

UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS  
INCORPORADA A LA U.N.A:M

VALIDACIÓN DEL PROCESO DE  
LLENADO SIMULADO SIMULTÁNEO  
EN LÍNEAS DE PRODUCCIÓN DE  
POLVOS ESTÉRILES

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA  
HUGO ROUSSELL MARTINEZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DIRECTOR DE TESIS: Q.F.B. JOAQUÍN GONZÁLEZ ROBLEDO

México; D.F.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e impresa  
contenido de mi trabajo de tesis  
NOMBRE: Hugo Roussel  
Martinez  
FECHA: 19 JUNIO 2003  
FIRMA: [Signature]

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

---

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
<b>CAPÍTULO II. REQUISITOS PREVIOS</b> .....	<b>7</b>
ESTERILIZACIÓN / DEPIROGENIZACIÓN .....	8
SANITIZACIÓN .....	8
PARTÍCULAS .....	11
ENTRENAMIENTO .....	13
SELECCIÓN DEL MEDIO Y ANAEROBIOS .....	15
ESTERILIZACIÓN Y PREPARACIÓN DEL MEDIO .....	16
PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO DEL MEDIO .....	18
<b>CAPÍTULO III. ELEMENTOS DEL PROCESO</b> .....	<b>19</b>
ESTERILIZACIÓN / DEPIROGENIZACIÓN DE COMPONENTES .....	21
ESTERILIZACIÓN DEL PRODUCTO .....	21
ESTERILIZACIÓN DEL EQUIPO .....	21
DISEÑO DE LA INSTALACIÓN .....	22
MONITOREO Y CONTROL DE PARTÍCULAS NO VIABLES .....	22
MONITOREO Y CONTROL DE PARTÍCULAS VIABLES .....	23
MONITOREO DEL PERSONAL .....	23
SANITIZACIÓN .....	26
VESTIDO DEL PERSONAL .....	27
TRANSFERENCIAS DE MATERIALES .....	28
TÉCNICA ASÉPTICA .....	29
ENSAMBLE ASÉPTICO .....	31

---

CAPÍTULO IV. PROTOCOLO .....	33
CAPÍTULO V. DESARROLLO Y EVALUACIÓN DEL PROCESO EN AMBAS MÁQUINAS DE LLENADO .....	42
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES .....	71
REFERENCIAS .....	74

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Capitulo I

## Introducción

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## Introducción

En los últimos 15 años, la Industria Farmacéutica Nacional, se ha preocupado no solo por ofrecer productos de calidad y accesibilidad en precio al consumidor, sino en brindarle un índice de confiabilidad mucho mayor que el que se tenía en anteriores décadas. El objetivo de este trabajo es presentar una de las operaciones que forman parte de esta nueva visión de la industria: el llenado simulado de un proceso aséptico.

El llenado simulado de un proceso aséptico, es el conjunto de operaciones que "simulan" el día a día de una operación de llenado de productos inyectables. Hablando en términos de Validación, se reta el sistema y se demuestra o se evidencia que la operación, hablando en términos microbiológicos, proporciona las condiciones máximas "libres de gérmenes" en el punto de llenado y en todas las superficies y áreas críticas adyacentes. Pensemos en los microorganismos como nuestros aliados, ya que ellos nos ayudan al hacerse presentes en alguna operación que no este bajo control.

Este proceso, viéndolo de manera global, se compone de varias operaciones unitarias, que si bien son importantes, no tendrían sentido, si no existiera un elemento vital: el personal. Se podrán tener las mejores instalaciones, tanto en diseño, como en operación, la maquinaria más tecnificada, las mejores materias primas, materiales de calidad etc., pero si nuestro personal no está debidamente capacitado y calificado, no solo ponemos en peligro la supervivencia de la empresa en la que laboremos, sino que además no cumplimos con el objetivo principal de la industria farmacéutica: proporcionar las medicinas para que alguien cure su padecimiento y alargue su vida.

Es en este último aspecto donde también toma importancia el nivel de aseguramiento de la esterilidad en un proceso, ya que este puede tener una alta calificación por las máquinas y los procesos a los que sometemos nuestras

---

operaciones, pero será inerte, si el operador realiza la manipulación manual de tal manera que se provoque la contaminación del producto.

Un punto importante, es que en la industria los procedimientos manuales no se pueden validar. Claramente, la validación del proceso aséptico representa la tarea más formidable que la validación de cualquier otro proceso virtualmente en la industria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Capitulo II

## Requisitos previos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

Antes de realizar un llenado simulado, la compañía debe haber completado un amplio rango de estudios de calificación y validación de soporte. Si una corrida de llenado simulado falla en ausencia de este trabajo de soporte, será más difícil la identificación de una posible causa de la falla.

### **ESTERILIZACIÓN / DEPIROGENIZACIÓN**

Se requiere de la esterilización de todos los componentes, equipo de proceso y de llenado, herramientas, accesorios del cuarto limpio, equipo de monitoreo ambiental, y otras herramientas necesarias en el área aséptica para el desempeño del proceso de llenado aséptico. Un método útil es identificar a todos los artículos del área aséptica, junto con el proceso de esterilización empleado para cada uno de ellos. La validación de estos procesos de esterilización debe incluir una auditoría profunda de aquellos artículos suministrados estériles por algún proveedor externo. Los proveedores deben proporcionar los estudios o evidencia documentada de la validación de los procesos de esterilización para los artículos que procesan. Cualquier artículo que pueda soportar físicamente un procedimiento de esterilización deberá ser procesado en dicha manera, más que a través de un proceso de sanitización. No es aceptable sanitizar un artículo que puede ser esterilizado / depirogenado.

### **SANITIZACIÓN**

La sanitización se debe visualizar en dos contextos diferentes. El primero, la sanitización de las paredes, pisos, equipos y otros artículos que sean parte del área o permanezcan en ella por períodos largos de tiempo. El segundo, la sanitización de los artículos que son necesarios para la operación, los cuales son

---

sanitizados antes de entrar y retirados después de usarlos. Cada uno de estos procesos es validado de manera algo diferente, reflejando los diferentes modos de contaminación y los métodos de sanitización empleados.

#### 1. Sanitización del área aséptica y el equipo instalado.

El espacio ambiental controlado en donde las personas realizan las operaciones asepticas se deben sanitizar de manera frecuente para controlar el número de organismos. Si se realiza de manera periódica, esta sanitización permitirá que la compañía mantenga el área en un consistente nivel mínimo de contaminación. Este tipo de sanitización se facilita por la probabilidad de encontrar un número bajo de organismos presentes, ya que la instalación generalmente se mantiene bajo asepsia por un tiempo prolongado con la sanitización periódica. Esta sanitización se puede realizar de diferentes maneras.

- La nebulización periódica (gasificación) usando un gas sanitizante (o posiblemente esterilizante) que sea introducido al área de trabajo y se deja permanecer por varias horas. Con este fin, en muchas instituciones se ha empleado el formaldehído. Consideraciones ambientales y de seguridad están fomentando el cambio del formaldehído a otros gases, tales como peróxido de hidrógeno en fase de vapor. Existen compañías que emplean este método para realizar esta nebulización diariamente, después de completar las actividades asepticas diarias. Otras compañías realizan la nebulización a intervalos menos frecuentes. La nebulización tiene la ventaja de asegurar que incluso las partes menos accesibles del cuarto serán expuestas al agente sanitizante. Las principales desventajas de esta práctica son los residuos (paraformaldehído) asociados con el uso de formaldehído y el problema ambiental y de seguridad al trabajador asociado con el uso de estos materiales. La nebulización se complementa con un procedimiento de frotamiento.
- Frotando las superficies internas del área con un agente sanitizante adecuado diariamente: Una forma de realizar esto es sanitizar cada uno de los cuartos

---

después de su uso, y sanitizar todos los espacios comunes en un programa de rotación. Entre los agentes empleados para este fin se encuentran los fenólicos, cuaternarios, aldehídos, haluros y peróxidos. Para evitar el desarrollo de resistencia por algún organismo, la mayoría de las compañías alternan entre dos agentes diferentes (por lo menos uno que sea esporicida). Las ventajas de la sanitización por frote, se encuentran en la reducción de las preocupaciones ambientales y de seguridad, aunque virtualmente todos estos agentes tienen alguna toxicidad hacia los humanos. La principal desventaja del método de frote es que el personal realice este procedimiento correctamente. Esta confianza en el personal para que realice la sanitización, introduce otra área de variación al proceso y es la principal desventaja en relación al procedimiento de la nebulización.

