espectro de actividad estrecho, limitados a bacterias Gram Positivas, ejemplos penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina.
- b. *Segunda generación o aminopenicilinas*: Son más eficaces contra enterococos, meningococos y algunos *Bacillus* Gram Negativos aeróbicos, ejemplos amoxicilina, ampicilina, ticlicilina.
- c. *Tercera generación*: Poseen un espectro más amplio incluyendo *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter*, ejemplos carbencilina, ticardicina, propencilina.
- d. *Cuarta generación o antipseudomónicas*: poseen actividad fuerte contra *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* y *Serratia*, ejemplos azlocilina, mezlocilina, piperacilina.
3. Por su resistencia a la penicilinasa, tales como metilicina y nafcilina.
4. Sintéticas y semi-sintéticas.

En un procedimiento típico de producción de penicilina las esporas de *P. chrysogenum* se usan para inocular el medio de "Primer Semilla", el cual ha sido diseñado para proveer un rápido crecimiento pero evitando la esporulación y la producción del antibiótico. Se inocula una cantidad específica de esporas por unidad de volumen, de no hacerlo así se tendría un crecimiento inadecuado. La solución se transfiere al interior del tanque de "Segunda Semilla" utilizando aire estéril a presión; el contenido se transfiere al fermentador de producción a través de un sistema cerrado en el cual se adaptan, de acuerdo a las especificaciones del proceso, las condiciones para la fermentación (agitación, aireación y temperatura).

Posteriormente, el antibiótico se extrae del medio con un solvente orgánico. La solución orgánica se lava con agua, la cual se remueve utilizando un separador centrífugo, se trata con carbón activado para decolorar, se filtra a través de un filtro de platos, se trata con carbonato de potasio en agua de-ionizada, se separa por decantación y así se obtiene la penicilina G (Pen-G-K) soluble en agua e insoluble en medio orgánico. La solución acuosa que contiene la Pen-G-K se somete a destilación azeotrópica con *n*-butanol y se obtienen cristales que son centrifugados, colectados y secados en un secador de lecho fluidizado.

El producto obtenido se colecta en bolsas de polietileno y se coloca en cuarentena hasta su liberación. Posteriormente se transfiere al área de pesado, empaclado y etiquetado.

En la actualidad el rendimiento de penicilina por litro de cultivo es varias miles de veces la cantidad que debió haberse obtenido en Oxford en 1940 y, para su fabricación se requiere de una planta farmacéutica con ciertas características propias. (3)

B. Fundamentación

I. CUARTO LIMPIO

El cuarto limpio es parte integral de las instalaciones para la preparación de productos estériles y puede definirse como una zona delimitada por paredes, techo, piso y accesos en la cual se tiene un estricto control sobre la cantidad de material particulado (microbiológico o no) presente, así

como de las condiciones de temperatura, humedad relativa y sobrepresión requeridas para los procesos que en él se llevan a cabo.

Las áreas limpias deben mantenerse con el grado de limpieza que corresponde a su clasificación, recibiendo aire que haya pasado a través de filtros con el grado de eficiencia establecido en el diseño y construcción.

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

Se debe contar con indicadores y/o alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire.

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

2. REQUERIMIENTOS DE CONSTRUCCIÓN PARA CUARTOS LIMPIOS.

a. Diseño y localización

Los requisitos que indica la NOM-059-SSA1-1993 en cuanto al diseño y construcción de un establecimiento de la industria química farmacéutica son:

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

b. Terminados

Los pisos, paredes y techos deben contar con superficies construidas sin depresiones o huecos, con un mínimo posible de bordes salientes: las reuniones entre pared - piso, pared - techo y pared - pared, deben contar con curvas "media caña" sanitarias para facilitar su limpieza.

Las puertas y ventanas deben estar a nivel con las paredes, para reducir al mínimo repisiones donde se pudieran acumular contaminantes.

El espesor de los vidrios de las puertas y ventanas debe ser tal que garantice su resistencia; las puertas deben ajustar con sus marcos tanto en la parte superior, como en los lados de los mismos y las ventanas no deben poder abrirse.

c. Difusores y rejillas

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

Los sistemas de ventilación y extracción de aire deben estar diseñados de tal forma que no permitan el ingreso de contaminantes externos.

d. Tuberías y ductos en general

Las tuberías de agua, vacío, aire y otros servicios; así como los ductos con cables de energía eléctrica y servicios de aire deben ser instalados de manera que no estén visibles, logrando con ello

facilitar la limpieza del área.

c. Salidas de seguridad

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

f. Sistemas de intercomunicación

El área debe estar provista de sistemas de intercomunicación con cualquier otra área que se considere pertinente.

C. Clase de aire

Se tipifica en la tabla siguiente:

Tabla I. Clasificación de áreas según la NOM-059-SSA1-1993

Partículas no viables Partículas de 0.5 μm y mayores	Clase 100 Área crítica aséptica (bajo flujo unidireccional)
	Clase 10,000 Área crítica aséptica (fuera de flujo unidireccional) 10,000/pie ³ = 353,000/m ³
	Clase 100,000 Área limpia 100,000/pie ³ = 3,530,000/m ³
Partículas viables	Clase 100 Área crítica aséptica < 3/m ³ (bajo flujo unidireccional)
	Clase 10,000 Área aséptica < 20/m ³ (fuera de flujo unidireccional)
	Clase 100,000 Área limpia < 100/m ³
Temperatura	18 - 23 °C
Humedad relativa	30 - 60% *
Cambios de aire/h	No menos de 20
Velocidad de flujo de aire en área crítica aséptica (bajo flujo unidireccional)	0.45 m/s \pm 20% o su equivalente 27 m/min \pm 20% **
Presión diferencial	No menos de 0.05 cm de columna de agua entre áreas asépticas No menos de 0.12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica

*() menos cuando las características del producto en proceso lo requiera

**() mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera

1. Clasificación de áreas

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

a. Clase 100, áreas críticas asépticas (bajo flujo unidireccional)

Son aquellas en las que están expuestos el producto, los contenedores y el material de empaque primario.

b. Clase 10,000, áreas críticas asépticas (fuera de flujo unidireccional)

Son aquellas que se encuentran adyacentes a las áreas clase 100.

c. Clase 100,000, áreas limpias

Son aquellas que se encuentran adyacentes a las áreas clase 10,000, de acuerdo con la cascada de presión diferencial.

2. Aire de repuesto

La cantidad de aire de repuesto varía de acuerdo a la naturaleza del proceso que se lleve a cabo en el cuarto limpio y/o el confort del personal, pero al menos debe ser de 20 cambios de aire por hora. (4)

D. Servicios

Las instalaciones de ductos de ventilación, líneas de energía y otros servicios inherentes a las áreas de producción deben estar ocultas y estar dotadas de sistemas de filtración que garanticen que no introduzcan partículas contaminantes.

I. SERVICIO DE ALIMENTACIÓN DE AIRE

Debe ser capaz de satisfacer las condiciones marcadas de acuerdo a temperatura, humedad relativa, clase de aire y aire de repuesto.

Al efecto cuenta con dispositivos adecuados de prefiltración de aire para retener las impurezas mayores a 10 micrones. Posteriormente, este aire se somete a una filtración a través de filtros cuya calidad sea capaz de proporcionar ambientes con la clase correspondiente a cada zona.

El sistema de alimentación de aire debe tener la capacidad de generar en cada zona una sobrepresión de aire de no menos de 0,05 cm de columna de agua respecto al de la zona adyacente inmediata y de 0,12 cm de columna de agua entre área aséptica y no aséptica.

Las unidades manejadoras de aire, mejor conocidas por sus iniciales, como UMA's, son equipos que van a acondicionar el aire para poder dar el servicio a que se destine, cubriendo las condiciones prefijadas.

Las UMA's de tipo unitario (llamadas también uni-zonas), se diseñan para una sola área; las UMA's de estación central son sistemas multi-zonas prestando el servicio a una o varias zonas, suministrando aire acondicionado a las diversas áreas mediante una red de ductos. Entre los factores importantes que deben tomarse en cuenta al seleccionar el diseño de la UMA están: el grado de control de temperatura y humedad requeridos, la inversión, los costos de instalación y operación y las especificaciones de espacio, entre otras y, constan de las siguientes secciones:

Sección de compuertas (una, dos o tres compuertas)

Sección de presfiltrado

Sección de filtrado

Sección rectificadora

Sección de ventilador

Sección de serpentines

Sección de atenuador de ruido. (5)(6)(7)

E. Requerimientos de operación en el cuarto limpio

I. PERSONAL

El personal no debe trabajar sin haber recibido previamente una capacitación adecuada de las operaciones que debe efectuar: cómo vestir el uniforme, cómo debe moverse, cómo actuar en casos de emergencia, cuál es su responsabilidad, etc. (6)

Para trabajar en el área aséptica, debe respetarse y seguirse el reglamento de la empresa; el cual especifica que el personal debe gozar de buena salud. Cualquier persona que padezca algún síndrome, afección o estado fisiológico incompatible con el trabajo, debe ser excluido de la manufactura durante el periodo que éste dure. (7)

Los estados fisiológicos normales que impiden trabajar en el área aséptica son: periodo de menstruación, meses avanzados de embarazo, piel escamosa producida por exceso de exposición a la luz solar.

Para comprobar su estado de salud, toda persona involucrada en la producción de formas farmacéuticas estériles debe ser sometida a

exámenes médicos que así lo certifiquen, cuando menos dos veces por año.

Las precauciones dentro del área son:

- No caminar ni moverse innecesariamente. Al hacerlo, los movimientos deben ser lo más suave y lento posible.
- No apoyarse en cualquier superficie para evitar en lo posible la contaminación manual.
- Evitar al máximo posible la conversación.

2. EQUIPO

Todo el equipo auxiliar o utensilio empleado en el área aséptica debe estar esterilizado con un período de tiempo no mayor a 24 horas antes de su utilización. (8)

3. UNIFORMES

El personal debe utilizar uniformes esterilizados consistentes en overol completo ajustado hasta los tobillos y las muñecas; y cerrado al frente con una cremallera o dispositivo similar, pero no botones. Se usa también una escafandra o capucha que cubra toda la cabeza y cuya parte inferior penetra debajo del overol, así como cubrecalzado que se ajusta adecuadamente a la altura del tobillo, por encima del pantalón. Adicionalmente, el personal debe utilizar guantes de cirujano y cubrebocas desechables estériles.

El uniforme debe ser repuesto por otro sin utilizar y estéril, si el personal abandona temporalmente el cuarto y regresa al mismo. (9)

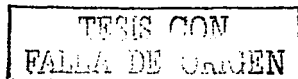
F. Validación

La validación de un proceso farmacéutico incluye cada uno de los elementos involucrados en el proceso que están debidamente calificados. Las normas de buenas prácticas de manufactura ponen de manifiesto la necesidad de contar con instalaciones diseñadas adecuadamente, provistas de las características necesarias para la fabricación de medicamentos. Esto incluye no sólo áreas o equipos destinadas a operaciones críticas, sino a la planta en general y a cada equipo en particular, incluyendo los sistemas generales de abasto (agua, vapor y aire).

Por otro lado, en lo referente a la calificación del elemento humano, es imperativo poseer personal adecuadamente capacitado a todos los niveles y contar con programas continuos de adiestramiento y concientización.

El término *validación* ha sido empleado para describir el conjunto de pruebas que constituyen la evaluación de la confiabilidad y reproducibilidad de toda operación o proceso relacionado con la fabricación de medicamentos.

La validación de procesos consiste en reunir evidencia documental que ofrezca un alto grado de certidumbre de que un proceso específico permite fabricar consistentemente un producto que satisfaga sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. (10)(11)



I. BENEFICIOS DE LA VALIDACIÓN

La validación provee de los siguientes beneficios:

- ☐ Aumento de la productividad.
- ☐ Reducción de rechazos y reprocesos.
- ☐ Reducción de costos.
- ☐ Disminución de gastos.
- ☐ Disminución de quejas relacionadas con fallas en el producto.
- ☐ Eliminación de algunas pruebas en proceso y producto terminado.
- ☐ Investigaciones más rápidas y precisas sobre desviaciones del proceso.
- ☐ Inicio de nuevas operaciones en una forma rápida y confiable.
- ☐ Más fácil escalamiento de procesos desarrollados en plantas piloto.
- ☐ Fácil desarrollo e implementación de programas de mantenimiento de equipo.
- ☐ Mejora la percepción de los empleados hacia los procesos.
- ☐ Fácil implementación de sistemas automatizados.

El plan maestro es considerado una herramienta de gran valor en la preparación de la validación ya que permite definir las áreas y equipos que se validarán, definir la metodología que se usará durante la validación, establecer criterios de aceptación y el compromiso oficial de la compañía respecto a la validación. Consta de introducción, metodología, lista de áreas, sistemas, equipos y procesos que se calificarán, programa de capacitación, cronograma de arranque y calificación del personal para asegurar la calidad del área, sistema,

equipo y/o proceso en cuestión.

G. Calificación

El proceso de calificación consta de varias etapas, las cuales contemplan la calificación de la instalación, la calificación operacional y la calificación de desempeño.

1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN (IQ)

La calificación de la instalación es la etapa del proceso de validación que establece mediante estudios y documentación adecuados que el equipo, accesorios y sistemas están instalados en base a sus especificaciones de diseño.

La calificación de la instalación verifica que todas las secciones de la instalación se apegan a las recomendaciones del fabricante, a los códigos locales y nacionales, a las Normas de Seguridad, las Normas BPM's y La Ley General de Salud, usando hojas de control que pueden utilizarse para documentar y para verificar que los componentes que conforman el sistema se encuentran conforme a especificaciones. Adicionalmente, se revisa la documentación de ingeniería y se compara con el sistema instalado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. CALIFICACIÓN OPERACIONAL (OQ)

La calificación operacional es la etapa del proceso de validación mediante el cual demostramos que el elemento de la validación en cuestión opera de acuerdo con sus especificaciones de diseño.

La calificación operacional sirve, finalmente como un componente principal para conducir a un resultado del funcionamiento relacionado con los resultados del proceso de producción de los materiales. Durante la calificación operacional se recolectan datos que involucren los parámetros críticos del proceso que afectan la operación. (13)

3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (PQ)

Es la etapa del proceso de validación mediante la cual demostramos que el proceso es efectivo y reproducible de acuerdo con las especificaciones de diseño.

Para verificar que el sistema de aire proporciona las condiciones ambientales adecuadas, en conjunto con el equipo y personal, se trata de reproducir una jornada normal de trabajo con un llenado aséptico simulado de polvos; el cual debe cumplir satisfactoriamente los criterios establecidos en el protocolo correspondiente durante 3 llenados en diferentes días. (14)(15)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. Calibración de instrumentos

Un instrumento de medición debe calibrarse periódicamente por un laboratorio acreditado en la magnitud correspondiente para asegurar la exactitud de las mediciones.

Los componentes de un programa de calibración se identifican a continuación:

Selección del instrumento (crítico o no crítico).

Instalación (ubicación) del instrumento.

Fecha de calibración del instrumento.

Fecha de recalibración.

Acción correctiva. (13)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. OBJETIVO

- Demostrar de manera experimental y documentada que el sistema de aire del área aséptica de la Planta de ICN Farmacéutica S.A. de C.V. cumple con los requerimientos establecidos conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de manufactura vigentes"

Objetivos específicos

- Verificar que el área aséptica de penicilínicos de ICN Farmacéutica, S. A. de C. V. cumple con las especificaciones que marcan la NOM-059-SSA1-1993.
- Verificar que el sistema de alta contención no permite la contaminación al medio ambiente con penicilina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Planta de ICN Farmacéutica S. A. de C. V., fue objeto de una remodelación/ampliación por lo que se requiere re-calificar la misma para, con ello, demostrar ante Secretaría de Salud que las instalaciones poseen las características requeridas para la fabricación de productos penicilínicos y obtener productos de alta calidad, adicional a esto, dicha norma plantea que la fabricación de productos penicilínicos es un proceso que requiere de un área totalmente independiente de otras áreas de fabricación; esta independencia incluye las áreas de comedor, vestidores, recepción de materias primas, acondicionado, etc., con el fin de evitar la contaminación.