La validación de estos procedimientos de sanitización generalmente se realizan indirectamente a través del monitoreo permanente de microorganismos en el área. Hasta el grado en que los ambientes controlados puedan mantener un nivel razonable de asepsia, el programa de sanitización es autovalidable. El complemento de este esfuerzo con los retos microbianos usando ya sea organismos resistentes (¿esporas?) o cepas aisladas de la biocarga natural, proporciona la evidencia adicional de eficacia del proceso de sanitización.

## 2. Sanitización de los otros artículos

El desempeño de las operaciones asepticas frecuentemente requiere de la introducción de artículos que no pueden ser esterilizados tales como equipo eléctrico, instrumentos electrónicos, balanzas, baterías y semejantes en el área. La sanitización de estos artículos es hasta cierto grado más difícil que los estudios de sanitización realizados en el área por sí sola, ya que es probable que los artículos del equipo estén contaminados con un mayor número de organismos. Como consecuencia, la validación del proceso de sanitización del equipo se debe realizar con mayor rigor que lo común para la sanitización ambiental descrita

---

anteriormente. La validación de esta forma de sanitización sería realizada de manera semejante a la empleada para los procedimientos de esterilización. Son comunes la determinación y el monitoreo de la biocarga, los estudios de compatibilidad, el desarrollo de los ciclos de sanitización, los retos microbiológicos, los protocolos formales y los reportes.

Para introducir este tipo de artículos, es necesario sanitizar solamente el exterior del artículo. Esto se realiza generalmente en la esclusa entre el área aséptica y el área no aséptica. El artículo es frotado o nebulizado en la esclusa, de manera similar a la empleada para los artículos instalados de manera permanente. Conforme el artículo va directamente de un área en donde el control microbiano sea menos riguroso que en el área aséptica, algunas veces se emplean tratamientos de varios pasos para reducir el riesgo de supervivencia de los organismos. El tratamiento múltiple de un artículo puede usar uno o más frotos con el mismo agente o con diferentes agentes.

## **PARTÍCULAS**

Una consideración importante es el monitoreo de los niveles de partículas en la instalación y el monitoreo continuo de las áreas asépticas. Es incierta la importancia de las mediciones de partículas en relación al aseguramiento de la asepsia de un proceso aséptico. La medición del número de partículas no viables presentes en un volumen dado de aire le parece a muchos en la industria que tiene poca relación con el control de microorganismos. Existen muchas fuentes de partículas (por ejemplo, motores eléctricos, restos de vidrio o tapón, aspiración de líquido, polvos estériles secos, etc.) cuya presencia en el área no es indicador de la pérdida del control microbiano. El personal que trabaja en el área aséptica se cree casi universalmente que son la mayor fuente de organismos. También se sabe que su presencia incrementa los niveles de partículas observadas. El establecer una cuenta baja de partículas no viables en el área aséptica en ausencia de personal puede ayudar a establecer que el ambiente del área aséptica por sí solo no contribuye al número de organismos presentes. La

---

capacidad de controlar las cuentas de partículas no viables en el área, es más una evaluación del diseño del cuarto y del sistema de HVAC que una medición de la ausencia de contaminación microbiana. Una vez que se ha demostrado que el área es capaz de obtener las clasificaciones de diseño respecto a las partículas (por ejemplo, clase 100), se deberá verificar de manera independiente el establecimiento del control microbiano.

Una de las principales limitaciones del monitoreo de partículas de las operaciones del área es la existencia de varios factores de interferencia. La medición exacta de partículas en presencia de líquidos en aerosol, polvos secos, y otras operaciones que emitan partículas es virtualmente imposible. La presencia de altas cuentas de partículas bajo estas circunstancias no se considera indicativo de un rompimiento de la integridad microbiana del área aseptica.

Todo esto debe indicar que la medición de partículas es adjunto al monitoreo de partículas viables en el mantenimiento del control ambiental de los procesos asépticos. La ausencia o presencia de partículas en el área, puede no implicar la ausencia o presencia de organismos viables. A pesar del trabajo reciente, no se ha obtenido una correlación definitiva entre el número de partículas no viables y el número de organismos presentes en el sistema de aire del área aseptica. Cuando esto se considera junto con la creencia general del personal como fuente de contaminación microbiana en el área, se puede obtener una correcta perspectiva de la medición de partículas. La medición de partículas tiene utilidad en establecer que en el área aseptica, el aire suministrado ha sido adecuadamente filtrado. Su uso principal es en la capacidad de proporcionar una retroalimentación casi inmediata de la perturbación de la calidad del aire, su principal limitación es su incapacidad de confirmar si estas mismas perturbaciones tienen alguna influencia sobre la asepsia de los materiales que se están produciendo. Al igual que la calidad de partículas del aire en el área aseptica se puede ver afectada de manera

---

adversa por el personal, el monitoreo de partículas no viables también proporciona un medio de evaluar los efectos del personal.

## ENTRENAMIENTO

El entrenamiento del personal farmacéutico se requiere de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura. En la industria, el entrenamiento del personal que trabaje en un área aseptica es una de las tareas más difíciles. Las personas deben ser entrenadas no solamente para realizar su función de trabajo específica, sino también se requiere que dicha función la hagan sin introducir contaminación al producto estéril, a los componentes y a las superficies críticas empleadas en dicha tarea. Esta tarea se hace aún más difícil debido a que las personas por sí solas son la fuente de la mayoría de contaminación.

Un curriculum de entrenamiento para los empleados del área aseptica debe incluir a todos los requerimientos convencionales de entrenamiento para el personal en la industria farmacéutica, incluyendo a temas como las Buenas Prácticas de Manufactura, limpieza, documentación y la importancia de los registros. Cuando un empleado trabaja con productos estériles, el programa de entrenamiento debe aumentarse para incluir un mayor énfasis del control microbiano. Un trabajador o un supervisor de la producción estéril deben estar familiarizados con los conceptos fundamentales de los métodos asepticos y el aseguramiento de la esterilidad. El entrenamiento debe incluir las bases de la sanitización y la esterilización, junto con temas de microbiología básica. Mucho de su entrenamiento se realiza en la forma de conferencias o de discusión, empleando ayudas visuales para sustentar el proceso de aprendizaje.