La contaminación hacia el medio ambiente producida por trazas de penicilina liberadas al aire, se evita con un sistema de alta contención, el cual también es sometido a un estudio de conteo de partículas y exámenes microbiológicos. El presente estudio tiene carácter prospectivo y tiene por objeto demostrar de manera experimental y documentada que la fabricación de productos penicilínicos en la Planta de ICN Farmacéutica S. A. de C. V. no contamina el ambiente y cumple con la NOM-059-SSA1-1993 y GMP's vigentes.

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

IV. HIPÓTESIS

La planta de penicilínicos de ICN Farmacéutica S. A. de C. V. que fue remodelada es un área aséptica en la que se fabrican productos para uso parenteral, cumple con las especificaciones que establece la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993. Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos y opera bajo las GMP's vigentes.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

V. DISEÑO EXPERIMENTAL

A. MATERIAL

- Guantes estériles.
- Uniforme estéril especial para el área aséptica.
- Hisopos estériles.
- Matraz volumétrico de 25 y 100 mL Pyrex.
- Botellas de Roux.
- Pipeta volumétrica de 1, 2, 4, 6, 8 y 10 mL Pyrex.
- Tubos de ensayo estériles.
- Cajas Petri de vidrio estériles.
- Probeta de 25 mL estéril.
- Tubo de prueba.
- Termómetro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B. EQUIPO

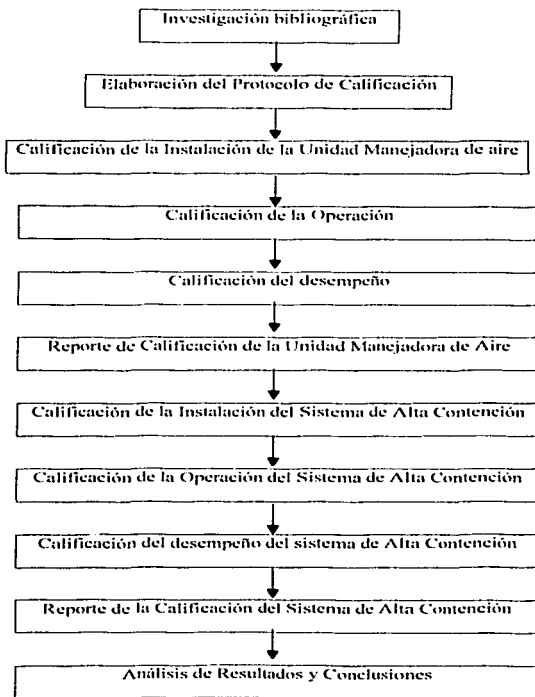
- Contador de partículas marca MALVERN, N-00101, modelo APC300A, número de serie 3068 y. N-00001, modelo APC 300A, número de serie 3217 con calibración vigente.
- Anemómetro marca ALNOR, modelo 8585, número de serie 99107026, con calibración vigente.
- Velas de humo marca MSA, lote 13, partida 458480 (contiene etilendiamina y ácido acético).
- Muestreador de aire Biotest, No. de serie 7548.
- Espectrofotómetro Espectronic 20D.
- Lector de zonas o vernier.
- Colocador de penicilindros.

C. REACTIVOS

- Tiras de contacto con agar soya tripticaseína
- Alcohol isopropílico al 70%
- Solución salina isotónica estéril.
- Solución amortiguadora de fosfatos pH 6.
- Medio antibiótico No.1.
- Medio antibiótico No. 11.
- Penicilinas.
- Microorganismo de prueba (*S. aureus* ATCC 6538-P).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGRAMA DE FLUJO



D. METODOLOGÍA

1. Calificación del Sistema de Aire Aséptico

Antes de realizar cualquier medición, verificar que los equipos a emplear tienen calibración vigente y se han comprendido los procedimientos normalizados de operación.

La calificación del sistema de inyección de aire comprende las siguientes etapas:

a. Calificación de la instalación de la unidad manejadora de aire (IO)

Preparar un protocolo de calificación para el sistema de inyección de aire al área aséptica el cual involucre la verificación de la instalación, construcción, limpieza, identificación y documentación con la información proporcionada por el proveedor. (16)

b. Calificación de la operación de la manejadora de aire (OO)

Preparar un protocolo de calificación para el sistema de inyección de aire al área aséptica el cual involucre la verificación de los parámetros de funcionalidad de la unidad manejadora de aire. (17)

Conjuntamente, se incluyen las siguientes pruebas:

- Cuenta de partículas presentes en el área. Se efectúa empleando equipo electrónico capaz de detectar la contaminación por partículas en función del volumen de aire muestreado y es útil para determinar si se cumplen los requisitos relativos a la clase de aire correspondiente a la zona muestreada.
- Clasificación de áreas que determina la clase de área según la NOM-059.

- Medición de temperatura y humedad relativa mediante el uso de termohigrómetros; los valores deben corresponder a lo indicado en la NOM-059.
- Medición de la presión diferencial con el uso de manómetros; los resultados obtenidos deben encontrarse en un valor igual o mayor a los valores mínimos especificados en el documento del área; de no ser así, el responsable del área debe corregir el problema que causa la disminución en la presión, puesto que las mediciones registradas deben corresponder a la cascada de presión requerida.

La cascada de presiones debe ser de no menos de 0,05 centímetros de columna de agua entre áreas asépticas y no menos de 0,12 centímetros de columna de agua entre área aséptica y no aséptica.

Las presiones de las áreas deben propiciar que el flujo de aire se desplace de las áreas clase 100 hacia las áreas adyacentes y de éstas hacia el exterior.

- Velocidad de flujo y cambios de aire por hora. Tomar las lecturas de la velocidad de flujo del aire que sale del filtro con un anemómetro y obtener la velocidad promedio y realizar los cálculos en base al volumen de cada área evaluada con la siguiente fórmula:

$$C/H = FTA (m^3/H) / Vol. \text{ \u00e1rea. } (m^3)$$

donde: C/H = Cambios de aire por hora

FTA = Flujo total en el \u00e1rea (m^3/H)

$Vol. \text{ \u00e1rea.}$ = Volumen del \u00e1rea (m^3)

que a su vez se determinan de la siguiente manera:

$$Vol. \text{ \u00e1rea} = a \times l \times h$$

donde: Vol. área: = Volumen del área (m^3)

a = Ancho del área (m)

l = Largo del área (m)

h = Altura del área (m)

y $FTA = \Lambda \times Vel. \times 3600$

donde: $FTA =$ Flujo total en el área (m^3/H)

$\Lambda =$ Área (m^2)

Vel = Velocidad del aire (m/s)

3600 = Factor de conversión para transformarla a pies cúbicos

y en donde el área del cuarto se calcula con la siguiente fórmula:

$$\Lambda = a \times l$$

donde: $\Lambda =$ Área (m^2)

a = ancho (m)

l = largo (m)

La velocidad de flujo de aire debe ser de $0,45 \pm 20$ m/s en los filtros y debe permitir al menos 20 cambios de aire por hora en el área en la que estén localizados.

- Patrón de flujo del aire. Romper una vela, acercar el humo alrededor del marco de las puertas y esclusas y observar la dirección que toma el humo. En los módulos de flujo laminar, observar si es laminar o turbulento, de preferencia utilizar una video - cámara como evidencia.

- Control biológico. Evaluar la esterilidad y sanitización empleando los siguientes métodos:
 - LI Exposición periódica de cajas Petri conteniendo medios de cultivo específicos para bacterias y hongos.
 - LI Muestreo de aire mediante equipo mecánico que permita determinar la contaminación por partículas en función del volumen de aire muestreado.
 - LI Muestreo de paredes, techos y pisos mediante hisopos estériles humedecidos que posteriormente se someten a incubación.
 - LI Recuperación del área. (13)(18)

c. Calificación de desempeño de la manejadora de aire (Sistema de Inyección)

La calificación del desempeño se realiza mediante:

- La simulación del proceso de llenado aséptico de polvos en frasco vial utilizando un polvo estéril inerte, por ejemplo lactosa. Tiene la finalidad de simular las condiciones del proceso de producción normal de manera que se demuestre que el proceso cumple con las especificaciones establecidas en la NOM-059.
- El análisis retrospectivo del muestreo rutinario de al menos 6 meses, en el cual se demuestre que el sistema de inyección de aire mantiene las condiciones asépticas. (14)

2. La calificación del sistema de alta contención incluye:

a. Calificación de Instalación de la Mancijadora de aire (IQ)

Preparar un protocolo para la calificación del sistema de alta contención para el área de penicilínicos el cual involucre la verificación de la instalación, construcción, limpieza, identificación y documentación con la información proporcionada por el proveedor.

b. Calificación de Operación de la Mancijadora de aire (OO)

Preparar un protocolo de calificación del sistema de alta contención para el área de penicilínicos el cual involucre la verificación de los parámetros de funcionalidad de la UMA.

Conjuntamente, se incluyen las siguientes pruebas:

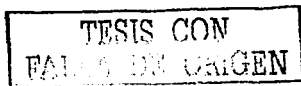
- Medición de la presión diferencial de las esclusas y puertas hacia el exterior. Tomar la presión diferencial abriendo una puerta (en el caso de esclusas) y registrar la lectura. La presión diferencial de las puertas con el exterior del almacén debe ser al menos de 0,12 centímetros de columna de agua.
- Verificar que no existan fugas en los contenedores de polvos recorriendo la periferia de las puertas que dan hacia el interior de la UMA con velas de humo.
- Con la ayuda de velas de humo, verificar que el sentido del flujo del aire sea hacia las esclusas de extracción de alta contención y de éstas hacia las unidades de extracción ubicados en la azotea, por ningún motivo el flujo de aire debe ser hacia el exterior de la planta.

- 11) Tomar las lecturas de velocidad de aire en cada extractor y calcular el número de cambios de aire por hora; confrontar los resultados obtenidos contra las especificaciones de construcción y diseño.

c. Calificación de desempeño de la manejadora de aire

Para retar al sistema de alta contención se realiza la prueba siguiente:

- 11) Realizar muestreos en diferentes puntos de la planta de acuerdo al PNO-CCB-22-2 "Detección de trazas de penicilina en equipo y superficies". La presencia de residuos de antibióticos debe realizarse una vez por mes de acuerdo al programa anual de determinación de trazas de penicilina. (19)



VI. RESULTADOS

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

**1. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE LA
INSTALACIÓN DE LA UMA**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:*Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos*

1. OBJETIVO

Proveer la documentación concerniente a la adecuada instalación del *Sistema de HVAC para el Área de Penicilínicos*, conforme a los requerimientos, especificaciones y planos de diseño. Verificar que se cumplió con las buenas prácticas de manufactura.

2. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.

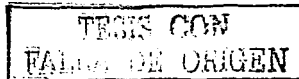
El sistema de aire debe realizar las operaciones necesarias para mantener la temperatura y niveles de partículas en las áreas de producción y áreas limpias dentro de especificaciones.

La manejadora de aire UMA, es una unidad multizona marca OLMOS modelo 4 - IPO - S ubicada en la azotea de la planta de Penicilínicos y da servicio a las diferentes áreas de esta planta. El caudal de aire en cada zona mencionada anteriormente es controlado manualmente por medio de dampers colocados en la entrada de aire a los housing de los filtros HEPA y en los ductos, la temperatura del aire es controlada por el paso de la mezcla de aire fresco y aire retorno por los serpentines de enfriamiento de agua helada, hasta alcanzar la temperatura seleccionada. La humedad relativa de las áreas anteriormente citadas se mantendrá entre 40% como mínimo y 60% como máximo.

Los filtros HEPA tienen rejilla protectora de acero inoxidable, el housing es de acero inoxidable con puerto para prueba de integridad y los ductos son de lámina galvanizada.

Los niveles de partículas son controlados por filtros terminales HEPA adicionalmente en las áreas de llenado se encuentran bajo módulos de flujo laminar.

La manejadora de aire es la responsable de mantener las presiones diferenciales de los cuartos por medio de balancear la entrada y salida de aire y presiones positivas las cuales deberán ser mantenidas en forma de cascada partiendo del cuarto de llenado.



Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HIVAC para Área de Penicilínicos

3. VERIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

	Cumple Si / No	Verificado por:	Fecha
<ul style="list-style-type: none">• La unidad manejadora de aire cuenta con las siguientes especificaciones. Identificación: Marca: OLMOS Modelo: 4-IPO-S Flujo de aire: 13,600 m/h (8,000 CFM) Capacidad de refrigeración: 5 toneladas Temperatura: (Mínima 19 °C, Máxima 23 °C)	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• La unidad manejadora de aire ha sido inspeccionada en la fábrica del proveedor antes de su embarque.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• La unidad manejadora de aire ha sido instalada de acuerdo a las instrucciones del fabricante.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• Los materiales de construcción de la unidad manejadora de aire y la ductería cumplen con las especificaciones de diseño.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• La ductería ha sido correctamente sellada y probada para prueba de fugas antes de colocarle el material de aislamiento.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• Los instrumentos han sido colocados conforme a los planos de diseño.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• Todos los instrumentos del sistema han sido calibrados y correctamente identificados.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• Todos los seguros de embarque del ventilador han sido retirados para la prueba operacional.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• Cada uno de los filtros HEPA cuenta con el certificado de la prueba de integridad realizada de fábrica	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• La unidad manejadora de aire y los ductos han sido correctamente limpiados antes de colocar los filtros HEPA.	_____	_____	_____
<ul style="list-style-type: none">• A cada Housing para filtro HEPA se le ha dado clave de identificación y ha sido registrado en un listado describiendo las características del filtro a utilizarse	_____	_____	_____

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos

	Cumple Sí / No	Verificado por:	Fecha:
• El aislamiento de la ductería y la manejadora de aire ha sido colocado correctamente.	_____	_____	_____
• Todo el equipo ha sido instalado de acuerdo al manual de instalación del proveedor, planos de ingeniería y especificaciones.	_____	_____	_____
• La unidad manejadora de aire esta construida completamente a prueba de intemperie.	_____	_____	_____
• Los gabinetes de la unidad manejadora de aire son de lamina galvanizada calibre 18 mm y refuerzos adecuados para lograr su completa rigidez.	_____	_____	_____
• Todos los paneles y/o puertas de acceso se encuentran sellados a fin de que no existan fugas de aire.	_____	_____	_____
• La sección de filtros cuenta con guías que permite la instalación de los filtros bolsa, ya sea en posición plana y en ángulo de acuerdo con el diseño de la misma.	_____	_____	_____
• Los filtros bolsa de la unidad manejadora de aire son de 610x610x305 mm y una eficiencia del 95 %.	_____	_____	_____
• Los serpentines han sido sometidos a una prueba neumática, sumergidos en agua, de acuerdo con la norma ANSI/ASHRAE 15 "Código de seguridad para refrigeración mecánica.	_____	_____	_____
• El ventilador esta instalado de acuerdo con las especificaciones del fabricante.	_____	_____	_____
• El programa de mantenimiento preventivo para este equipo ha sido implementado.	_____	_____	_____

TRABAJE CON
FALTA DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos

4. DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA.

4.1. Planos de construcción:

Identificación	Revisión	Fecha	Localización	Revisado por	Fecha
• ICN - PENO1 Planta y cortes arquitectónicos.	_____	_____	_____	_____	_____
• ICN - PENO2 Presiones diferenciales y flujos de aire ubicación de filtros terminales y rejillas.	_____	_____	_____	_____	_____
• ICN - PENO3 Distribución de ductería del sistema de inyección y retorno de aire.	_____	_____	_____	_____	_____
• ICN - PENO4 Localización y cuadros de datos técnicos de los equipos.	_____	_____	_____	_____	_____
• ICN - PENO7 Unidad manejadora de aire Modelo 4 - IPO - S (Cambio seguro).	_____	_____	_____	_____	_____
• Plano de localización de áreas.	_____	_____	_____	_____	_____
• Plano de localización de filtros terminales y rejillas.	_____	_____	_____	_____	_____
• Plano de presiones diferenciales y flujos de aire.	_____	_____	_____	_____	_____
• Plano, recorrido de ductería en planta.	_____	_____	_____	_____	_____
• Plano de localización de equipos en azotea.	_____	_____	_____	_____	_____

4.2. Manuales

Elemento	Revisión	Fecha	Localización	Revisado por	Fecha
Unidad Manejadora de aire	_____	_____	_____	_____	_____
Ventiladores tipo centrifugo.	_____	_____	_____	_____	_____
Filtros tipo HEPA 99,99% eficiencia.	_____	_____	_____	_____	_____
Pre filtro, eficiencia del 95%, ASHRAE 52-76.	_____	_____	_____	_____	_____
Pre filtro, eficiencia del 30-35 %, ASHRAE 52-76.	_____	_____	_____	_____	_____
Filtros metálicos.	_____	_____	_____	_____	_____
Rejillas	_____	_____	_____	_____	_____

Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos

4.3. Especificaciones

<i>Elemento</i>	<i>Revisión</i>	<i>Fecha</i>	<i>Localización</i>	<i>Revisado por</i>
Filtros HEPA	_____	_____	_____	_____
Ventiladores	_____	_____	_____	_____
Serpentines	_____	_____	_____	_____
Motores	_____	_____	_____	_____
Materiales de construcción	_____	_____	_____	_____

4.4. Listado de instrumentos.

<i>Equipo e identificación</i>	<i>Clave</i>	<i>Fecha de calibración</i>	<i>Ubicación</i>	<i>Revisado por</i>	<i>Fecha</i>
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

5. RESUMEN DE CALIFICACIÓN

CUALQUIER DESVIACIÓN DE ESTE PROTOCOLO DEBERÁ SER JUSTIFICADA Y SER DOCUMENTADA.