Una vez que el entrenamiento en el salón de clases se ha completado, los empleados deben ser introducidos a la aplicación de su nuevo conocimiento a través de la aplicación en el mundo real. La primera actividad de entrenamiento

verdaderamente participativa será en los métodos correctos de vestido del uniforme para el área aséptica de la compañía. En esta actividad, a los empleados nuevos se les mostrará la manera en la que se deben colocar correctamente el uniforme y luego los entrenadores los evaluarán conforme realicen esta tarea bajo observación. Una segunda fase común será que cada uno de los empleados sea sometido al monitoreo microbiológico personal general empleado por la compañía. Los resultados de esta prueba se pueden usar para enfatizar a los empleados en donde mejorar en su técnica de vestido, en caso de ser necesario. Una vez que el empleado ha demostrado su capacidad de vestirse satisfactoriamente manteniendo la asepsia de las superficies del uniforme, se puede introducir el entrenamiento específico del trabajo en el núcleo del área. Uno de los métodos más comunes empleados en el entrenamiento en esta área aséptica es el concepto de "campo o zona estéril". Al realizar cada una de estas tareas, las personas deben aprender no solamente los requerimientos funcionales de la tarea, sino también deben aprender cómo realizar dicha tarea de tal manera que se minimice la contaminación de los materiales, componentes y superficies del equipo con los que entren en contacto. La capacidad de realizar correctamente estas tareas sin contaminar las superficies estériles es conocida convencionalmente como una "buena técnica aséptica". La evaluación de qué tan bien el personal ha asimilado estas habilidades recién adquiridas se establece casi exclusivamente a través de su participación en los llenados simulados. Dado que las tareas individuales en un área aséptica son muy variadas, se debe de considerar rotar a los empleados a través de las diferentes tareas en un periodo de tiempo para demostrar su habilidad en más de una actividad.

De todas las tareas del área aséptica, la más crítica es el ensamble aséptico de los artículos estériles. La operación de ensamblado requiere frecuentemente de que el operador entre en contacto con las superficies críticas (contacto con el producto o componentes estériles) del equipo. Las personas que realizan esta función son generalmente aquellas que han demostrado su habilidad en todos los aspectos de la técnica aséptica. La capacidad de que una compañía produzca

---

medicamentos estériles depende en gran parte de la habilidad de que estas personas realicen estas tareas críticas de manera correcta día con día.

## SELECCIÓN DEL MEDIO Y ANAEROBIOS

La selección de un medio de crecimiento adecuado para realizar las corridas de llenado de medio generalmente es muy simple, el medio digerido de soya-caseína (SCDM), también conocido como caldo soya trépticasa es el medio de elección. El SCDM es un medio de objetivos generales que proporciona los nutrientes de crecimiento adecuados para un rango de organismos. Parece ser adecuado para el crecimiento de un amplio espectro de organismos encontrados en el ambiente, así como organismos encontrados comúnmente en el personal. A pesar de su aceptada versatilidad, el SCDM no es un medio de crecimiento perfecto. Existen muchos microorganismos que están presentes en el ambiente que no crecen bien en SCDM, y en este caso se debe utilizar un medio alterno.

Esto también es adecuado en situaciones en donde se ha encontrado contaminación anaeróbica mediante otros medios. El realizar los llenados simulados con medio fluido tioglicolato (FTM) en un esfuerzo para confirmar la ausencia de anaerobios de los productos llenados asepticamente es adecuado solamente en donde la contaminación anaeróbica se haya detectado durante la prueba de esterilidad. Igualmente relacionado al uso de FTM, está el asunto de uso de gas inerte durante los llenados de medio. Esta área es una de la que hay poco acuerdo general. Algunas compañías emplean SCDM y aire, otras usan SCDM y N<sub>2</sub> mientras que un tercer grupo usa FTM y N<sub>2</sub>. Sin la información de los resultados de la prueba de esterilidad subyacente en estas compañías, es imposible tomar un criterio a favor o en contra de cualquiera de estas prácticas. La mayoría de las industrias se unen al uso de FTM y el llenado completamente anaeróbico solamente después de que se haya establecido la presencia de anaerobios por otros medios.

---

## ESTERILIZACIÓN Y PREPARACIÓN DEL MEDIO

El medio a ser utilizado en la corrida del llenado simulado es esterilizado por uno de los dos métodos principales, esterilización por filtración o por vapor. Cada uno de estos métodos tiene sus propias ventajas y desventajas. •

La esterilización por filtración requiere que la operación se realice a través de un filtro de 0.2  $\mu\text{m}$  a un contenedor previamente esterilizado. Dado que la mayoría de los medios microbiológicos están disponibles como mezcla seca de varios materiales naturales, la filtración puede presentar algo de dificultad debido a la cantidad de sólidos no solubles presentes. Debido a que el proceso de filtración requiere de la transferencia a otro recipiente estéril, la preparación de un medio estéril de esta manera representa su propio proceso aséptico. El uso de la filtración hace que la promoción de crecimiento del medio sea de menor preocupación, ya que la ausencia de la exposición al calor en el proceso generalmente asegura que el medio será aceptable para la promoción del crecimiento.

Los procesos con vapor emplean esterilización terminal del medio en el recipiente a utilizar durante el llenado. De esta manera, la preparación del medio requiere de la validación independiente del proceso de esterilización. Las condiciones de tiempo - temperatura requeridas para esterilizar un gran garrafón de vidrio o de plástico con medio puede ser largo para asegurar que todas las porciones del contenedor sean correctamente procesadas. Estas condiciones pueden afectar de manera adversa a la capacidad del medio de pasar la prueba de promoción de crecimiento. El proceso terminal reduce la necesidad de manipulaciones posteriores a la esterilización que puedan comprometer la esterilidad del medio.

---

Después de la esterilización del medio, éste se debe manejar usando prácticas idénticas a las empleadas para las operaciones de producción rutinarias. Cualquier cambio entre el proceso de llenado de medio y el proceso rutinario reduce la utilidad de la operación del medio como una medida de la efectividad de la operación aséptica.

Existen pasos adicionales que se deben realizar antes de realizar la corrida de llenado de medio. Algunas compañías tienen como precaución adicional de preincubar el medio antes de iniciar la corrida de llenado de medio. Esta precaución permite una evaluación de la esterilidad del medio antes de ser llenado, eliminando así las obvias implicaciones negativas de que se acarree alguna falla, así como evitar la posible contaminación al introducir una gran cantidad de organismos viables al área.

Cuando son necesarias grandes cantidades de medio, o cuando la compañía usa un tanque convencional de manufactura para almacenar el medio estéril, la preincubación puede ser un problema en lugar de un beneficio. En estos casos, la contaminación no se puede observar fácilmente antes del llenado, y el almacenamiento del medio antes de ser llenado puede ser realmente un riesgo a diferencia de continuar el proceso directamente después de ser esterilizado.

Si el medio se ha preparado en un ambiente diferente al área aséptica (como ocurre con frecuencia), entonces se debe transferir de manera que se esterilice o se sanitice el exterior del recipiente. Si se cuenta con un esterilizador de vapor, esto se puede realizar usando un proceso medio de vapor suficiente para esterilizar solamente el exterior. Si la instalación tiene la capacidad de incubar el medio esterilizado dentro del área aséptica, entonces la esterilización del medio y el exterior de su contenedor se puede realizar de manera simultánea (reconociendo que el exterior se puede contaminar durante las manipulaciones adicionales requeridas para preincubarlo). Si no se realiza la esterilización del

---

contenedor del medio, la compañía recurrirá a la sanitización empleando los agentes de sanitización químicos que la compañía utilice de manera rutinaria.

### PROMOCIÓN DE CRECIMIENTO DEL MEDIO

La confirmación de las propiedades de promoción de crecimiento es un elemento esencial de cualquier proceso que involucre su uso. La realización de una evaluación de promoción de crecimiento del medio es un procedimiento relativamente simple con pocos requerimientos básicos. El medio empleado para los estudios de promoción de crecimiento se debe tomar del mismo material empleado para el llenado en sí. Las unidades de promoción de crecimiento se deben inocular con una baja concentración de microorganismos (menos de 100 organismos por contenedor) de los organismos convencionales de la USP para promoción del crecimiento: *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*. Las unidades inculcadas se deben incubar con las unidades de prueba. Se debe considerar probar unidades adicionales con los organismos comúnmente encontrados en el ambiente del área aséptica, tales como los organismos aislados durante el monitoreo del personal, los contaminantes de la prueba de esterilidad, u otros.

Los estudios de promoción de crecimiento del medio se pueden realizar antes, concurrente, o después de completar el periodo de incubación de las unidades de prueba. Cuando la promoción de crecimiento se realiza antes de la incubación, la aceptación del medio se confirma antes del llenado. El análisis previo al llenado no puede confirmar la aceptación del medio empleado en la corrida real, y tampoco se puede utilizar la promoción de crecimiento concurrente o posterior a la incubación. El uso de la prueba concurrente parece ser la preferida debido a que los resultados estarán disponibles antes de completar la incubación. La promoción de crecimiento posterior a la incubación proporciona un grado similar de aseguramiento, pero el retraso para obtener los resultados prolonga efectivamente el tiempo antes de que los resultados del llenado de medio sean decisivos.

---

# Capitulo III

## Elementos del proceso

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Elementos del proceso

Tenemos que tener en cuenta a los elementos que se describen en la siguiente tabla. Los temas centrales tradicionales en el proceso aséptico se mencionan cerca de la parte superior de la tabla. La validación y el control de cada una de estas actividades pueden representar una gran labor, pero una vez que están validadas, existe poco riesgo de falla, y es poco probable que el desempeño del operador tenga algún efecto medible sobre la confiabilidad de estos procesos. En contraste, las actividades cerca de la parte inferior de la tabla involucran a las manipulaciones humanas de los materiales, componentes y superficies estériles en donde las bases de la técnica aséptica pueden tener un efecto nocivo significativo sobre la esterilidad de los materiales producidos de una forma aséptica.

Actividad	Factibilidad Validación	Influencia personal	Efecto sobre el aseguramiento de la esterilidad
Esterilización de componentes	Fácil	Baja	Baja
Esterilización del producto	Fácil	Baja	Baja
Esterilización del equipo	Fácil	Baja	Baja
Diseño del cuarto	N/A	Ninguna	Moderada
Monitoreo de partículas	Fácil	Muy baja	Muy baja
Monitoreo de partículas viables	Moderada	Moderada	Muy alta
Monitoreo del personal	Moderada	Muy alta	Muy alta
Sanitización	Difícil	Alta	Muy alta
Vestido del personal	Difícil	Muy alta	Muy alta
Transferencia de materiales	Difícil	Alta	Alta
Técnica aséptica	Difícil	Muy alta	Muy alta
Ensamble aséptico	Difícil	Muy alta	Muy alta

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## **ESTERILIZACIÓN/DEPIROGENIZACIÓN DE COMPONENTES**

Esta actividad se describe como la esterilización y la depirogenación de los viales y ampollas de vidrio, los tapones de hule, y otros materiales que llegan a ser parte del contenedor del producto. Estos materiales son procesados ya sea por procesos de calor húmedo a través de autoclaves de vapor y por procesos de calor seco como hornos o túneles de depirogenización. La validación de estos sistemas, siguiendo procedimientos bien documentados y fáciles de seguir no representa que esta operación pueda encontrarse fuera de control. Cualquier variación en el desempeño del operador en el ajuste y la operación de estos procedimientos tendrá un efecto limitado sobre la efectividad del proceso debido a la presencia de sistemas de control automatizados.

## **ESTERILIZACIÓN DEL PRODUCTO**

La esterilización de la mayoría de las formulaciones de productos requiere del uso de procedimientos de filtración por membrana. En este caso específico la filtración se aplica sobre las soluciones involucradas en la operación como los sanitizantes, detergentes o el mismo medio de cultivo. Nuevamente, los procedimientos para la validación del proceso de filtración están bien establecidos, siendo mínima la influencia del operador sobre el proceso.

## **ESTERILIZACIÓN DEL EQUIPO**

Aquí nos referimos al equipo que se utiliza para el llenado de producto. Las actividades para eliminar microorganismos de las superficies que están en contacto con el producto son las mismas que se utilizan para la esterilización/depirogenización de los componentes. Tienen la misma dependencia limitada sobre las actividades del operador.

---

## **DISEÑO DE LA INSTALACIÓN**

El diseño del cuarto no se puede validar directamente, pero la atención a los detalles en el mismo son importantes para hacerlo adecuado a las operaciones que ahí se realizan. Un buen diseño comprende detalles como el diagrama de cuartos y los materiales de construcción, la presurización y la sanitización de los cuartos. Además, es el que facilita el mantenimiento del control efectivo de los niveles microbianos sin interferir con la productividad y el confort del trabajador. Las mejores instalaciones son fáciles de mantener, eficientes en costo en términos de construcción y operación, proporcionan la máxima protección del producto y proporcionan un ambiente seguro de trabajo.

Se prefieren las instalaciones que proporcionan el mayor grado de separación entre el personal y los materiales estériles.

## **MONITOREO Y CONTROL DE PARTÍCULAS NO VIABLES**

El monitoreo de partículas en un ambiente aséptico es generalmente muy simple. La exactitud y la confianza de la medición dependen en gran parte en la instrumentación. Una vez que el equipo ha sido calibrado, el efecto del desempeño del operador es mínimo. El operador tiene que hacer poco más que colocar el sensor y encender el equipo. En comparación con la mayoría de las actividades que los humanos deben realizar en un área aseptica, la correcta operación de un contador de partículas se encuentra entre las tareas más sencillas. Con este tipo de sistemas, se elimina virtualmente la necesidad de un operador, y claramente, no existe el efecto de las variaciones de personal en la técnica.

El departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U. (FDA) ha requerido por mucho tiempo que las operaciones críticas se realicen en una zona clase 100.

La regulación de los niveles de partículas en un área aséptica está relacionada más al diseño del sistema de aire acondicionado y la adecuada instalación que al

---

personal que trabaja dentro de ella. De importancia fundamental en un proceso aséptico es el control de organismos viables, cuya presencia puede no estar relacionada con la presencia de partículas no viables. El proceso aséptico debe excluir a *toda* la contaminación microbiana, y aunque la presencia de contaminantes no viables no es deseable, difícilmente tiene resultados catastróficos.

### **MONITOREO Y CONTROL DE PARTÍCULAS VIABLES**

Existe una gran cantidad de métodos de muestreo para la enumeración de organismos viables en las muestras de aire y de superficie. La realización del muestreo de viables da como resultado valores decisivos para el nivel microbiano real.

La cuidadosa atención a los procedimientos de esterilización, sanitización y vestido, así como la correcta conducción dentro del área aséptica generalmente provocará el mejor control factible empleando la tecnología convencional. La influencia del personal en la regulación de organismos viables es mucho más importante que cualquiera de los puntos anteriores. El desempeño del operador infringe directamente en el control de la calidad microbiana. El efecto que cualquier nivel microbiano específico tendrá sobre el aseguramiento final de la esterilidad de los materiales producidos, dependerá en gran parte de la proximidad de los organismos a los materiales, superficies y componentes expuestos.

Cuando una compañía no puede controlar los niveles microbianos en el ambiente de sus áreas de llenado, ciertamente es de desconfiar su capacidad de producir materiales estériles.