6. PREPARACIÓN Y REVISIÓN DEL DOCUMENTO

	Firma	Fecha
Elaboró	_____	_____
Revisó:	_____	_____
Aprobó:	_____	_____
Vn. Ho.	_____	_____
Gerencia de Control de Calidad.	_____	_____
Dirección de Planta.	_____	_____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DE LA

OPERACIÓN DE LA UMA

TESIS CON
FALLO DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos

1. OBJETIVO

Proveer la documentación concerniente a la adecuada operación del *Sistema de HVAC para la planta de Penicilínicos*, conforme a los requerimientos, especificaciones y planos de diseño. Así mismo verificar que las buenas prácticas de manufactura se cumpla.

2. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA.

El sistema de aire debe realizar las operaciones necesarias para mantener la temperatura y niveles de partículas en las áreas de producción y áreas limpias dentro de especificaciones.

La manejadora de aire UMA, es una unidad multizona marca OLMOS modelo 4 - IPO - S ubicada en la azotea de la planta de Penicilínicos y da servicio a las diferentes áreas de esta planta. El caudal de aire en cada zona es controlado manualmente por medio de dampers colocados en la entrada de aire a los housing de los filtros HEPA y en los ductos, la temperatura del aire es controlada por el paso de la mezcla de aire fresco y aire de retorno por los serpentines de enfriamiento de agua helada, hasta alcanzar la temperatura seleccionada. La humedad relativa de las áreas anteriormente citadas se mantiene entre 30% como mínimo y 60% como máximo.

Los filtros HEPA tienen puerto para prueba de integridad, los ductos son de lámina galvanizada.

Los niveles de partículas son controlados por filtros terminales HEPA y adicionalmente en las áreas de llenado, se encuentran bajo módulos de flujo laminar.

La manejadora de aire es la responsable de mantener las presiones diferenciales de los cuartos por medio de balancear la entrada y salida de aire y presiones positivas las cuales deberán ser mantenidas en forma de cascada partiendo del cuarto de llenado.

Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos

3. PRUEBAS OPERACIONALES

	Cumple SI / No	Verificado por:	Fecha:
• Motor de la Unidad manejadora de aire			
Alimentación. <u>220</u> Volts			
Velocidad. <u>2422</u> r.p.m.			
• Las presiones diferenciales de los cuartos han sido mantenidas de acuerdo a su diseño			
• Los cambios de aire por hora son los especificados para cada cuarto.			
• La manejadora de aire da el caudal especificado y la temperatura que marca el manual del fabricante.			
• La caída de presión de los filtros HEPA es no mayor a 500 Pa.			

3.1. VERIFICACION DE PARÁMETROS

Temperatura 21 ± 2 °C
Humedad relativa 40 a 60 %

3.2. ENERGÍA ELÉCTRICA

220 Volts, 3 fases, 60 Hz

3.3. VENTILADOR (Abanicos)

Velocidad 3515 RPM
Flujo _____
Alimentación 220 V / 3F / 60Hz

4. DOCUMENTACIÓN DE REFERENCIA.

- 4.1. Protocolo de calificación de instalación del sistema de aire acondicionado para áreas de acondicionamiento PQ-180-99

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:

Sistema de HVAC para Área de Penicilínicos

5. RESUMEN DE CALIFICACIÓN

CUALQUIER DESVIACIÓN DE ESTE PROTOCOLO DEBERÁ SER JUSTIFICADA Y SER DOCUMENTADA.

6. PREPARACIÓN Y REVISIÓN DEL DOCUMENTO

Fecha

Firma

Elaboró

Revisó:

Aprobó:

Vn. Dn.

Gerencia de Control de Calidad.

Dirección de Planta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. RESULTADOS DE LLENADO SIMULADO DE POLVOS

41

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Protocolo de calificación *

Título:*Llenado Simulado de Polvos*

1. OBJETIVO

Verificar que el proceso de llenado de polvos en el área de producción de betalactámicos de ICN FARMACÉUTICA SA de CV cumple con las especificaciones microbiológicas para un producto estéril.

2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- 2.1. Después de 14 días de incubación no debe presentarse contaminación microbiológica en más del 0.1 % del total de frascos llenados.
- 2.2. En la prueba de crecimiento microbiológico en la vestimenta del operario, no debe existir crecimiento de microorganismos patógenos y hongos.
- 2.3. En la prueba de promoción de crecimiento, cuando menos la mitad de los tubos inoculados deben presentar crecimiento y la identificación debe ser compatible con los microorganismos.

3. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

- 3.1. Se siguió la metodología descrita en el procedimiento PNO C 053 "Validación del Proceso de Llenado Aséptico de Polvos en Frasco Vial".

Se realizaron tres llenados simulados en cada una de las máquinas Zanazi, ubicadas en las áreas de llenado 1 y 2 de betalactámicos, los lotes empleados se reportan en la **Tabla 1**.

En el área de llenado 1 se localiza la máquina modelo 40064 022 ANO, número de serie 94002 y en el área de llenado 2 se localiza la máquina modelo 262212 M-012, número de serie 93287-13.

- 3.3. El supervisor del área de betalactámicos asignó los números de lotes, a continuación se especifica la fecha de su realización y a la llenadora que corresponde cada uno.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Protocolo de calificación •

Título:

Llenado Simulado de Polvos

Tabla 1. Relación de lotes, máquinas y fechas de realización del llenado simulado de polvos.

LOTE	FECHA DE REALIZACIÓN	LLENADORA
99 A1-1	1999.06-16	1
99 A1-2	1999.06-17	
99 A1-3	1999.07-01	
99 A2-1	1999.06-17	2
99 A2-2	1999.07-01	
99 A2-3	1999.07-01	

- 3.4. La prueba de promoción de crecimiento al medio de cultivo se realizó el día 15 de julio de 1999, en la que se incluyó la penicilinas dando como resultado que no existe interferencia de ésta en el crecimiento microbiano. El reporte del departamento se localiza en el APARTADO 1.
- 3.5. Los llenados se realizaron el mismo día en que se prepararon los medios de cultivo.

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Antes y después de filtrar el medio de cultivo se realizó una prueba de integridad de membrana al cartucho de 0,22 micras pasándola satisfactoriamente, con lo que se consideró que la filtración se hizo adecuadamente, a partir de esto se procedió a realizar los llenados y a observarse el medio de cultivo, separado durante la filtración, en los llenados este medio se observó durante 7 días y no presentó crecimiento microbiano, lo anterior indica que tanto el filtrado como la manipulación del medio de cultivo antes del llenado se realizaron adecuadamente.

En los resultados obtenidos en el análisis microbiológico de la vestimenta de los operarios no se presentó crecimiento en los lotes 99 A1-3 y 99 A2-3, en los demás lotes si se presentó crecimiento pero no se reportan microorganismos patógenos ni hongos, lo cual indica que los operarios pueden tener poca influencia en la contaminación del producto en condiciones normales de producción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:

Llenado Simulado de Polvos

Lo anterior se puede corroborar debido a que en el lote 99 A2-1 se presentó la mayor cantidad de microorganismos en la vestimenta del operario pero en la revisión de los frascos no se encontró ninguno con contaminación.

En la revisión de los frascos vial de los llenados realizados se encontraron los resultados de la **Tabla II**.

Tabla II. Resultados de frascos defectuosos durante el llenado simulado de polvos.

LOTE	FRASCOS REVISADOS	FRASCOS CON DEFECTOS	% DE FRASCOS CON DEFECTOS	LIMITE DE ACEPTACIÓN
99 A1-1	3186	2	0,060	0,1 %
99 A1-2	3456	0	0,000	
99 A1-3	3751	1	0,027	
99 A2-1	3644	0	0,000	
99 A2-2	3544	0	0,000	
99 A2-3	3625	0	0,000	

En los lotes 99 A1-1 y 99 A1-3 se presentaron frascos con contaminación microbiana tanto a los 7 como a los 14 días de incubación, pero se encuentran bajo especificaciones.

Durante los llenados el proceso sufrió continuos paros debido a que la velocidad con que se llenan los frascos con el medio de cultivo, que se realiza de forma manual, es mucho más lento que la velocidad de dosificado del polvo, por esta razón los frascos permanecen durante más tiempo abiertos y con mayor riesgo de contaminación, a pesar de que lo hacen bajo flujo laminar, con lo que se considera que el llenado simulado se somete a condiciones de reto del proceso, que no suceden en condiciones normales de operación.

El proceso de llenado aseptico de polvos en frascos vial en las áreas 1 y 2 de llenado en la planta de betalactámicos, se realiza bajo condiciones asepticas y con un alto grado de seguridad de que el producto terminado no presenta contaminación microbiana.

Protocolo de calificación •

Título:

Llenado Simulado de Polvos

5. RECOMENDACIONES

- 5.1. Realizar tres llenados simulados más en cada máquina dentro de un año o antes si se detecta o produce un cambio significativo en las condiciones de trabajo actuales.

6. PREPARACIÓN Y REVISIÓN DEL DOCUMENTO

Fecha

Firma

Elaboró

Revisó:

Aprobó:

Vo. Bo.

Gerencia de Control de
Calidad.

Dirección de Planta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**4. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DEL SISTEMA
DE AIRE EN EL ÁREA ASÉPTICA DE PENICILÍNICOS**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Protocolo de calificación •

Título:

Calificación del sistema de aire en el área aséptica de Penicilínicos

ANTECEDENTES

La evaluación del sistema es debido al cambio de la unidad manejadora de aire (UMA-01).

1. OBJETIVO

Verificar que el área aséptica de Penicilínicos de ICN FARMACÉUTICA S. A. de C.V. cumple con las especificaciones de conteo de partículas en filtros terminales HEPA y clasificación de áreas, velocidad de aire, presiones diferenciales y cambios de aire por hora.

2. EQUIPO

- Contador de partículas marca MALVERN, número de serie 3068. (ver ANEXO 19)
- Anemómetro marca ALNOR. (ver ANEXO 23)
Estos equipos deben tener calibración vigente.
- Velas de humo marca MSA, lote 13, partida 458480 (contiene etilendiamina y ácido acético).

3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los siguientes criterios se establecen en la norma mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

3.1. Conteo de partículas no viables.

No más de 100 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico en área crítica aséptica bajo flujo unidireccional.

No más de 10 000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico en área crítica aséptica fuera de flujo unidireccional.

No más de 100 000 partículas no viables de 0,5 micras y mayores por pie cúbico en área limpia fuera de flujo unidireccional.

El número de partículas máximo en filtros HEPA debe ser menor al número de partículas permitidas de acuerdo a la clase de área en donde se localicen.

Protocolo de calificación •

Título:

Calificación del sistema de aire en el área aséptica de Penicilínicos

3.2. Presión diferencial.

No menos de 0,02 pulgadas de agua entre áreas asépticas.
No menos de 0,05 pulgadas de agua entre área aséptica y no aséptica.

Las presiones de las áreas deben propiciar que el flujo de aire se desplace de las áreas clase 100 hacia las áreas adyacentes y de éstas hacia el exterior.

3.3. Cambios de aire por hora.

La velocidad de flujo de aire en los filtros debe permitir al menos 20 cambios de aire por hora en el área en la que estén localizados.

3.4. Velocidad de flujo de aire.

La velocidad promedio de flujo de aire en los filtros debe ser mayor a $0,45 \pm 20$.

4. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA

- 4.1. Cuento de partículas en locaciones. Se coloca el sensor del contador de partículas a una altura aproximada de 50 cm del piso, en diferentes puntos del área a evaluar, la medición se realiza por duplicado. El número de locaciones depende del volumen del área a verificar. (VER APARATO EN APARTADO 20)
- 4.2. Cuento de partículas en filtros terminales HEPA. Se coloca el sensor del contador de partículas en la salida del aire del filtro haciendo un "barrido" sobre su área y en su perímetro, cada medición se realiza por duplicado. (APARTADO 22)
- 4.3. Medición de presión diferencial. Tomar la presión diferencial de las áreas, en los manómetros de presión diferencial colocados en el panel de control.
- 4.4. Cambios de aire por hora. Se toman las lecturas de la velocidad de flujo del aire que sale del filtro con un anemómetro y se realizan los cálculos de acuerdo al volumen del área evaluada. (APARTADO 22)
- 4.5. Sentido del flujo de aire. Romper una vela, acercar el humo alrededor del marco de las puertas y esclusas, observar hacia donde se dirige el humo.

Protocolo de calificación •

Título:*Calificación del sistema de aire en el área aséptica de Penicilinos*

5. RESULTADOS**5.1. Conteo de partículas en filtros terminales HEPA.**

En el APARTADO 2 se encuentran los resultados de los filtros evaluados. Estos se identifican de acuerdo al diagrama del APARTADO 3.

5.2. Localización de filtros.

En el APARTADO 3 se encuentra un plano de ubicación que muestra la localización de filtros.

5.3. Velocidades de aire en filtros HEPA de módulos de flujo laminar fijos y móviles.

En el APARTADO 4 se encuentran los resultados de los módulos evaluados.

5.4. Velocidades de aire en filtros HEPA, cambios de aire por hora y presiones diferenciales

En el APARTADO 5 se encuentran los resultados de los filtros y de las áreas evaluadas; se identifican de acuerdo al diagrama del APARTADO 3.

5.5. Acciones correctivas.

En el APARTADO 7 se encuentran las acciones correctivas de los filtros que se encontraron fuera de especificación y que se encuentran reportados en el APARTADO 2.