### **MONITOREO DEL PERSONAL**

Las directrices en la industria son para los equipos y sistemas que operan con la mínima participación humana, pero incluso en los sistemas más sofisticados (por ejemplo, la alimentación de tapón a control remoto, la verificación automática del

---

peso), los humanos son necesarios para el ajuste y otras tareas no repetitivas (por ejemplo, para quitar cosas atoradas en la máquina, retirar los contenedores rotos). Hasta mediados de los años 1970's, el monitoreo ambiental imponía el muestreo del aire y de las superficies en el área aséptica. Al reconocer que se requiere de personal para el desempeño de tantas operaciones asepticas predominantes en esos tiempos (y aún en la operación actual), el monitoreo del personal respecto a la presencia de organismos viables llegó a ser una práctica común. De manera similar a todas las otras formas de muestreo microbiológico, existe un cierto grado de subjetividad en la toma y en el análisis de muestras; ya que se requiere de personal para realizar estas tareas. El monitoreo del personal está enfocado en evaluar los niveles de organismos presentes en las diferentes porciones del uniforme de la persona. El objetivo de este monitoreo es determinar si los operadores pueden mantener las condiciones estériles de manera satisfactoria mientras realizan las manipulaciones asepticas. Existen muchas limitaciones en cada uno de los monitoreos del personal:

- Si el personal es monitoreado al entrar al área aséptica, están usando uniformes y componentes del uniforme que estuvieron en un empaque estéril hasta justo antes de ponérselo, y han tenido una baja oportunidad de desarrollar el nivel de contaminación que pudiera estar presente después de su uso real. Por lo tanto, en este momento, el personal puede estar lo más limpio posible.
- Los resultados microbiológicos obtenidos al entrar al área aséptica pueden ser engañosos, incluso aquellas personas que cumplan con los límites de monitoreo, deben salir del área aséptica después del muestreo, quitarse el uniforme que se muestreó y volverse a vestir antes de volver a entrar. Por lo tanto, una persona que se demostró que está prácticamente libre de contaminación, nunca usa dicho uniforme para realizar cualquier tarea útil en el área aséptica. Los resultados sirven solamente para establecer que una persona puede ponerse el uniforme sin contaminar significativamente el mismo. Esto no demuestra que el individuo pueda realizar las operaciones asepticas sin contaminar los productos o los componentes. El asumir que una

---

persona que se ha vestido "satisfactoriamente" tres o más veces lo podrá hacer día tras día es engañoso.

- Si el personal es monitoreado durante las operaciones mediante la selección de una persona en el cuanto para el muestreo, existe una mayor posibilidad de evaluar los niveles reales de organismos presentes en un miembro del equipo de trabajo. La presencia de contaminación en exceso de los niveles permisibles en un empleado del área aséptica, debe traer como consecuencia una acción contra el lote en proceso, y por esto mismo, algunas compañías han evitado esta práctica.
- Muchas compañías eligen muestrear a sus operadores a la salida del área aséptica. En este caso, el personal ha usado su uniforme durante varias horas y puede demostrar altos niveles inaceptables de microorganismos. Las implicaciones para la liberación del lote son idénticas con las citadas para el muestreo del personal a la mitad de la operación aséptica.
- Los resultados del muestreo del personal no se tienen disponible normalmente hasta 72 horas después de que se tomaron las muestras (dando tiempo para la incubación de los organismos), por lo tanto, no existe un tiempo real disponible de retroalimentación. Las personas sabrán de su capacidad (o incapacidad) de mantener un campo estéril después de que se les pidió trabajar en el área aséptica. Esto puede limitar la capacidad de tomar las acciones correctivas adecuadas. Esto se puede superar parcialmente a través del uso de videocintas que se puedan usar para volver a evaluar la práctica de vestido del individuo cuando se cuenta con los datos del monitoreo.
- Los programas de entrenamiento para los operadores de las áreas asépticas enfatizan la necesidad de la frecuente sanitización de los guantes. Esto conlleva a la pregunta de que si los operadores se deben muestrear justo antes de la sanitización o inmediatamente después. Debido a que a los operadores se les indica que saniticen sus guantes incluso aunque no haya evidencia de que se hayan contaminado, estos deben ser muestreados después de la sanitización en vez de antes. La neutralización adecuada del agente

---

sanitizante es necesaria para evitar el sesgo inadvertido de los datos respecto a la presencia del agente sanitizante residual.

Independientemente del programa de monitoreo microbiológico que se utilice para el personal, se debe reconocer la importancia única del personal en el desempeño de las manipulaciones asépticas como vectores principales de contaminación. Las personas son la parte más difícil del sistema a controlar, y también son la mayor posible fuente de contaminación en el área aséptica.

### **SANITIZACIÓN**

Uno de los tantos procedimientos que realiza el personal en el área aséptica es la sanitización de las superficies y de los equipos. La naturaleza esencialmente manual de esta tarea da como resultado un difícil programa de validación. La variación en los resultados debida a estos factores hace problemática la interpretación de los resultados de la validación.

Debido a que varias partes de los equipos en el área aséptica (por ejemplo, bandas, motores, y otros) no se pueden esterilizar, las compañías confían en la sanitización para el control de los microorganismos en las superficies de estos artículos. Aunque las superficies que son sanitizadas no son generalmente superficies críticas (definido anteriormente), frecuentemente se encuentran en una cercanía próxima a aquellas superficies críticas. El personal se puede contaminar al entrar en contacto con estas superficies.

Una excepción frecuente a la práctica de esterilización de superficies en contacto con el producto es el recipiente de tapón empleado para contener y orientar los tapones antes de ser colocados en los viales llenos. Aunque los recipientes de tapón se pueden esterilizar fácilmente, el tamaño y el peso del recipiente junto con la transportación a la línea de llenado y la preparación para su uso, la tarea más difícil de realizar asépticamente. Como consecuencia, varias compañías han elegido sanitizar sus recipientes de tapones in situ para evitar el riesgo de contaminación que pudiera resultar de su manejo durante el ajuste de la máquina. Esta práctica refleja una elección entre una esterilización seguida por una

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

operación de ensamble aséptico difícil y un procedimiento de sanitización. Las compañías que han tomado este acuerdo tendrán que desarrollar los datos para sustentar su decisión.

### VESTIDO DEL PERSONAL

El uso de uniformes estériles que cubren al operador sirve para reducir la contaminación del ambiente con los microorganismos acarreados por el personal. Los métodos pueden variar considerablemente de compañía a compañía, y frecuentemente de planta a planta en una compañía dada. Al igual que con otros procedimientos manuales, el vestirse está sujeto a una variación considerable, no solamente de persona a persona, sino en la misma persona de vez en vez. Tal como se mencionó anteriormente en la sección del monitoreo de personal, uno o más procedimientos satisfactorios de vestido no es un aseguramiento de que el operador puede vestirse de manera reproducible asépticamente en un periodo prolongado de tiempo.

Cualquiera que dude sobre las dificultades asociadas con el vestido aséptico debe recordar su entrada más reciente al área aséptica. El correcto vestido involucra difíciles maniobras para mantener, en todo momento, un campo estéril.

Las dificultades asociadas con el vestido no paran cuando el operador abandona el cuarto de cambiado de uniforme. Una persona ya vestida debe poder trabajar de manera efectiva con este uniforme por varias horas realizando las tareas más difíciles. La capacidad del personal de trabajar sin poner en riesgo la esterilidad de estos materiales se ve afectada por el confort del uniforme y la integridad al paso del tiempo. ¿El uniforme es tan encerrado que la persona no puede trabajar por más de algunos minutos antes de empezar a transpirar? ¿El cubre bocas (empleado en muchas áreas asépticas para cubrir la boca y la nariz) continuará evitando la transmisión de organismos al aire? ¿El desempeño de las tareas ordinarias provocará el movimiento de la capucha hacia piel no cubierta?

---

Estos temas, y otros por el estilo representan un reto mayor a la integridad del área aséptica. La industria electrónica ha adoptado muchos conceptos innovadores de vestido en sus cuartos limpios clase 10 y clase 1, incluyendo los aparatos de respiración completos. La industria farmacéutica ha sido lenta para adoptar estos nuevos métodos de vestido. Debido al riesgo de contaminar los materiales estériles principalmente por parte del personal, se debe poner más énfasis en las prácticas de vestido y los diseños de los uniformes. De manera alterna, las limitaciones inherentes del personal se pueden superar incrementando el uso de tecnologías de barrera o robots para minimizar el grado en el que el personal deba acceder al campo estéril en donde se desarrolla el proceso aséptico.

#### **TRANSFERENCIAS DE MATERIALES**

Una actividad que se descuida con frecuencia en los cuartos limpios es la transferencia de materiales estériles de una parte del área a otra. En un área aséptica, existen numerosos artículos que se esterilizan en un cuarto y luego se transportan a otra parte para su uso. En las líneas de llenado de alta velocidad, los frascos de vidrio frecuentemente se descargan de un túnel de depirogenación hacia una banda transportadora bajo condiciones clase 100. ¿Qué pasa con los otros artículos estériles requeridos para el proceso de llenado, los tapones, las bombas de llenado, el recipiente de tapones, y otros? ¿Cómo se transfieren estos artículos desde el esterilizador al área crítica en donde se realizará el llenado y el sellado? ¿Se cuenta con las mismas precauciones para cada artículo estéril en el área aséptica? La transferencia de los artículos estériles es descartada como una actividad relativamente simple de corta duración que es poco probable que afecte de manera adversa la esterilidad de los materiales que se están produciendo. A esta actividad se le debe dar la misma consideración que es común para tantas otras actividades que ocurren en esta área. Un mayor uso de materiales desechables, envolturas y empaques de protección para los materiales esterilizados entre el esterilizador y el punto de uso parece deseable para

---

minimizar el riesgo de contaminación asociado con el transporte manual. Cada vez es más común el uso de carros de transferencia con aire filtrado con filtros HEPA para transportar y mantener materiales dentro del área. Aunque para algunos esto parece ser una exageración, esto provee una protección continua para los materiales conforme son procesados.

### TÉCNICA ASEPTICA

Los procesos asepticos se deben diseñar para minimizar la necesidad de la intervención humana. Sin embargo, frecuentemente es necesario el personal para ajustar el equipo, volver a suministrar materiales, y tomar acciones correctivas en el caso de algún contratiempo. Cualquiera que sea la acción que realicen, dicha acción debe completarse de manera tal que se minimice el riesgo de contaminación. El entrenar al personal para trabajar en áreas asepticas requiere de la instrucción en distintas áreas, notablemente sanitización, esterilización y microbiología. Los programas de entrenamiento pueden incluir muchos diferentes formatos, tales como presentaciones orales, discusiones en grupo, demostraciones, videos interactivos, y ayudas visuales. El evaluar la efectividad del entrenamiento normalmente se logra a través de pruebas que midan el grado en que los estudiantes han retenido el material que se les ha presentado. Generalmente, estos exámenes son en forma de preguntas escritas que los estudiantes deben contestar de manera correcta para pasar la prueba. Una evaluación de la retención del estudiante a las bases teóricas de la técnica aseptica correcta a través de un examen escrito casi no proporciona un aseguramiento directo de mantener la asepsia durante su trabajo. De preferencia, y de mayor uso alrededor del mundo, es que el empleado participe en una corrida de llenado simulado para verificar su técnica en la manipulación aseptica. Si un empleado puede participar activamente en una corrida satisfactoria de llenado simulado, se puede obtener la confirmación de la efectividad de su entrenamiento en las restringidas circunstancias que implica esta operación. Las agencias regulatorias y muchas compañías aceptan la participación satisfactoria semestral

---

en una corrida de medio como una confirmación satisfactoria de la calificación de una persona para trabajar en un ambiente aséptico.

Parece que al ser una parte integral, una corrida de llenado de medio proporciona el aseguramiento adecuado de la habilidad del personal en la técnica aséptica. Sin embargo, considere el número de tareas individuales que se deben realizar adecuadamente para obtener el éxito. Un resultado exitoso en un llenado simulado constituye solamente una fracción de las unidades en un lote normal y no comprueba el desempeño de un operador. Aún una serie de desempeños aceptables no garantiza el éxito de futuros esfuerzos. Adicionalmente, este tipo de evaluación, aunque sin duda es útil, no asegura una buena técnica aséptica día a día. El desempeño humano varía, aún cuando se utilice el mejor entrenamiento y disciplina posible. Los mejores atletas practican sus habilidades por años, y aún así, las crónicas deportivas están llenas de casos de las fallas aún en lo más básico de estas habilidades.

Se requiere que los empleados del área aséptica realicen tareas exigentes, y se asume que ellos pueden ejecutar estas tareas repetitivas prácticamente de una manera perfecta con el tiempo. Por lo tanto, las pruebas de llenado de medio solamente sugieren el nivel de aseguramiento de calidad proporcionado por las operaciones asépticas, no aseguran la esterilidad en los lotes de producción. Las corridas con medio son una forma de evaluar la efectividad de las operaciones asépticas de alguna compañía, incluyendo las habilidades de sus trabajadores: 3,000, 30,000, o incluso 300,000 contenedores estériles llenos con medio no pueden establecer la esterilidad del siguiente lote de producción. Los llenados simulados no son la manera de establecer definitivamente el nivel de aseguramiento que un lote ha sido llenado asépticamente. No pueden confirmar que los procedimientos y las prácticas de la compañía son capaces de llenar contenedores en donde no más de 1 en 1000 unidades no es estéril. No se pueden usar en lugar de alguna prueba de esterilidad, por más inadecuada que sea la prueba de esterilidad como herramienta de evaluación. No se pueden usar para establecer que se ha obtenido un nivel de aseguramiento de la esterilidad en un lote dado. Se pueden usar para medir la efectividad del programa de

---

entrenamiento para los trabajadores del área aséptica. No pueden establecer que las lecciones aprendidas en dicho programa se practican todos los días del año por los mismos trabajadores.

Se debe entender claramente que el nivel de aseguramiento de la esterilidad obtenido en una operación de manufactura aséptica depende en gran parte de la técnica aséptica practicada por los operadores. Entre mayor sea el número de manipulaciones involucradas, será mayor la probabilidad de falla. El nivel de aprovechamiento que una compañía emplee en su operación aséptica es imposible de medir virtualmente de una manera directa. El llenado de medio es solamente una estimación de las capacidades de la compañía y nada más.

#### **ENSAMBLE ASÉPTICO**

Un aspecto de las operaciones estériles que en raras ocasiones recibe el nivel de atención que justifica es el ensamble aséptico. El ensamble del equipo estéril, antes de la operación aséptica frecuentemente se realiza por una sola persona, temprano en la mañana con muy poco o sin personal o monitoreo ambiental realizado. La duración de la actividad del ajuste generalmente es bastante corto. Todo esto parece contribuir al abandono benigno que esta actividad recibe algunas veces. Con la posible excepción de los sistemas de llenado esterilizados en el lugar, el alistar una línea de llenado aséptico para la operación requiere de la manipulación de superficies estériles (por ejemplo, las agujas de llenado, las guías de los taponés, los recipientes de los taponés) por personal con guantes. Ningún otro aspecto del proceso aséptico tiene tan grande riesgo de contaminación del campo estéril como el ajuste del equipo. No obstante, si se revisa la literatura sobre los procesos de llenado aséptico, de manera sorprendente se ha puesto muy poca atención a esta crítica actividad. El ajuste del equipo a ser usado en el proceso aséptico frecuentemente se realiza antes de empezar el turno de producción normal. El individuo que realiza esta tarea recibe poca supervisión directa durante esta tarea, y frecuentemente se pasa por alto la realización del

---

monitoreo ambiental y personal durante la actividad de una sola persona. El ensamble aséptico debe ser tratado con el mismo nivel de atención y monitoreo ambiental que cualquier otra operación aséptica. Tan crítico es la operación de ensamblado, que merece más atención que el uso del equipo; después de todo, el ajuste individual es hecho por una persona que entra en contacto muy cercano con las superficies críticas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Capitulo IV

## Protocolo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## Objetivo

- Validar el procedimiento de manufactura y llenado aséptico para polvos inyectables