5.6. Dirección de flujo de aire.

En el APARTADO 8 se encuentran los resultados

5.7. Presión diferencial. En el APARTADO 5 se localizan las Presiones diferenciales.**5.8. Los informes de calibración de los instrumentos utilizados para esta calificación se encuentran en el APARTADO 9.****5.9. En el APARTADO 10 se encuentra el diagrama de clasificación de las áreas según la NOM 059.**

Protocolo de calificación •

Título:

Calificación del sistema de aire en el área aseptica de Penicilínicos

6. ANALISIS DE RESULTADOS

6.1. Cuento de partículas en filtros terminales HEPA.

Todos los filtros cumplen con el criterio de aceptación (no más de 100 partículas de 0.5 micras y mayores por pie cúbico) excepto los filtros 5, 6, 7, 8 y 13. Se notificó a producción y se realizaron las acciones correctivas necesarias (se cambiaron los filtros y se sellaron con silicón). Después de 24 horas de secado se evaluaron nuevamente los filtros, los resultados se muestran en el APARTADO 7

6.2. Velocidades de aire en filtros HEPA y cambios de aire por hora.

Todos los filtros cumplen con el criterio de aceptación en velocidades de aire.

En todas las áreas se obtuvieron mas de 20 cambios de aire por hora, excepto en el área de transferencia con 17 cambios de aire por hora. Se recomienda aumentar la velocidad de los filtros involucrados, se autoriza el uso de esta área considerando que no es un área crítica. Ver APARTADO 5.

6.3. Velocidades de aire en filtros HEPA de módulos de flujo laminar fijos y móviles.

La velocidad de aire en el caso de todos los módulos de flujo laminar fijos y móviles cumple con el criterio de aceptación.

6.4. Clasificación de áreas y módulos de flujo laminar.

La clasificación de áreas cumple con el criterio de aceptación.

La clasificación de los módulos de flujo laminar móviles cumple con el criterio de aceptación.

Las cámaras de llenado 1 y 2 estuvieron dentro del criterio de aceptación (clase 100).

La clasificación obtenida se encuentra en el APARTADO 10.

6.5. Dirección de flujo de aire.

Es correcta la dirección de flujo de aire y va de acuerdo a la cascada de presiones partiendo de área crítica clase 100 a áreas clase 100 000. La dirección del flujo se ilustra en el APARTADO 8.

Protocolo de calificación •

Título:

Calificación del sistema de aire en el área aséptica de Penicilínicos

6.6. Presión diferencial.

La presión diferencial entre cuartos adyacentes es correcta y cumple con los criterios de aceptación

7. CONCLUSIONES

7.1. Las áreas evaluadas cumplen con las especificaciones para un área aséptica.

8. RECOMENDACIONES

8.1. Realizar la evaluación de las áreas en cuatro meses o antes si se presenta alguna causa que así lo justifique.

9. PREPARACIÓN Y REVISIÓN DEL DOCUMENTO

Fecha

Firma

Elaboró

Revisó:

Aprobó:

Vo. Bo.

Gerencia de Control de
Calidad.

Dirección de Planta.

5. RESULTADOS DE LA CALIFICACIÓN DEL SISTEMA
DE ALTA CONTENCIÓN DE LA PLANTA DE
PENICILÍNICOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

1. OBJETIVO

Reportar los resultados obtenidos, durante la calificación del Sistema de Alta Contención de la Planta de Penicilínicos.

2. RESULTADOS

2.1. CALIFICACIÓN DE LA INSTALACIÓN

2.1.1. CALIFICACIÓN DE LAS ESCLUSAS Y PUERTAS

Se midieron las dimensiones de los difusores con un flexómetro.

Se revisó visualmente los acabados y estado físico de las puertas y esclusas que comunican hacia el exterior de la planta, asentando los resultados en el informe de inspección (APARTADO 11).

2.1.2. MEDIDORES DE PRESIÓN DIFERENCIAL

Se identificaron y calibraron los medidores de presión diferencial.

2.1.3. PANEL DE CONTROL

Se verifico el buen funcionamiento del panel de control.

Manómetro de presión diferencial.	(Se calibró)
Alarma visual de presión.	(Se simuló una caída de presión)
Alarma auditiva de presión.	(Se simuló una caída de presión)
Interruptor de encendido.	(Se prendió y apagó)

Reporte de calificación •

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

2.1.4. IDENTIFICACIÓN DE LA MANEJADORA DE AIRE

Unidad Manejadora de Aire (UMA) 01

Marca: Dover
No. de Serie: N/E
Ubicación: Azotea
Motor: Siemens
R.p.m.: 2750
Alimentación eléctrica: 220 - 230 v
Tipos de filtros: Plant efie. 35 % EU-5
Bolsa efie. 95 % EU-9

Panel de control:

Instrumentos de medición: 2 Manómetros de presión diferencial de -0.05 a 3 inH₂O.

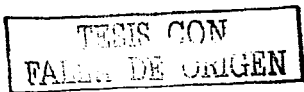
2.1.5. IDENTIFICACIÓN DE LA UNIDAD DE EXTRACCIÓN

Unidad de Extracción (UEX) 01

Marca: Dover
No. de Serie: N/E
Ubicación: Azotea
Motor: Siemens
R.p.m.: 3500
Alimentación eléctrica: 220 - 230 v
Tipos de filtros: Plant efie. 35 % EU-5
Bolsa efie. 95 % EU-9
HEPA efie. 99.99 % EU-12

Panel de control:

Instrumentos de medición: 3 Manómetros de presión diferencial de -0.05 a 3 inH₂O.



Reporte de calificación •

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

Unidad de Extracción (UEX) 02
Marca: Dover
No. de Serie: N/E
Ubicación: Frente al comedor
Motor: Siemens
R.p.m.: 1565
Alimentación eléctrica: 220 - 230 v
Tipos de filtros: Plat. efíc. 35 % EU-5
Bolsa efíc. 95 % EU-9
HEPA efíc. 99,99 % EU-12

Panel de control:

Instrumentos de medición: 3 Manómetros de presión diferencial de -0,05 a 3 inH₂O.

Unidad de Extracción (UEX) 03
Marca: Dover
No. de Serie: N/E
Ubicación: Al costado de vestidores
Motor: Siemens
R.p.m.: 1545
Alimentación eléctrica: 220 - 230 v
Tipos de filtros: Plat. efíc. 35 % EU-5
Bolsa efíc. 95 % EU-9
HEPA efíc. 99,99 % EU-12

Panel de control:

Instrumentos de medición: 3 Manómetros de presión diferencial de -0,05 a 3 inH₂O.

Unidad Manejadora de Aire UMA-01

2.1.6. IDENTIFICACIÓN DEL PANEL DE CONTROL.

Manómetro de presión diferencial
Alarma visual de presión
Alarma auditiva de presión
Interruptor de encendido

SI	NO
X	
	X
	X
X	

OBSERVACIONES

2 Manómetros de presión diferencial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Reporte de calificación •

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

2.1.7. CONFRONTAR LA INSTALACIÓN CON LOS PLANOS

Plano:

Identificación	Revisión	Fecha	Localización
• CJ-A1 "Planta de conjunto"	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• EC-A1 "Edificio C p. b."	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• AA-01 "Aire acondicionado"	11/12/97	11 - Dic - 1997	Mantenimiento

Listado de instrumentos.

Instrumento	Clave	Fecha de calibración	Vigencia
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-27	1999-10-01	2000-03-01
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-28	1999-10-01	2000-03-01

Unidad de Extracción UEX-01

2.1.8. IDENTIFICACIÓN DEL PANEL DE CONTROL

	SI	NO	OBSERVACIONES
Manómetro de presión diferencial	X		3 Manómetros de presión diferencial.
Alarma visual de presión	X		Se encuentra afuera de esclusa I
Alarma auditiva de presión	X		Se encuentra afuera de esclusa I
Interruptor de encendido	X		

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Reporte de calificación •

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

2.1.9. CONFRONTAR LA INSTALACIÓN CON LOS PLANOS

Plano:

Identificación	Revisión	Fecha	Localización
• CJ-A1 "Planta de conjunto"	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• EC-A1 "Edificio C p. h."	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• AA-01 "Aire acondicionado"	11/12/97	11 - Dic - 1997	Mantenimiento

Listado de instrumentos.

Instrumento	Clave	Fecha de calibración	Vigencia
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-29	1999-10-01	2000-03-01
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-49	1999-10-02	2000-03-02
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-50	1999-10-01	2000-03-01

Unidad de Extracción UEX-02

2.1.10. IDENTIFICACIÓN DEL PANEL DE CONTROL

Manómetro de presión diferencial
 Alarma visual de presión
 Alarma auditiva de presión
 Interruptor de encendido

SI	NO
X	
X	
X	
X	

OBSERVACIONES

3 Manómetros de presión diferencial.
Se encuentra afuera de esclusa 3
Se encuentra afuera de esclusa 3

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

Reporte de calificación •

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

2.1.11. CONFRONTAR LA INSTALACIÓN CON LOS PLANOS

Plano:

Identificación	Revisión	Fecha	Localización
• CJ-A1 "Planta de conjunto"	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• EC-A1 "Edificio C p. b."	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• AA-01 "Aire acondicionado"	11/12/97	11 - Dic - 1997	Mantenimiento

Listado de instrumentos.

Instrumento	Clave	Fecha de calibración	Vigencia
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-41	1999-10-02	2000-03-02
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-42	1999-10-02	2000-03-02
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-43	1999-10-02	2000-03-02

Unidad de Extracción UEX-03

2.1.12. IDENTIFICACIÓN DEL PANEL DE CONTROL

Manómetro de presión diferencial
 Alarma visual de presión
 Alarma auditiva de presión
 Interruptor de encendido

SI	NO
X	
X	
X	
X	

OBSERVACIONES
 3 Manómetros de presión diferencial.
 Se encuentra afuera de esclusa 5
 Se encuentra afuera de esclusa 5

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Reporte de calificación •

Título:*Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos*

2.1.13. CONFRONTAR LA INSTALACIÓN CON LOS PLANOS

Plano:

Identificación	Revisión	Fecha	Localización
• CJ-A1 "Planta de conjunto"	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• EC-A1 "Edificio C p. b."	N/E	Junio - 1997	Mantenimiento
• AA-01 "Airc acondicionado"	11/12/97	11 - Dic - 1997	Mantenimiento

Listado de instrumentos.

Instrumento	Clave	Fecha de calibración	Vigencia
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-37	1999-10-04	2000-03-04
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-38	1999-10-04	2000-03-04
Manómetro de presión diferencial	AP-PD-40	1999-10-04	2000-03-04

2.2. CALIFICACIÓN OPERACIONAL**2.2.1. PRESIÓN DIFERENCIAL**

Se midió la presión diferencial de las esclusas y puertas hacia el exterior, durante 3 días, los resultados se muestran en el APARTADO 12.

2.2.2. SENTIDO DEL FLUJO

Con la ayuda de las velas de humo se verificó el sentido del flujo de aire en las diferentes áreas. El sentido se indica con flechas en el APARTADO 12 y en el diagrama del APARTADO 14.

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

2.2.3. VELOCIDAD DE AIRE

Se tomaron lecturas de velocidad de aire en cada extractor, de acuerdo al diagrama del APSRTSDO 15. Las lecturas promedio se muestran en el APARTADO 16.

2.2.4. CAMBIOS DE AIRE POR HORA

Se calculó el número de cambios de aire por hora y se confrontaron los resultados de los cambios de aire por hora obtenidos, contra las especificaciones de construcción y diseño, anotándose los resultados en el APARTADO 11.

2.2.5. TRAZAS DE PENICILINAS

De junio de 1997 a la fecha se han realizado muestreos en diferentes puntos del exterior de la planta (APARTADO 17), según PNO-CCB-22-2, de acuerdo al programa correspondiente, en el APARTADO 19 se presentan los resultados obtenidos.

2.3. CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

2.3.1. PRUEBAS DE RETO

Se realizaron las siguientes pruebas para retar al sistema de alta contención.

2.3.1.1. Lecturas de presión diferencial

Se tomaron lecturas de presión diferencial abriendo una puerta (en el caso de esclusas, APARTADO 13), y se registro la lectura en el APARTADO 18.

2.3.1.1. Velocidad de aire

Se registró la velocidad de aire de los extractores durante 3 días consecutivos. Los resultados se encuentran en el APARTADO 16.

2.3.2. PRUEBA DE HERMETICIDAD EN LAS UMA'S

2.3.2.1. Con la ayuda de las velas de humo se recorrió la periferia de las puertas que dan hacia el interior de la Unidades Manejadoras de Aire (UMA-01), se encuentra libre de fugas.

Reporte de calificación •

Título:

Sistema de alta contención de la planta de penicilínicos

2.4. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

La presión diferencial de las puertas con el exterior del almacén debe ser al menos de 0.05 pulgadas de agua.

2.4.2. No se debe encontrar trazas de penicilina en el exterior de la Planta Penicilínicos.

2.4.3. El sentido del flujo de aire, debe ser hacia las esclusas de extracción de alta contención y de las esclusas hacia las unidades de extracción ubicados en la azotea por ningún motivo el flujo de aire será hacia el exterior de la planta.

3. RELACIÓN CON OTROS PNO's

3.1. PNO-CCB-22-1 Verificación de Residuos Penicilínicos en el Exterior de la Planta Penicilínica.

4. CONCLUSIONES

El sentido del flujo de aire es hacia las esclusas de alta contención y de las esclusas, hacia las unidades de extracción, de tal forma que no hay salida de aire hacia el exterior de la planta.

El monitoreo que realiza Control Biológico para detectar residuos de Penicilina, muestra que si existe penicilina en esclusas y pasillos, lo cual es aceptable por el sentido del flujo de aire. Sin embargo, para determinar si existe o no penicilina alrededor de la planta de Penicilínicos, los puntos de muestreo deberán incluir áreas afuera y cercanas a la Planta, como son el estacionamiento, azotea, etc.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos, se concluye que el Sistema de Alta Contención de la Planta de Penicilínicos cumple con su objetivo de manera eficaz, reproducible y confiable.

5. APROBÓ

QFB CARLOS SALZILLO

DIRECTOR DE PLANTA _____

QFB RICARDO PEYRET

GERENTE DE CONTROL
DE CALIDAD _____

PREPARO:

QFB VERANIA BRITO.

REVISO:

QFB MIGUEL SÁNCHEZ

APROBO:

QFB ALFREDO GARZÓN

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

6. APARTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**APARTADO No 1. REPORTE MICROBIOLÓGICO DE LA PRUEBA DE
PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO AL MEDIO DE CULTIVO EN PRESENCIA
DE LACTOSA Y PENICINASA.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REPORTE DE ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

TIPO DE ANÁLISIS:	PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO
PRODUCTO:	CALDO DE SOYA Y TRIPTICASEÍNA
LOTE:	11B11191
CADUCIDAD:	01 - FEBRERO - 2004
FECHA DE PRUEBA:	15 - JULIO - 1999

DATOS GENERALES:

- Este producto se utiliza para la realización de la prueba de Llenado Aséptico del área aséptica de penicilínicos en presencia de Lactosa DLC 11 lote 97-0459.
- Lactosa DLC 11 lote 97-0459 Prueba de Esterilidad Correcta
- *B. subtilis* ATCC 6633
- *C. albicans* ATCC 10231
- *S. aureus* ATCC 6538P

OBJETIVO:

Compruebe que la presencia de Lactosa en el medio de cultivo Caldo de Soya y Tripticaseína con lote 11B11191 no inhibe el crecimiento microbiano.

METODOLOGÍA:

1. Tomar en un matraz estéril, aprox. 500 mL del caldo de soya y tripticaseína utilizado para la prueba de Llenado Aséptico esterilizado por membrana.
2. Del caldo de soya y tripticaseína anterior, coloque 20 mL en 30 tubos estériles.
3. Adicione 1.0 g de Lactosa estéril en cada uno de estos tubos y agitar.
4. Adicione los microorganismos de prueba con una población de 100 UFC:
 - a) 10 tubos con *B. subtilis* ATCC 6633
 - b) 10 tubos con *C. albicans* ATCC 10231
 - c) 10 tubos con *S. aureus* ATCC 6538P
5. Incube a temperatura ambiente por 7 días.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

La prueba se realizó por triplicado:

MICROORGANISMO	PRUEBA 1	PRUEBA 2	PRUEBA 3
<i>S. aureus</i> ATCC 6538P	Positivo	Positivo	Positivo
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	Positivo	Positivo	Positivo
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	Positivo	Positivo	Positivo

CONCLUSIÓN:

La prueba cumple Satisfactoria con la Prueba de Promoción de Crecimiento.