## Generalidades

- Para las instalaciones nuevas o que hayan sido remodeladas, la validación inicial debe comenzar después de la calificación de los equipos, entrenamiento del personal y que el monitoreo ambiental haya demostrado que el área se encuentra bajo control.
- La validación se aplica de manera específica a la línea de llenado y a la operación utilizada para dicho efecto. Cualquier cambio en el equipo de llenado, localización de la línea o los pasos de la operación (incluyendo número del personal o cambio en el diseño del funcionamiento) requerirá estudios adicionales de la validación.
- Los llenados simulados serán realizados, de manera que todo el personal involucrado en las operaciones participe por lo menos una vez al año en dicha operación.
- La participación del personal será documentada.
- Los llenados simulados serán realizados como mínimo con el número máximo del personal permitido para las operaciones de llenado rutinario.
- Los llenados simulados deberán llevarse a cabo tomando como base los procedimientos aprobados para llevar a cabo las operaciones inherentes al área.
- Utilizar un medio nutriente de amplio espectro (Ej. Agar Soya-Caseína (SCDM)) para los llenados simulados.
- Utilizar un polvo estéril tal como el polietilén glicol (PEG) para simular la operación de llenado.

## Validación Inicial

- Se deben de llevar a cabo 3 estudios de validación en los siguientes casos:
  - Nuevas instalaciones
  - Nuevos equipos / procesos
  - Reubicación de la línea a un nuevo edificio o a un nuevo cuarto en el mismo sitio.
- Pero extendido a las operaciones (un año).
- Cuando en cualquier validación inicial o confirmación de la validación esta falle y la causa no pueda ser identificada.
- A consideración del grupo de Aseguramiento de Calidad, por los resultados de la investigación de algún incidente en el ambiente o en la prueba de esterilidad. Para la validación inicial, se requieren 3 llenados consecutivos exitosos. Un mínimo de 6'000 contenedores deberán ser incubados por llenado.
- Cada línea de llenado requiere una validación independiente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Llenado de confirmación

- Después de la validación inicial, se debe llevar a cabo el llenado simulado 2 veces por año (en intervalos de 4 a 8 meses) para cada línea de llenado.
- Donde existan diferentes tamaños del contenedor en una línea, estos tamaños deberán variarse por llenado, con el fin de asegurar que todos los tamaños del contenedor sean evaluados.

### Criterios de aceptación

- Un ensayo se considera exitoso, siguiendo el proceso de incubación adecuado, cuando no se rebasa más del 0.1% del nivel de contaminación, y se calcula de la siguiente manera:
- Porcentaje del nivel de contaminación

$$\frac{\text{\# de contenedores con crecimiento microbiano}}{\text{Total \# contenedores incubados}} \times 100$$

- No debe haber no más de 6 positivos para cualquier tamaño, en una corrida que exceda de los 6000 viales
- Todos los positivos, incluyendo los que se encuentren por debajo del nivel de la aceptación, deben ser investigados y e identificar al microorganismo en género y hasta donde sea posible a nivel de especie.
- Cualquier llenado simulado que exceda el límite de aceptación y no se identifique la causa, requerirá una investigación completa de la garantía de calidad y un ensayo completo de la revalidación con 3 llenados consecutivos exitosos para liberación de operaciones.

### Responsabilidades

#### Departamento de Validación

- Validación inicial del proceso y posteriormente llevar a cabo la confirmación.
- Genere el protocolo de la validación
- Asegúrese de que los sistemas ambientales y equipo de soporte (Ej. autoclaves, lavadoras de contenedores y tapones, túneles y hornos de depirogenización) se encuentren validados.
- Coordinar los estudios de validación
- Acumule, compilar, y evaluar todos los resultados de la prueba.
- Preparar el reporte de validación y circularlo para su aprobación.
- Confirme que todos los sistemas ambientales y equipo de soporte estén en conformidad con los controles de cambio, calibración y programas de mantenimiento preventivos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

### **Departamento Producción**

- Proveer del equipo y personal necesario para llevar a cabo los llenados simulados.
- Programar la disponibilidad del equipo para la validación.
- Notifique el grupo de la validación de cualquier reparación, renovación o revisión importante hecha al equipo o al proceso, a través del programa de control de cambios.
- Previo a los llenados simulados, capacitar al personal en el arranque de los equipos, esterilización de los componentes y la inspección a los contenedores llenos.
- Asegurarse de que los procedimientos estándar de operación así como los programas de entrenamiento estén actualizados, para que sean seguidos durante la producción rutinaria.
- Asegurarse que todo el personal involucrado en las operaciones asépticas haya sido calificado en la técnica de vestido y desempeño en el área aséptica.
- Revisar el reporte de Validación.

### **Departamento de Ingeniería y Mantenimiento**

- Realice la calibración y la calificación iniciales del equipo de proceso.
- Calibre el equipo de proceso y la instrumentación sobre un programa de trabajo y después de cualquier reparación.
- Mantenga el equipo y el área (Sistemas de soporte) bajo control.
- Notificar de cualquier cambio o reparación hecha a los equipos o sistemas, a través del formato de control de cambios.
- Revisar el reporte de Validación.

### **Departamento Control y Aseguramiento de Calidad**

- Examinar los contenedores de los llenados simulados.
- Asegurarse de la terminación de todas las pruebas requeridas.
- Llevar a cabo el programa de la calificación del vestido para todo el personal involucrado en las operaciones asépticas, así como el comportamiento dentro del área aséptica.
- Dar soporte en caso de cualquier investigación resultante de la operación de llenado simulado.
- Estar presente durante la realización de los llenados simulados y enviar el reporte concerniente a las prácticas utilizadas durante el llenado simulado.
- Investigue cualquier resultado positivo y recomiende las acciones correctivas o de seguimiento apropiadas.
- Aprobar el reporte de Validación.

### **Procedimiento**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- **Precauciones**
- Los medios de cultivo utilizados durante los llenados, se utilizan para detectar niveles muy bajos de la contaminación. Por lo tanto, es crítico que todo el personal haya sido entrenado apropiadamente y que tanto los equipos como la instalación hayan sido instalados de igual manera, ANTES de comenzar los llenados simulados.
- Una vez terminados los llenados simulados, las piezas del equipo de llenado, equipo auxiliar y/o cualquier derrame de los medios en el área estéril deberá limpiarse a fondo. El área estéril deberá sanitizarse siguiendo los procedimientos establecidos, previo a la iniciación de cualquier actividad productiva en el área.
- Tome en cuenta todas las advertencias de la seguridad del personal según lo estipulado en los manuales de los equipos y de acuerdo a las políticas de operación.
- Cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura a través de todas las fases de Validación.

#### **Descripción del Proceso, Análisis y Monitoreo.**

- Documente el proceso a través de un registro de supervisión apropiado. Incluya la siguiente información:
- Diagrama de flujo del proceso – Descripción general del proceso de llenado.
- Lista del equipo – Enliste todo el equipo utilizado para los llenados simulados o referencias cruzadas que den soporte a la documentación de Validación.
- Los parámetros de proceso - elabore una lista de los parámetros críticos del proceso
- **Requisitos Materiales**
  - Medio de soya caseína (SCDM) o equivalente.
  - Polvo de Polietilén Glicol estéril (PEG.).
  - La cantidad suficiente de contenedores, tapones y casquillos para llenar no menos de 6.000 envases que serán incubados para cada llenado.
  - Cepas de *Bacillus subtilis* (ATCC No. 6633) y *Candida albicans* (ATCC No. 10231) en cantidad suficiente para llevar a cabo estudios de promoción de crecimiento utilizando retos de 10 a 100 organismos por cada llenado simulado.
- **Preparación de los medios de llenado**
  - El SCDM deber prepararse de acuerdo las instrucciones del fabricante, utilizando de preferencia agua destilada.
  - El medio de cultivo puede ser esterilizado por vapor o filtración estéril. Se recomienda que el método de preparación simule el método de proceso que se calificará.
  - Cuando se lleve a cabo esterilización por vapor o cuando en medio sea preparado a través de la filtración estéril en un contenedor

- 
- estéril, preincube los medios por un mínimo de 72 horas antes del uso e inspeccione si hay o no turbidez para verificar la esterilidad del mismo.
- Después de la preincubación de los medios, en esos casos donde no está parte el contenedor del medio no sea parte del equipo de manufactura rutinario y donde el contenedor sea utilizado para proveer del medio a la línea durante el llenado simulado, sanitice la parte externa del contenedor a través de un ciclo validado o por sanitización química antes de transferirlo al área aséptica.
  - La preparación, la preincubación y la esterilización de los medios deben ser operaciones documentadas.
  - Para las áreas que llenan antibióticas, un agente neutralizante apropiado será agregado a los medios después de la esterilización.
- Preparación componentes y piezas de la máquina
    - La esterilización de los componentes y de las piezas de la máquina debe ser documentada en el reporte de Validación.
    - Para los llenados simulados del polvo que utilicen polietilén glicol estéril (PEG), la llenadora de líquido deberá ser temporalmente instalada en línea. En tal caso, el llenado del líquido de los medios debe ser sincronizado con la banda transportadora, para reducir al mínimo cualquier manipulación adicional requerida por el operador.
  - Disposición de las instalaciones y del equipo.
    - La instalación debe estar limpia y sanitizada previo al inicio de los llenados, de acuerdo los procedimientos locales de operación.
    - La línea de llenado deberá prepararse de acuerdo con procedimientos de funcionamiento de estándar de producción.
    - Para llenados simulados de polvo, la cantidad de medio de cultivo dentro del contenedor deberá representar por lo menos 10% del volumen del contenedor y un mínimo de 100 mg de PEG deberá utilizarse por cada ml. de medio de cultivo.
    - Después de que se haya preparado la línea, haga una corrida de prueba para demostrar consistencia en la aplicación de tapones y casquillos a los contenedores, previo al llenado.
    - Para los llenados simulados con PEG, aproximadamente 100 contenedores deberán llenarse únicamente con medio de cultivo, previo al llenado del polvo.
    - Estos contenedores son para verificar que el equipo que adiciona el medio de cultivo no ha comprometido la integridad aséptica de la línea. Estos envases serán incluidos en los cálculos finales del llenado y deberán ser identificados claramente para asegurar la segregación de los envases de ensayo reales que contienen el medio y el polvo.

---

## Proceso llenado simulado

- Los llenados simulados deberán ser representativos de la línea o proceso.
- Cada línea se debe validar independientemente.
- Los llenados simulados son representativos de la operación normal de la producción y deben incluirse las siguientes condiciones:
  - Ø Llenar los suficientes contenedores para asegurar que por los menos 6'000 envases están disponibles para la incubación.
  - Ø La velocidad de la línea deberá ser aproximadamente a la mitad de la normal de la producción.
  - Ø Después de llenar 3'000 contenedores o aproximadamente la 1/2 de la cantidad estipulada, se debe llevar a cabo un paro, de forma que el personal salga y vuelva a entrar el área estéril antes de llenar el resto del número requerido de envases (Esta operación puede ser simulada en el tiempo de la comida).
  - Ø Se debe llevar a cabo un paro, simulando la intervención directa en la línea de llenado, tal como ajuste del operador o el mecánico, cambio de alguna pieza, etc. Ø Deben incluirse todas las actividades de rutina (comprobación de peso, ajustes de peso, etc.)
  - Ø Si la operación normal abarca un tiempo de 8 horas y requiere 4 adiciones de polvo al tanque de llenado por lote, una simulación de 2 horas debe incluir por lo menos una adición de polvo además de la carga inicial. Aplique el mismo proceso para el resto de los componentes.
- El proceso de llenado simulado deberá ser documentado a fondo a través de un registro. Los siguientes son varios ejemplos de los acontecimientos que deben ser documentados:
  - Tiempo de arranque y paro de la operación de llenado.
  - Cualquier problema que requiera la intervención del operador.
  - Cualquier suceso o práctica inusual observada.
- Una vez que se completen los llenados simulados, tanto el área como las piezas estériles enteras de la máquina deberán ser limpiadas a fondo utilizando procedimientos de limpieza establecidos.

Monitoreo ambiental, personal y materiales.

- Lleve a cabo el monitoreo ambiental, de superficie y de personal de acuerdo a los procedimientos estándar de operación.
- Como precaución adicional, tome una muestra aproximada de 50 g. al lote de PEG a utilizar previo al llenado simulado y realícele la prueba de esterilidad.
- Para llenados de polvo, debe tomarse una muestra aproximadamente de 10 gramos de la tolva, debe realizársele la prueba de esterilidad o mantenerse en cuarentena en caso de ocurrir una falla.
- Los resultados del muestreo deben ser documentados a través de un registro.
- Incubación y prueba de los contenedores del llenado.
- Todos los contenedores deberán examinarse inmediatamente después del llenado. Cualquier contenedor que este roto o tenga otros defectos, puede comprometer la esterilidad del proceso, y debe ser considerado y ser desechado. El número y el tipo de defecto deben ser documentados. El número de envases sometido a la incubación debe registrarse de la siguiente manera:
- Total contenedores llenos – Total defectivos = Total incubado.
- Todos los contenedores del llenado, que estén intactos (no tengan defectos visibles que puedan comprometer la integridad) basados en la inspección inmediata y cuyos sellos se vean intactos, deberán incubarse.
- Los contenedores serán cuidadosamente invertidos y ser rotados de modo que todas las superficies tengan contacto con el medio de cultivo. Los contenedores se incubarán de cabeza, de manera que el medio tenga contacto con el tapón.
- Los contenedores deben ser incubados para un total de 14 días. La mitad del tiempo de la incubación deberá estar en  $22.5 \pm 2^\circ \text{C}$  y la otra mitad en  $32.5 \pm 2^\circ \text{C}$ .
- El tiempo de inicio y final, así como la fecha exacta para cada temperatura deberá ser documentada. El periodo total de incubación debe ser un mínimo de 14 días (336 horas). La documentación de la temperatura será unida al registro.
- Los contenedores pueden ser examinados previos al cumplimiento del periodo de la incubación de 14 días, y volverse a colocar en la incubadora.
- Los contenedores deben ser examinados por los operadores entrenados sosteniendo los envases contra la luz y dándoles un ligero giro. La presencia de turbiedad, sedimentación, o floculación indica crecimiento microbiano.
- En el final de los 14 días, todos los envases deben ser examinados y la cuenta total de envases positivos por ensayo ser documentados. Todas las fallas deben registrarse por charola o entrega. Solamente después que todos los resultados promoción se han documentado y la prueba de

---

promoción del crecimiento haya terminado con éxito, pueden los contenedores ser desechados.

- En cualquier momento durante la incubación, cualquier frasco sospechoso de ser positivo debe ser traído a la atención de la supervisión. Todos los frascos positivos se deben verificar por la supervisión o un segundo operador entrenado.
- Todos los contenedores positivos serán enviados al laboratorio apropiado para su identificación. Hasta donde sea posible la identificación debe estar a nivel de especie.
- El llenado se considera rechazado, si el número de contenedores positivos excede el límite de los criterios de la aceptación.

#### **Prueba de la promoción de crecimiento**

- La prueba de la promoción del crecimiento debe realizarse como mínimo a 2 envases llenos con medio utilizando *Bacillus subtilis* (ATCC # 6633) y 2 contenedores utilizando *Candida