REFERENCIA:

BC-28-1-99 pag. 004

REALIZÓ:

REVISÓ:

AUTORIZÓ:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 2

CONTEO DE PARTÍCULAS EN FILTROS TERMINALES (DE INYECCIÓN)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO 2

CONTEO DE PARTÍCULAS DE 0.5 MICRAS Y MAYORES / PIE CÚBICO EN FILTROS "HEPA"

FECHA 1999	No. DE FILTRO	PLENO			PERÍMETRO			OBSERVACIONES
		VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	
Sep. 25	1	0,0	2,0	1,0	40,0	10,0	25,0	
	2	12,0	18,0	15,0	44,0	46,0	45,0	
	3	0,0	0,0	0,0	32,0	18,0	25,0	
	4	0,0	0,0	0,0	34,0	40,0	37,0	
	5	425,0	210,0	317,5	32,0	86,0	59,0	Fuera de especificaciones
	6	135,0	123,0	129,0	22,0	37,0	29,5	Fuera de especificaciones
	7	480,0	560,0	520,0	12,0	16,0	14,0	Fuera de especificaciones
	8	212,0	243,0	227,5	42,0	44,0	43,0	Fuera de especificaciones
	9	12,0	44,0	28,0	66,0	42,0	54,0	
	10	4,0	8,0	6,0	24,0	58,0	41,0	
	11	8,0	14,0	11,0	92,0	78,0	85,0	
	12	8,0	14,0	11,0	92,0	50,0	71,0	
	13	189,0	178,0	183,5	55,0	70,0	62,5	Fuera de especificaciones
	14	0,0	10,0	5,0	4,0	4,0	4,0	
	15	10,0	2,0	6,0	46,0	22,0	34,0	
	16	1,0	0,0	0,5	4,0	0,0	2,0	
	17	1,0	0,0	0,5	8,0	4,0	6,0	
	18	6,0	0,0	3,0	0,0	8,0	4,0	
	19	0,0	0,0	0,0	6,0	4,0	5,0	
	20	8,0	0,0	4,0	42,0	38,0	40,0	
	21	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	1,0	
	22	20,0	3,0	11,5	6,0	0,0	3,0	
	23	0,0	3,0	1,5	16,0	4,0	10,0	
Sept. 30	24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	25	1,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	
	26	63,0	8,0	35,5	24,0	10,0	17,0	
	27	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	1,0	
	28	7,0	0,0	3,5	0,0	12,0	6,0	
	29	9,0	2,0	5,5	0,0	0,0	0,0	
	30	0,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	
	31	4,0	0,0	2,0	8,0	0,0	4,0	
	32	0,0	4,0	2,0	8,0	14,0	11,0	
	33	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	3,0	
	34	0,0	0,0	0,0	16,0	40,0	28,0	

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

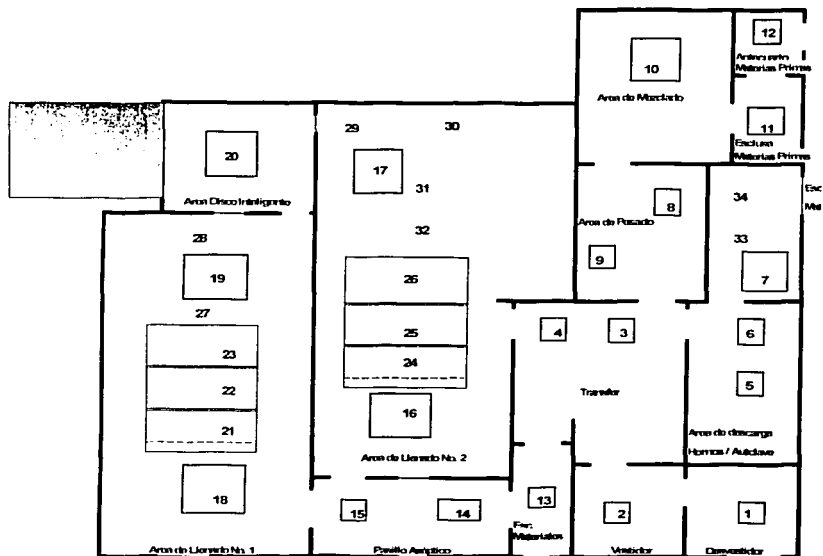
APARTADO No. 3

PLANO DE UBICACIÓN

DIAGRAMA DE LOCALIZACIÓN DE FILTROS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APARTADO 3
DIAGRAMA DE LOCALIZACIÓN DE FILTROS
ÁREA ASEPTICA - PLANTA DE PENICILINICOS
PLANO DE UBICACIÓN



- FILTROS**
- | | | |
|---------|--------------------------|--|
| 1 - 20 | <input type="checkbox"/> | FILTROS TERMINALES |
| 21 - 25 | <input type="checkbox"/> | FILTROS EN MODULOS DE FLUJO LAMINAR FLUIDO |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 4

CONTEO DE PARTÍCULAS EN MÓDULOS DE FLUJO LAMINAR MÓVILES

CONTEO DE PARTÍCULAS EN MÓDULOS DE FLUJO LAMINAR FIJOS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APARTADO 4

CONTEO DE PARTÍCULAS DE 0,5 MICRAS Y MAYORES / PIE CÚBICO EN FILTROS "HEPA" EN MÓDULOS DE FLUJO LAMINAR MÓVILES

FECHA 1999	No. DE FILTRO	PLENO			PERÍMETRO			OBSERVACIONES
		VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	
SEPT. 30	27	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	1,0	
	28	7,0	0,0	3,5	0,0	12,0	6,0	
	29	9,0	2,0	5,5	0,0	0,0	0,0	
	30	0,0	5,0	2,5	0,0	0,0	0,0	
	31	4,0	0,0	2,0	8,0	0,0	4,0	
	32	0,0	4,0	2,0	8,0	14,0	11,0	
	33	0,0	0,0	0,0	4,0	2,0	3,0	
	34	0,0	0,0	0,0	16,0	40,0	28,0	

CONTEO DE PARTÍCULAS DE 0,5 MICRAS Y MAYORES / PIE CÚBICO EN FILTROS "HEPA" EN MÓDULOS DE FLUJO LAMINAR FIJOS

FECHA 1999	No. DE FILTRO	PLENO			PERÍMETRO			OBSERVACIONES
		VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	
OCT. 11	21	1,0	0,0	0,5	0,0	0,0	0,0	
	22	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	23	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	1,0	
	24	1,0	8,0	4,5	30,0	6,0	18,0	
	25	10,0	1,0	5,5	4,0	0,0	2,0	
	26	1,0	0,0	0,5	8,0	0,0	4,0	

TESIS CON
 FALTA DE ORIGEN

APARTADO No. 5

VELOCIDADES DE AIRE

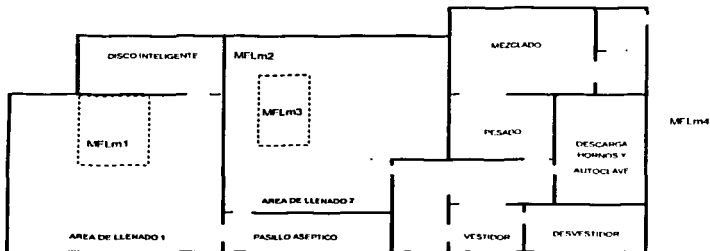
CAMBIOS DE AIRE POR HORA

PRESIONES DIFERENCIALES

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**

APARTADO No. 5

ÁREA ASÉPTICA – PLANTA DE PENICILÍNICOS REPORTE DE VELOCIDAD DE AIRE EN m/s EN MÓDULOS DE FLUJO LAMINAR MÓVILES



MFL MÓVILES

VALORES DE VELOCIDAD DE FLUJO PROMEDIO

0,55	0,50	0,55
0,45	0,55	0,55
0,60	0,65	0,65

Filtro 26
 Media = 0,556
 +20% = 0,667
 -20% = 0,444

0,50	0,55	0,55
0,50	0,45	0,50
0,55	0,55	0,55

Filtro 30
 Media = 0,522
 +20% = 0,627
 -20% = 0,418

0,60	0,80	0,70
0,60	0,80	0,80
0,70	0,65	0,80

Filtro 32
 Media = 0,750
 +20% = 0,900
 -20% = 0,600

0,60	0,65	0,65
0,60	0,60	0,60
0,60	0,60	0,60
0,60	0,50	0,50
0,65	0,60	0,60
0,60	0,60	0,60

Filtro 27
 Media = 0,606
 +20% = 0,727
 -20% = 0,484

0,90	0,60	0,45
0,80	0,40	0,70
1,00	0,70	0,95
0,90	0,60	1,00
1,10	0,90	1,00
1,10	0,80	1,04

Filtro 29
 Media = 0,833
 +20% = 1,000
 -20% = 0,667

0,90	0,90	0,90
0,90	0,85	0,80
1,00	0,90	1,00
0,85	0,85	0,90
0,85	0,95	0,90
0,85	0,90	0,90

Filtro 31
 Media = 0,894
 +20% = 1,073
 -20% = 0,716

0,50	0,50	0,50
0,55	0,60	0,60
0,90	1,04	1,04

Filtro 33
 Media = 0,618
 +20% = 0,741
 -20% = 0,494

TEM. CON.
 FALLA DE ORIGEN

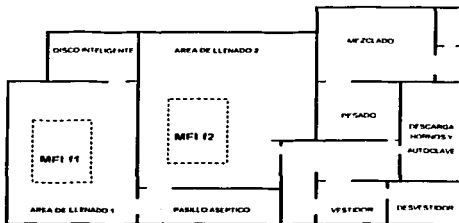
APARTADO No. 6

ÁREA ASÉPTICA - PLANTA DE PENICILÍNICOS

REPORTE DE VELOCIDAD DE AIRE EN m/s

EN MÓDULOS DE FLUJO LAMINAR FIJOS

MFLI = MÓDULO DE FLUJO LAMINAR FIJO, UBICADO SOBRE EL EQUIPO DE LLENADO ZANASI



MFLI 1

1.00	1.01	1.50	0.80	1.00	1.10
1.07	0.60	0.40	0.70	0.80	0.80
1.20	0.85	0.70	1.20	1.30	0.60
0.80	1.10	1.00	1.00	1.00	0.60
0.80	0.80	0.70	0.80	0.50	0.60
0.80	0.40	1.20	0.80	0.30	1.30
0.40	0.45	0.60	0.50	0.55	0.65
0.65	0.80	0.70	0.80	1.00	1.00
0.80	0.70	1.00	1.00	1.00	0.80

ZONA DE MOTORES
(Dos motores de 1.5 HP)

MFLI 2

0.50	0.90	0.60	0.85	1.10	0.60
0.90	1.00	0.70	1.20	1.00	0.70
0.70	0.45	0.60	0.80	1.00	0.60
0.90	0.85	1.00	0.90	0.80	0.90
1.00	0.55	1.00	0.85	0.80	0.80
0.80	0.80	0.40	0.60	0.70	0.80
0.60	0.70	0.70	0.60	0.70	0.60
0.60	0.60	0.60	0.65	0.80	0.80
0.80	0.70	0.60	0.80	0.60	0.60

ZONA DE MOTORES
(Dos motores de 1.5 HP)

Filtro 23
Media = 0.925
+20% = 1.110
-20% = 0.740

Filtro 22
Media = 0.811
+20% = 0.973
-20% = 0.649

Filtro 21
Media = 0.754
+20% = 0.905
-20% = 0.604

Filtro 26
Media = 0.809
+20% = 0.967
-20% = 0.644

Filtro 25
Media = 0.808
+20% = 0.970
-20% = 0.647

Filtro 24
Media = 0.669
+20% = 0.803
-20% = 0.536

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

APARTADO No. 6

ÁREA ASÉPTICA – PLANTA DE PENICILÍNICOS

REPORTE DE VELOCIDAD DE AIRE EN m/s

EN FILTROS “HEPA” DE INYECCIÓN

PARTÍCULAS DE 0,5 MICRAS Y MAYORES								
UBICACIÓN	No.	VALORES INDIVIDUALES						PROMEDIO
Desvestidor	1	0,80	0,80	0,80	0,80			0,8
Vestidor	2	1,20	1,00	0,80	1,0			1,0
Zona de tránsito	3	0,60	0,65	0,60	0,65			0,6
	4	0,50	0,50	0,50	0,55			0,5
Descarga	5	0,60	0,60	0,60	0,55			0,6
hornos/autoclave	6	0,60	0,70	0,70	0,70			0,7
Área de muestreo	7	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,4
Área de pesado	8	0,35	0,40	0,40	0,35			0,4
	9	0,60	0,65	0,80	0,75			0,7
Área de mezclado	10	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,4
Esclusa materias primas	11	0,40	0,80	0,70	0,50			0,6
Antecuarto materias primas	12	0,40	0,65	0,70	0,65			0,6
Esclusa de material	13	0,75	0,75	0,70	0,70			0,7
Pasillo aséptico	14	1,00	1,04	1,02	1,02			1,0
	15	1,04	1,02	1,04	1,08			1,0
Área de llenado 2	16	0,60	0,60	0,65	0,60	0,70	0,50	0,6
	17	0,80	0,90	0,80	1,10	0,75	0,50	0,8
Área de llenado 1	18	0,40	0,45	0,45	0,40	0,40	0,40	0,4
	19	0,80	0,95	0,90	0,80	0,70	0,40	0,8
Disco inteligente	20	0,65	0,60	0,60	0,70	0,70	0,50	0,6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 6

ÁREA ASEPTICA - PLANTA DE PENICILÍNICOS
 REPORTE DE VELOCIDAD DE AIRE EN m/s
 EN FILTROS "HEPA" DE INYECCIÓN

Ubicación	Filtro		Velocidad de flujo				Promedio
	No.	Dimensiones (pulg)	Valores individuales				
Desvestidor	1	12 x 12	0,80	0,80	0,80	0,80	0,800
Vestidor	2	12 x 12	1,20	1,00	0,80	1,00	1,000
Zona de tránsito	3	12 x 12	0,60	0,65	0,60	0,65	0,625
	4	12 x 12	0,50	0,50	0,50	0,55	0,513
Descarga autoclave	5	12 x 12	1,10	1,10	1,10	0,70	1,000
	6	24 x 24	1,40	1,50	1,40	1,50	1,450
Muestreo de materia prima	7		0,45	0,40	0,30	0,30	
			0,35	0,10	0,35	0,35	
			0,0				
Área de pesado	8	12 x 12	0,35	0,40	0,40	0,35	0,375
	9	12 x 12	0,60	0,65	0,80	0,75	
Área de mezclado	10	24 x 24	0,40	0,40	0,40	0,40	0,400
			0,40	0,40	0,40	0,40	
			0,40				
Escusa de materias primas	11	12 x 12	0,40	0,80	0,70	0,50	0,600
Antecuarto de materias primas	12	12 x 12	0,40	0,65	0,70	0,65	0,600
Escusa de material Pasillo aséptico	13	12 x 12	0,75	0,75	0,70	0,70	0,725
	14	12 x 12	1,00	1,04	1,02	1,02	1,020
Área de llenado 2	15	12 x 12	1,04	1,02	1,04	1,08	1,045
	16	24 x 24	0,60	0,60	0,65	0,60	0,575
			0,70	0,50	0,40	0,55	
			0,80	0,90	0,80	1,10	
			0,75	0,50	0,80	0,80	
17	24 x 24	0,75				0,800	
Área de llenado 1	18	24 x 24	0,40	0,45	0,45	0,40	0,411
			0,40	0,40	0,40	0,40	
			0,40				
	19	24 x 24	0,80	0,95	0,90	0,80	0,772
Disco inteligente	20	24 x 24	0,70	0,40	0,60	1,00	0,589
			0,65	0,60	0,60	0,70	
			0,70	0,50	0,65	0,40	
			0,50				

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 6

ÁREA ASEPTICA - PLANTA DE PENICILÍNICOS

REPORTE DE VELOCIDAD DE AIRE EN m/s

EN FILTROS "HEPA" DE INYECCIÓN

Ubicación	Filtro			Velocidad de aire (m3/h)	Flujo del aire (m3/h)	Flujo total en el área (m3/h)	Volumen del área (m3)	Cambios de aire/hora	
	No.	Acho (m)	Largo (m)						Área (m2)
Desvestidor	1	0,267	0,267	0,071	0,800	205,312	205,312	8,030	25,568
Vestidor	2	0,267	0,267	0,071	1,000	256,640	256,640	6,950	36,927
Zona de tránsito	3	0,267	0,267	0,071	0,625	160,400	291,928	17,560	17
Descarga autoclave	4	0,267	0,267	0,071	0,513	131,528			
Muestreo	5	0,267	0,267	0,071	1,000	256,640	628,769	17,684	36
Área de pesado	6	0,267	0,267	0,071	1,450	372,129			
Área de mezclado	7	0,572	0,572	0,327	0,289	340,271	340,271	6,634	51,292
Esclusa materias primas	8	0,267	0,267	0,071	0,375	96,240	275,888	13,800	20
Antecuarto materias primas	9	0,267	0,267	0,071	0,700	179,648			
Esclusa de material	10	0,572	0,572	0,327	0,400	471,145	471,145	18,030	26,131
Pasillo aséptico	11	0,267	0,267	0,071	0,600	153,984	153,984	3,040	50,653
Área de llenado 2	12	0,267	0,267	0,071	0,600	153,984	153,984	2,330	66,088
Área de llenado 1	13	0,267	0,267	0,071	0,725	186,064	186,064	3,100	60,021
Disco inteligente	14	0,267	0,267	0,071	1,020	261,773			
	15	0,267	0,267	0,071	1,045	268,189	529,962	9,350	56,680
	16	0,572	0,572	0,327	0,575	677,271			
	17	0,572	0,572	0,327	0,800	942,290	1619,561	53,030	30,540
	18	0,572	0,572	0,327	0,411	484,232			
	19	0,572	0,572	0,327	0,772	909,572	1393,804	43,700	31,895
	20	0,572	0,572	0,327	0,589	693,630	693,630	11,810	58,732

APARTADO No. 7

ACCIONES CORRECTIVAS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APARTADO 7

CONTEO DE PARTÍCULAS DE 0,5 MICRAS Y MAYORES / PIE CÚBICO EN FILTROS "HEPA" DESPUÉS DE ACCIONES CORRECTIVAS

FECHA 1999	No. DE FILTRO	PLÉNO			PERÍMETRO			OBSERVACIONES
		VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	VALORES INDIVIDUALES		MEDIA	
OCT. 18	5	0,0	2,0	1,0	40,0	10,0	25,0	
	6	18,0	6,0	12,0	84,0	38,0	61,0	
	7	9,0	6,0	7,5	38,0	18,0	28,0	
	8	0,0	8,0	4,0	76,0	42,0	59,0	
	13	0,0	0,0	0,0	96,0	50,0	73,0	

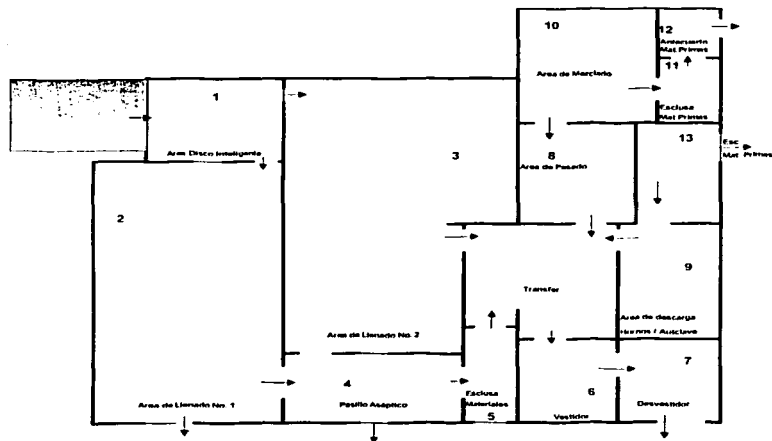
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 8

FLUJO DE AIRE

TESIS CON
PALMERO DE ORIGEN

APARTADO No. 8
DIAGRAMA DE FLUJO DE AIRE
ÁREA ASÉPTICA – PLANTA DE PENICILÍNICOS
TUNEL ENCENDIDO



- FILTROS**
- 1 - 20 FILTROS TERMINALES
 - 21 - 26 FILTROS EN MODULOS DE FLUJO LAMINAR FUOS
 - 27 - 32 FILTROS EN MODULOS DE FLUJO LAMINAR MOVILES
- () VALORES MÍNIMOS ESPECIFICADOS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APARTADO No. 9

INFORMES DE CALIBRACIÓN DEL EQUIPO UTILIZADO

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



INSTRUMENTACION AVANZADA JR S.A. DE C.V.

INFORME DE CALIBRACION

Cliente. Nisco de México S.A. de C.V.
Calzada Ermita Iztapalapa 436-B
Col. Mexicaltzingo
09080, México D.F.

Folio: 2561298

Equipo: Contador de partículas **Modelo:** APC 300A mca. Malvern **No. de serie:** 3068

Fecha de Calibración: 8 de Diciembre de 1998

Este equipo fué calibrado utilizando los siguientes estándares de tamaño de partículas con trazabilidad NIST.

Fabricante	Tamaño um	Desv. est.	Material	Lote
Duke Sci.	0.102	± 3 nm	Latex	19078
Duke Sci.	0.304	± 6 nm	Latex	16939
Duke Sci.	0.519	± 5 nm	Latex	18249
Duke Sci.	2.5	± 0.5 um	Cristal	18845
Duke Sci.	5.10	± 0.5 um	Cristal	18821

Los métodos de calibración seguidos, cumplen con lo establecido en los procedimientos de la norma ASTM F649-80.

Próxima calibración recomendada: 8 de Diciembre de 1999

Por este medio hacemos constar que el instrumento cumple con los siguientes procedimientos:

- Inspección visual de todos sus componentes.
- Prueba de operación a la temperatura especificada para cada instrumento.

Reporte de calibración: El instrumento cumple con las especificaciones indicadas por el fabricante, encontrándose bajo funcionamiento óptimo.

Firma del responsable de la calibración.

Nota: Los resultados expresados en este informe de calibración son válidos en las condiciones bajo las cuales se efectuaron las mediciones. Se prohíbe la reproducción de este informe sin el permiso expreso del laboratorio.

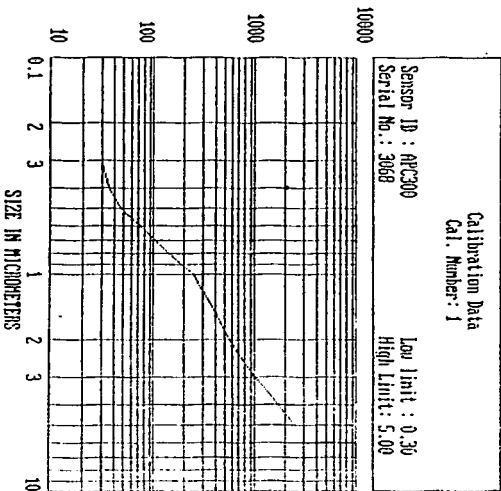
Hoja: 1 de 3

MILITARIUM S.A. DE C.V. CAL. ROMA SUR, DELEGACION CUAHUILTEPEC, MEXICO, D.F. C.P. 06700
R.F.C. IANR0211-891 TEL. 266 25402 TELEFAX: 266 21-42

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



— INSTRUMENTACION AVANZADA JR S.A. DE C.V. —



MEXLEIN 143 DESP 102
P.C. 141970211-094

COL. ROMA SUR,

DELEGACION CUALIHUAC

MEXICO, D.F.

C.P. 06700

TEL 264-25 02 TEL FAX 264-21-12

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTRUMENTACION AVANZADA JR S.A. DE C.V.

Resultados

Respuesta del instrumento			Valores ajustados para cada canal			
Estandar	Tamaño	Voltaje	Canal	Tamaño	Voltaje actual	Voltaje ajustado
Mca. um		mV	No.	um	mV	mV
Duke Sci.	0.304	29	1	0.3	23	29
Duke Sci.	0.519	50	2	0.4	24	35
Duke Sci.	2.5	550	3	0.5	31	47
Duke Sci.	5.1	2500	4	0.7	84	101
			5	1.0	244	246
			6	2.0	550	550
			7	3.0	947	968
			8	5.0	2,500	2,500

Reporte de parámetros de referencia:

Nivel de ruido: 8 mV Corriente de la lámpara: 101 mA

Voltaje de la lámpara: 4.487 V Voltaje de referencia para la calibración: n/a mV

Prueba de cero conteos con filtro de 0.2 um: Cumple

Funcionamiento del cronómetro: Cumple

Flujo: 1.0 fm

Flujo medido: 0.76 +/- 0.01 scfm. Incertidumbre: 1.3 %

Flujo ajustado: 0.92 +/- 0.01 scfm. Incertidumbre: 1.1 %

Observaciones: El instrumento se ajustó dentro de las especificaciones con respecto a su exactitud.

Instrumentos utilizados

Instrumento	Marca	No. de serie	Precisión	Fecha de cal.	Vencimiento
Multímetro	Hewlett P.	JP35001238	± 0.2%	28-04-98	28-04-99
Flujómetro	Sierra Inst.	25895	± 2%	18-09-98	18-09-99
Osciloscopio	Hitachi	5113550	± 5%	14-09-98	14-09-99

Trazabilidad

Estándares de microesferas:	NIST
Flujómetro:	NIST
Multímetro:	I.M.P. > CENAM
Osciloscopio:	INyMET > CENAM

Responsable: Biol. Alejandro Torres Lázaro

Revisó Ing. Rubén Torres

Hoja 2 de 3

MEXICO, D.F. IMP 102 COL. ROMA SUR, DELEGACIÓN CUADRIHIMOC, MEXICO, D.F. C.P. 06700
TEL. 264-7211-893 TEL. 264-72-02 FAX: 264-71-47

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AIRFLOW

NIST NATIONAL BUREAU OF STANDARDS

CERTIFICATE OF CALIBRATION #: 011899-01-A COMBINED DATA REPORT

Company Name: INSTR. AVANZADA		CUST ID NO		
MEDRELLIN 143-102		COL. ROMA SUR		
CP 06700		MEXICO		
Customer FOR:	Model#: ALNOR 6000AP			
Customer WORK:	Serial#: 6077DA			
Airflow Technical Product's Inc. certifies that the above listed instrumentation has been calibrated to meet or exceed the unit's published specifications. This calibration was performed using instrumentation and standards that are directly traceable to the National Institute of Standards and Technology and conforms to MIL-STD-45662A superseded 2/27/95 by ANSI/NCSL 2540-1.				
Readings Observed in: m/s & M/S		TEST PROCEDURE:		
Manufacturer's Statement of Accuracy: +/- 2% FS EA SCALE				
RANGE	TRUE/NIST	AS FOUND	FINAL RUN	
0-2.5	0.50	0.55	0.00	
	1.00	1.07	0.00	
	1.50	1.53	0.00	
COMMENTS: ** Denotes Out of Tolerance				
AS FOUND DATA ONLY , FOR THE 6050 LOW FLOW PROBE ONLY				
TEST EQUIPMENT:	LAST Cal Date	Next Due Date	NIST#	
Open Jet Wind Tunnel:	12/18/97	05/01/99		
Transfer standard from :				
NR1500 SNR:084263	10/01/97	4/01/99	TN258849-97	
AV2	SNR:12379	10/01/97	4/01/99	TN258849-97
TEST CONDITIONS:				
TEMPERATURE 60.7 deg.F	Rh: 44 %	Pressure: 28.54 ins.Hg.		
Authorized Signatory For Certification				
On Behalf Of Airflow Technical Products				
		DEBI MCCARTHY		
		1/18/99		
		SERVICE MGR		

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 10

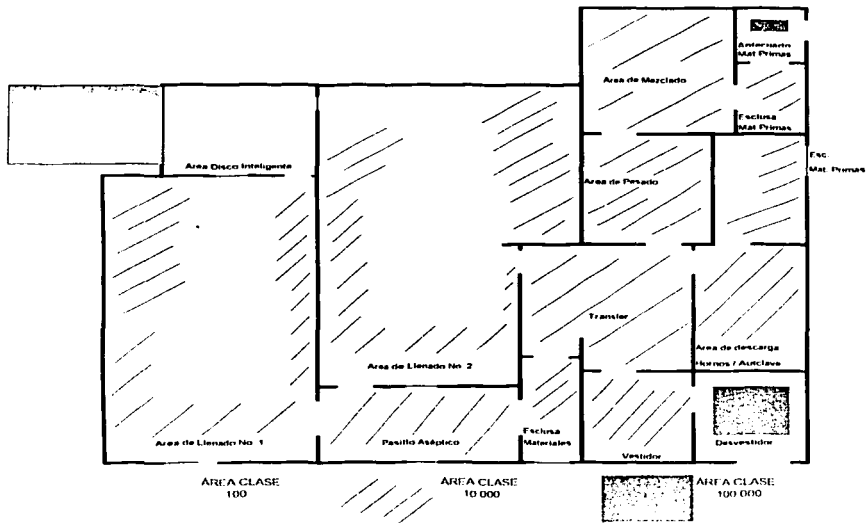
CLASIFICACIÓN DE ÁREAS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO No. 10

DIAGRAMA DE CLASIFICACIÓN DE ÁREAS

ÁREA ASÉPTICA - PLANTA DE PENICILÍNICOS



APARTADO II
INFORME DE INSPECCIÓN

EXTRACTOR	UBICACIÓN	ESTADO FÍSICO PUERTAS Y/O ESCLUSAS	DIMENSIONES ÁREA (m ²)	DIMENSIONES EXTRACTOR (m ²)	CAMBIO DE AIRE POR HORA	OBSERVACIONES
(E1)	Esclusa 1	Buenas Condiciones	18	0,121	14	
(E2)	Esclusa 2	Buenas Condiciones	15	0,133	38	RP = 0,07 m ²
(E3)	Esclusa 3	Buenas Condiciones	11,22	0,094	65	
(E4)	Esclusa 4	Buenas Condiciones	8,40	0,131	40	
(E5)	Vestidor hombres	Buenas Condiciones	64,74	0,092	9	RP = 0,184 m ²
(E6)				0,092		
(E7)	Vestidor mujeres	Buenas Condiciones	97,11	0,147	3	RP = 0,265 m ²
(E8)				0,147		
(E9)	Esclusa 5	Buenas Condiciones	8,10	0,092	45	

E 1 Esclusa 1
E 2 Esclusa 2
E 3 Esclusa 3
E 4 Esclusa 4
E 5 Vestidor de hombres

E 6 Vestidor de hombres
E 7 Vestidor de mujeres
E 8 Vestidor de mujeres
E 9 Esclusa 5

NOTA: Ver anexo no. 5.

RP = Rejilla de paso

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APARTADO 12

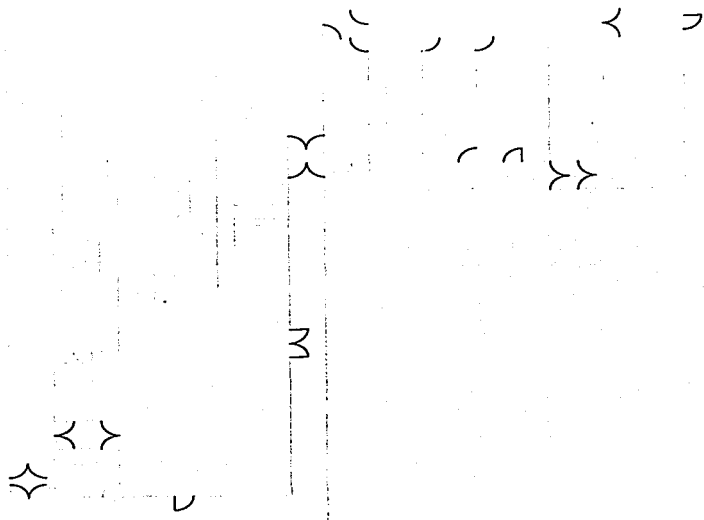
IDENTIFICACIÓN DE FLUJO

UNIDAD DE EXTRACCIÓN	CUARTO	DIRECCIÓN DEL FLUJO	CUARTO	PRES. DIF. inH ₂ O
UEX-01	Esclusa 1	←	Almacén Penicilínicos	0,073
		←	Exterior	0,025
	Esclusa 2	←	Almacén Penicilínicos	0,15
		←	Acondicionamiento	0,1
UEX-02	Esclusa 3	←	Exterior	0,02
		←	Pasillo	0,02
	Esclusa 4	←	Pasillo Vestidores	0,15
		←	Pasillo	0,03
		←	Pasillo Sanitarios	0,15
UEX-03	Vestidor Mujeres	←	Exterior	0,025
		←	Pasillo Vestidores	0,25
	Vestidor Hombres	←	Exterior	0,02
		←	Pasillo Vestidores	0,20
	Esclusa 5	←	Exterior	0,01
		←	Comedor	0,1
		Comedor	←	Pasillo Vestidores
←	Exterior		0,01	

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO 13

DIAGRAMA DE UBICACIÓN DE ESCLUSAS Y PUERTAS DE SALIDA DE EMERGENCIA

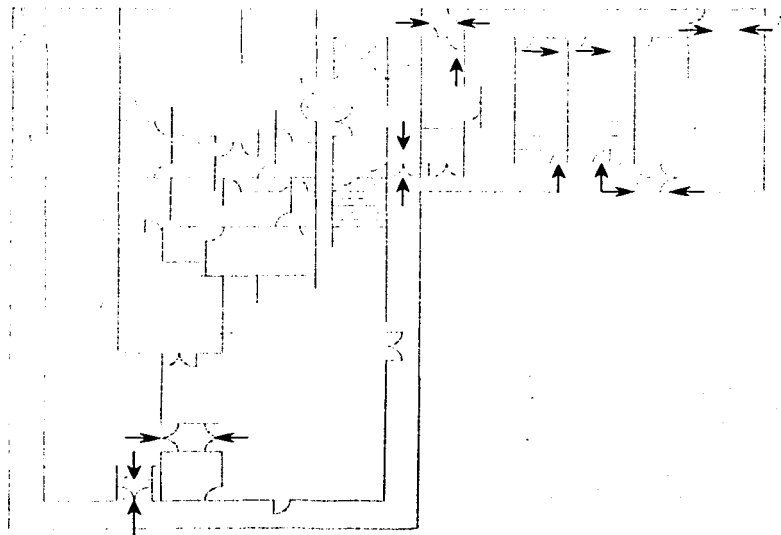


— Puerta de esclusa o salida de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

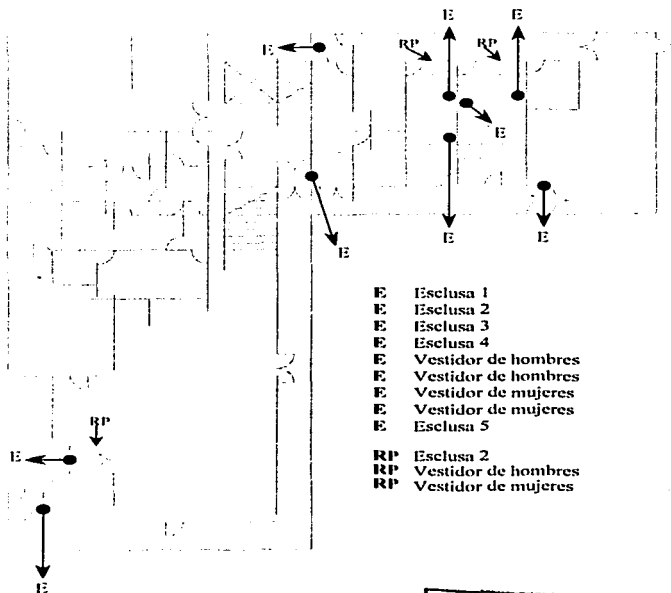
APARTADO 14

DIAGRAMA DE DIRECCIÓN DEL FLUJO



APARTADO 15

DIAGRAMA DE UBICACIÓN DE EXTRACTORES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO 16
VELOCIDAD DE AIRE

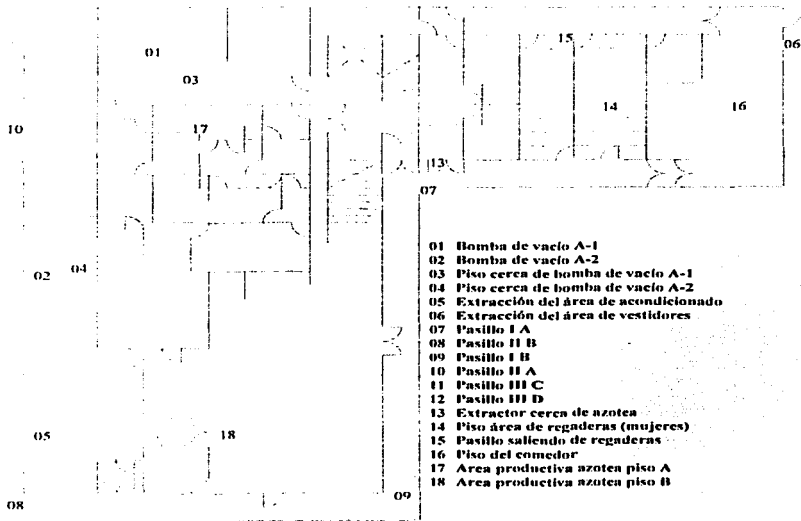
Extractor	Velocidad de aire promedio m/s		
	1999-11-23	1999-11-24	1999-11-25
E 1	0,58	0,53	0,59
E 2	1,32	1,36	1,28
E 3	1,68	1,66	1,63
E 4	0,77	0,80	0,76
E 5	1,23	1,26	1,20
E 6	1,54	1,55	1,52
E 7	0,65	0,63	0,66
E 8	0,76	0,72	0,76
E 9	0,84	0,83	0,85

- E 1 Esclusa 1
- E 2 Esclusa 2
- E 3 Esclusa 3
- E 4 Esclusa 4
- E 5 Vestidor de hombres
- E 6 Vestidor de hombres
- E 7 Vestidor de mujeres
- E 8 Vestidor de mujeres
- E 9 Esclusa 5

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

APARTADO 17

DIAGRAMA DE PUNTOS DE MUESTREO DE TRAZAS DE PENICILINAS



- 01 Bomba de vacío A-1
- 02 Bomba de vacío A-2
- 03 Piso cerca de bomba de vacío A-1
- 04 Piso cerca de bomba de vacío A-2
- 05 Extracción del área de acondicionado
- 06 Extracción del área de vestidores
- 07 Pasillo I A
- 08 Pasillo I B
- 09 Pasillo I B
- 10 Pasillo II A
- 11 Pasillo III C
- 12 Pasillo III D
- 13 Extractor cerca de azotes
- 14 Piso área de regaderas (mujeres)
- 15 Pasillo saliendo de regaderas
- 16 Piso del comedor
- 17 Área productiva azotes piso A
- 18 Área productiva azotes piso B

11

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO 18
PRUEBA DE RETO
IDENTIFICACIÓN DE FLUJO

Fecha: 1999-11-25

UNIDAD DE EXTRACCIÓN	CUARTO	DIRECCIÓN DEL FLUJO *	CUARTO	PRES. DIF. inf.º
UEN-01	Esclusa 1	→	Exterior	0,01
	Esclusa 2	←	Almacén Penicilínicos	0,07
		→	Acondicionamiento	0,01
UEN-02	Esclusa 3	←	Exterior	0,0
	Esclusa 4	←	Pasillo Vestidores	0,04
		→	Pasillo	0,12
		←	Pasillo Sanitarios	0,04
		→		
UEN-03	Vestidor Mujeres	→	Exterior	0,05
	Vestidor Hombres	→	Exterior	0,0
	Esclusa 5	→	Exterior	0,02
	Comedor	→	Exterior	0,06

* Con la puerta interior de la esclusa abierta.

APARTADO 19

HISTORIAL DE TRAZAS PENICILÍNICAS

En el interior de la planta:

No.	MUESTRA	NEGATIVO	POSITIVO
1	Pasillo 1A	X	
2	Pasillo 1B	X	
3	Pasillo 2A	X	
4	Pasillo 2B	X	
5	Pasillo 3A	X	
6	Pasillo 3B	X	X
7	Vestidores de mujeres piso	X	
8	Vestidores de mujeres banca	X	
9	Vestidor de hombres piso		X
10	Vestidor de hombres puerta		X
11	Corredor central de acceso al área de trabajo-comedor		X
12	Comedor piso central		X
13	Expulsor de aire filtro plear S 300	X	
14	Esclusa 1 piso	X	
15	Expulsor de aire comedor	X	
16	Esclusa 1 piso	X	
17	Esclusa 1 puerta		X
18	Esclusa 3 piso		X
19	Esclusa 3 puerta		X
20	Esclusa 5 puerta		X
21	Esclusa 5 piso		X
22	Esclusa 6 puerta	X	
23	Trampa de puerta	X	

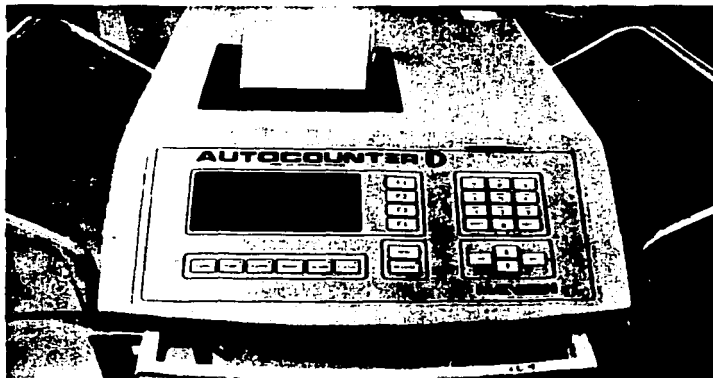
En el exterior de la planta:

No.	MUESTRA	NEGATIVO	POSITIVO
1	Estacionamiento	X	
2	Azotea (UMA)	X	
3	Cancha de futbol	X	
4	Cancha de volibol	X	
5	Alrededores de la planta (perímetro)	X	
6	Azotea ICN Planta sólidos	X	
7	Alrededores ICN planta sólidos	X	

TRAZAS CON
FALLA DE CARGEN

APARTADO 20

CONTADOR DE PARTÍCULAS AUTOCOUNTER MALVERN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APARTADO 21

EJEMPLO DE REGISTRO DE PARTÍCULAS

GENERADO POR EL CUNTAOR DE PARTÍCULAS MALVERN

MALVERN INSTRUMENTS - APC 308A

SAMPLE REPORT

TIME: 11:42:01 DATE: 11 Oct 99
 ID: 2
 MEASUREMENT CONFIGURATION: CAL041197

ALARMS ARE DIFFERENTIAL

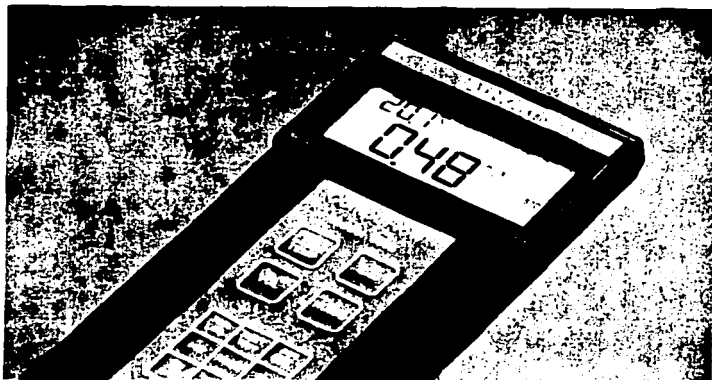
SAMPLE: 1 of 2
 BUSY TIME: 0.0
 SAMPLE VOLUME: 0.5 cuft
 ALARM SIZE: COUNT/cuft DIFF CUMUL

ALARM	SIZE	COUNT/cuft	DIFF	CUMUL
...	0.0	18.0	18.0	18.0
...	0.0	18.0	36.0	36.0
...	0.0	18.0	54.0	54.0
...	0.0	18.0	72.0	72.0
...	0.0	18.0	90.0	90.0
...	0.0	18.0	108.0	108.0
...	0.0	18.0	126.0	126.0
...	0.0	18.0	144.0	144.0
...	0.0	18.0	162.0	162.0
...	0.0	18.0	180.0	180.0
...	0.0	18.0	198.0	198.0
...	0.0	18.0	216.0	216.0
...	0.0	18.0	234.0	234.0
...	0.0	18.0	252.0	252.0
...	0.0	18.0	270.0	270.0
...	0.0	18.0	288.0	288.0
...	0.0	18.0	306.0	306.0
...	0.0	18.0	324.0	324.0
...	0.0	18.0	342.0	342.0
...	0.0	18.0	360.0	360.0
...	0.0	18.0	378.0	378.0
...	0.0	18.0	396.0	396.0
...	0.0	18.0	414.0	414.0
...	0.0	18.0	432.0	432.0
...	0.0	18.0	450.0	450.0
...	0.0	18.0	468.0	468.0
...	0.0	18.0	486.0	486.0
...	0.0	18.0	504.0	504.0
...	0.0	18.0	522.0	522.0
...	0.0	18.0	540.0	540.0
...	0.0	18.0	558.0	558.0
...	0.0	18.0	576.0	576.0
...	0.0	18.0	594.0	594.0
...	0.0	18.0	612.0	612.0
...	0.0	18.0	630.0	630.0
...	0.0	18.0	648.0	648.0
...	0.0	18.0	666.0	666.0
...	0.0	18.0	684.0	684.0
...	0.0	18.0	702.0	702.0
...	0.0	18.0	720.0	720.0
...	0.0	18.0	738.0	738.0
...	0.0	18.0	756.0	756.0
...	0.0	18.0	774.0	774.0
...	0.0	18.0	792.0	792.0
...	0.0	18.0	810.0	810.0
...	0.0	18.0	828.0	828.0
...	0.0	18.0	846.0	846.0
...	0.0	18.0	864.0	864.0
...	0.0	18.0	882.0	882.0
...	0.0	18.0	900.0	900.0
...	0.0	18.0	918.0	918.0
...	0.0	18.0	936.0	936.0
...	0.0	18.0	954.0	954.0
...	0.0	18.0	972.0	972.0
...	0.0	18.0	990.0	990.0
...	0.0	18.0	1008.0	1008.0
...	0.0	18.0	1026.0	1026.0
...	0.0	18.0	1044.0	1044.0
...	0.0	18.0	1062.0	1062.0
...	0.0	18.0	1080.0	1080.0
...	0.0	18.0	1098.0	1098.0
...	0.0	18.0	1116.0	1116.0
...	0.0	18.0	1134.0	1134.0
...	0.0	18.0	1152.0	1152.0
...	0.0	18.0	1170.0	1170.0
...	0.0	18.0	1188.0	1188.0
...	0.0	18.0	1206.0	1206.0
...	0.0	18.0	1224.0	1224.0
...	0.0	18.0	1242.0	1242.0
...	0.0	18.0	1260.0	1260.0
...	0.0	18.0	1278.0	1278.0
...	0.0	18.0	1296.0	1296.0
...	0.0	18.0	1314.0	1314.0
...	0.0	18.0	1332.0	1332.0
...	0.0	18.0	1350.0	1350.0
...	0.0	18.0	1368.0	1368.0
...	0.0	18.0	1386.0	1386.0
...	0.0	18.0	1404.0	1404.0
...	0.0	18.0	1422.0	1422.0
...	0.0	18.0	1440.0	1440.0
...	0.0	18.0	1458.0	1458.0
...	0.0	18.0	1476.0	1476.0
...	0.0	18.0	1494.0	1494.0
...	0.0	18.0	1512.0	1512.0
...	0.0	18.0	1530.0	1530.0
...	0.0	18.0	1548.0	1548.0
...	0.0	18.0	1566.0	1566.0
...	0.0	18.0	1584.0	1584.0
...	0.0	18.0	1602.0	1602.0
...	0.0	18.0	1620.0	1620.0
...	0.0	18.0	1638.0	1638.0
...	0.0	18.0	1656.0	1656.0
...	0.0	18.0	1674.0	1674.0
...	0.0	18.0	1692.0	1692.0
...	0.0	18.0	1710.0	1710.0
...	0.0	18.0	1728.0	1728.0
...	0.0	18.0	1746.0	1746.0
...	0.0	18.0	1764.0	1764.0
...	0.0	18.0	1782.0	1782.0
...	0.0	18.0	1800.0	1800.0
...	0.0	18.0	1818.0	1818.0
...	0.0	18.0	1836.0	1836.0
...	0.0	18.0	1854.0	1854.0
...	0.0	18.0	1872.0	1872.0
...	0.0	18.0	1890.0	1890.0
...	0.0	18.0	1908.0	1908.0
...	0.0	18.0	1926.0	1926.0
...	0.0	18.0	1944.0	1944.0
...	0.0	18.0	1962.0	1962.0
...	0.0	18.0	1980.0	1980.0
...	0.0	18.0	1998.0	1998.0
...	0.0	18.0	2016.0	2016.0
...	0.0	18.0	2034.0	2034.0
...	0.0	18.0	2052.0	2052.0
...	0.0	18.0	2070.0	2070.0
...	0.0	18.0	2088.0	2088.0
...	0.0	18.0	2106.0	2106.0
...	0.0	18.0	2124.0	2124.0
...	0.0	18.0	2142.0	2142.0
...	0.0	18.0	2160.0	2160.0
...	0.0	18.0	2178.0	2178.0
...	0.0	18.0	2196.0	2196.0
...	0.0	18.0	2214.0	2214.0
...	0.0	18.0	2232.0	2232.0
...	0.0	18.0	2250.0	2250.0
...	0.0	18.0	2268.0	2268.0
...	0.0	18.0	2286.0	2286.0
...	0.0	18.0	2304.0	2304.0
...	0.0	18.0	2322.0	2322.0
...	0.0	18.0	2340.0	2340.0
...	0.0	18.0	2358.0	2358.0
...	0.0	18.0	2376.0	2376.0
...	0.0	18.0	2394.0	2394.0
...	0.0	18.0	2412.0	2412.0
...	0.0	18.0	2430.0	2430.0
...	0.0	18.0	2448.0	2448.0
...	0.0	18.0	2466.0	2466.0
...	0.0	18.0	2484.0	2484.0
...	0.0	18.0	2502.0	2502.0
...	0.0	18.0	2520.0	2520.0
...	0.0	18.0	2538.0	2538.0
...	0.0	18.0	2556.0	2556.0
...	0.0	18.0	2574.0	2574.0
...	0.0	18.0	2592.0	2592.0
...	0.0	18.0	2610.0	2610.0
...	0.0	18.0	2628.0	2628.0
...	0.0	18.0	2646.0	2646.0
...	0.0	18.0	2664.0	2664.0
...	0.0	18.0	2682.0	2682.0
...	0.0	18.0	2700.0	2700.0
...	0.0	18.0	2718.0	2718.0
...	0.0	18.0	2736.0	2736.0
...	0.0	18.0	2754.0	2754.0
...	0.0	18.0	2772.0	2772.0
...	0.0	18.0	2790.0	2790.0
...	0.0	18.0	2808.0	2808.0
...	0.0	18.0	2826.0	2826.0
...	0.0	18.0	2844.0	2844.0
...	0.0	18.0	2862.0	2862.0
...	0.0	18.0	2880.0	2880.0
...	0.0	18.0	2898.0	2898.0
...	0.0	18.0	2916.0	2916.0
...	0.0	18.0	2934.0	2934.0
...	0.0	18.0	2952.0	2952.0
...	0.0	18.0	2970.0	2970.0
...	0.0	18.0	2988.0	2988.0
...	0.0	18.0	3006.0	3006.0
...	0.0	18.0	3024.0	3024.0
...	0.0	18.0	3042.0	3042.0
...	0.0	18.0	3060.0	3060.0
...	0.0	18.0	3078.0	3078.0
...	0.0	18.0	3096.0	3096.0
...	0.0	18.0	3114.0	3114.0
...	0.0	18.0	3132.0	3132.0
...	0.0	18.0	3150.0	3150.0
...	0.0	18.0	3168.0	3168.0
...	0.0	18.0	3186.0	3186.0
...	0.0	18.0	3204.0	3204.0
...	0.0	18.0	3222.0	3222.0
...	0.0	18.0	3240.0	3240.0
...	0.0	18.0	3258.0	3258.0
...	0.0	18.0	3276.0	3276.0
...	0.0	18.0	3294.0	3294.0
...	0.0	18.0	3312.0	3312.0
...	0.0	18.0	3330.0	3330.0
...	0.0	18.0	3348.0	3348.0
...	0.0	18.0	3366.0	3366.0
...	0.0	18.0	3384.0	3384.0
...	0.0	18.0	3402.0	3402.0
...	0.0	18.0	3420.0	3420.0
...	0.0	18.0	3438.0	3438.0
...	0.0	18.0	3456.0	3456.0
...	0.0	18.0	3474.0	3474.0
...	0.0	18.0	3492.0	3492.0
...	0.0	18.0	3510.0	3510.0
...	0.0	18.0	3528.0	3528.0
...	0.0	18.0	3546.0	3546.0
...	0.0	18.0	3564.0	3564.0
...	0.0	18.0	3582.0	3582.0
...	0.0	18.0	3600.0	3600.0
...	0.0	18.0	3618.0	3618.0
...	0.0	18.0	3636.0	3636.0
...	0.0	18.0	3654.0	3654.0
...	0.0	18.0	3672.0	3672.0
...	0.0	18.0	3690.0	3690.0
...	0.0	18.0	3708.0	3708.0
...	0.0	18.0	3726.0	3726.0
...	0.0	18.0	3744.0	3744.0
...	0.0	18.0	3762.0	3762.0
...	0.0	18.0	3780.0	3780.0
...	0.0	18.0	3798.0	3798.0
...	0.0	18.0	3816.0	3816.0
...	0.0	18.0	3834.0	3834.0
...	0.0	18.0	3852.0	3852.0
...	0.0	18.0	3870.0	3870.0
...	0.0	18.0	3888.0	3888.0
...	0.0	18.0	3906.0	3906.0
...	0.0	18.0	3924.0	3924.0
...	0.0	18.0	3942.0	3942.0
...	0.0	18.0	3960.0	3960.0
...	0.0	18.0	3978.0	3978.0
...	0.0	18.0	3996.0	3996.0
...	0.0	18.0	4014.0	4014.0
...	0.0	18.0	4032.0	4032.0
...	0.0	18.0	4050.0	4050.0
...	0.0	18.0	4068.0	4068.0
...	0.0	18.0	4086.0	4086.0
...	0.0	18.0	4104.0	4104.0
...	0.0	18.0	4122.0	4122.0
...	0.0	18.0	4140.0	4140.0
...	0.0	18.0	4158.0	4158.0
...	0.0	18.0	4176.0	4176.0
...	0.0	18.0	4194.0	4194.0
...	0.0	18.0	4212.0	4212.0
...	0.0	18.0	4230.0	4230.0
...	0.0	18.0	4248.0	4248.0
...	0.0	18.0	4266.0	4266.0
...	0.0	18.0	4284.0	4284.0
...	0.0	18.0	4302.0	4302.0
...	0.0	18.0	4320.0	4320.0
...	0.0	18.0	4338.0	4338.0
...	0.0	18.0	4356.0	4356.0
...	0.0	18.0	4374.0	4374.0
...	0.0	18.0	4392.0	4392.0
...</				

APARTADO 22
VERIFICACIÓN DE FILTROS HEPA CON EL CONTADOR DE
PARTÍCULAS



APARTADO 23
ANEMÓMETRO ALNOR EMPLEADO PARA MEDIR LA
VELOCIDAD DE INYECCIÓN DE AIRE EN FILTROS HEPA DEL
ÁREA DE PENICILÍNICOS



VII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La instalación de la UMA se ha realizado de acuerdo a las especificaciones de diseño y cumple con lo especificado en los manuales y planos que el proveedor ha proporcionado y contra los cuales se ha realizado un comparativo para la IQ, cuenta con la documentación necesaria y se halla resguardada por la Gerencia de Aseguramiento de la Calidad de la empresa.

La UMA opera adecuadamente y mantiene los niveles de partículas de las áreas de producción bajo las especificaciones que marca la NOM 059-SSA1-1993.

En lo que respecta a la PQ del sistema IIVAC que se llevó a cabo a través de un llenado simulado de polvo en el cual se simularon las condiciones de producción "normales" de la penicilina, se encontró que no existe contaminación de los frascos viales con lactosa y, que aún cuando se encontró crecimiento microbiano en las muestras de la vestimenta del personal operario, ésta se encuentra dentro de especificaciones además de no haberse encontrado ningún frasco contaminado que haya manejado dicho personal, por lo que el personal no influye considerablemente en la contaminación del producto final pero se recomienda mejorar la capacitación del mismo en lo que respecta a la forma correcta de colocarse el uniforme para disminuir los riesgos de contaminación.

En lo que respecta a la calificación del área aséptica de penicilínicos, todos los filtros cumplen con el criterio de aceptación en cuanto a conteo de partículas ya que se encuentran dentro de los límites especificados en la NOM 059 con excepción de los filtros 5, 6, 7, 8 y 13, para dichos filtros se notificó al área de producción, quien realizó

las acciones correctivas pertinentes para su posterior re-evaluación encontrándose que cumplen satisfactoriamente.

Todos los filtros cumplen con el criterio de aceptación en cuanto a velocidades de aire y cambios de aire por hora, excepto el área de transferencia de materiales que presenta 17 cambios, se recomienda aumentar la velocidad de los filtros y se autoriza el uso del área puesto que no es un área crítica.

Se realizó la calificación de la instalación de las unidades de extracción de polvos de acuerdo a las especificaciones de diseño, el sentido de aire es hacia las esclusas de alta contención y de las esclusas hacia las unidades de extracción de tal forma que no hay salida de aire hacia el exterior de la planta, lo cual se confirma con los resultados obtenidos del monitoreo microbiológico en el exterior de la planta.

VIII. CONCLUSIONES

De manera experimental y documentada fue evaluado el sistema de aire del área de penicilínicos, demostrando con ello que, tanto el sistema de inyección de aire que provee al área aséptica como el sistema de alta contención que no permite la contaminación al medio ambiente de penicilina, cumplen con los requerimientos establecidos conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 "Buenas prácticas de Manufactura" - vigente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IX. LISTA DE REFERENCIAS

1. De la Peña, L. *Curso de β - lactámicos*. Asociación Farmacéutica Mexicana, México, julio 9 de 1990. 1-6.
2. *The Merck Index*. Twelfth edition. Merck & Co., INC. USA, 1996. 191-192.
3. Barragán, R. F. *Curso de β - lactámicos*. Asociación Farmacéutica Mexicana, México, julio 9 de 1990. 3-4.
4. Diario Oficial. *Norma Oficial Mexicana. NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos*. Secretaría de Salud, México, 31 de julio de 1993. 16-33.
5. Castañeda, S. H. *Curso de Evaluación y Validación de Sistemas Críticos en Áreas Asépticas*. Asociación Farmacéutica politécnica A. C. 6-37.
6. Federal Standard 209D. *Clean Room and Workstation Requirements Controlled Environment*. June 15, 1988. (1-3)
7. CIPAM. *Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura para cuartos limpios*. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura, México, 1988, 1989.
8. Flores, J., López, J., Salzillo, C. *Procedimiento Normalizado de Operación DPP-013-1. Reglamento Básico para Trabajar en Área Aséptica*. México, agosto 11 de 1997. 1-6.
9. López, J., López, J., Salzillo, C. *Procedimiento Normalizado de Operación DPP-*

- 017-1. *Vestimenta para Entrar al Área Aséptica*. México, marzo 20 de 1997. 1-3.
10. Couriel. B. D. *Validación de Procesos Farmacéuticos*. Asociación Farmacéutica Mexicana. México, 1982.
 11. *Guidelines on General Principles of Process Validation*. Center for Drugs and Biologics and Center for Devices and Radiological Health Food and Drug Administration. Mayo de 1987.
 12. Bishop. G. *Validación de Aire Comprimido*. Johnson & Johnson. Agosto de 1991.
 13. Silva. M. A., Sánchez. M. Garzón. A. *Reporte de calificación del Sistema de Aire en el Área Aséptica de Penicilínicos*. PQ-202-99. México, septiembre - 1999. 1-13.
 14. Chargoy, R., Sánchez. M. Garzón. A., Validación del Proceso de Llenado Aséptico de Polvos en Frascos Vial. PNO C 053. México, 1998. 1-14.
 15. Carleton. F., Agalloco. J. *Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes*. Marcel Dekker, Inc. New York. 1-42.
 16. Hernández. G., Peyret. R., Valencia. G., Galán. E. *Procedimiento Normalizado de Operación. Procedimiento para Uso del Muestreador de Aire Biotest*. CCB-011-2. México. 10 de agosto de 1999. 1-4.
 17. Brito. N. V., Sánchez. M., Garzón. A., *Reporte de Calificación del Sistema de Alta Contención de la Planta de Penicilínicos*. PQ-252-99. México, 1999. 1-19.
 18. Soto V.M., Sánchez. M., Garzón. A., *Protocolo de Calificación de la Instalación*. PQ-180-99. Sistema HVAC para el Área de Penicilínicos. México, 1999. 1-7.
 19. Soto V.M., Sánchez. M., Garzón. A., *Protocolo de Calificación de Operación* PQ-181-99. Sistema HVAC para el Área de Penicilínicos. México, 1999. 1-5.

GLOSARIO

Abreviaturas

DOP	Dioctilftalato
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HR	Humedad Relativa
HVAC	Sistema de calentamiento, ventilación y aire acondicionado
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
UCL	Límite de confianza superior
UFC	Unidades formadoras de colonias

Definiciones

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

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

Área aséptica. Zona comprendida dentro de un área limpia, diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables manteniéndola dentro de límites preestablecidos.

Área crítica aséptica: Zona dentro del área aséptica en el cual el producto, los

recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.

Área limpia: Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Biocarga: Concentración de unidades formadoras de colonias presentes en un elemento determinado.

Calificación: Evaluación de las características de los elementos del proceso.

Calibración: Conjuntos de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

Contaminación: Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

Contaminación cruzada: Presencia de entidades físicas, químicas y biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

Especificación: Descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Flujo de aire no unidireccional (flujo turbulento): Es el aire que fluye en múltiples direcciones y de manera no paralela.

Flujo de aire unidireccional (flujo unidireccional): Es el aire que fluye en un solo paso, en una sola dirección a través de un cuarto limpio o una zona limpia generalmente con flujo paralelo.

Límite de confianza superior (UCL): Un límite superior estimado del

promedio, en la mayoría de los casos se da un límite superior de 95% si las muestras poseen una distribución Gaussiana (normal).

Partícula: Objeto sólido o líquido, generalmente entre 0,001 y 1000 micrómetros de tamaño.

Partículas viables: Cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

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

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

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

Validación: Es la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN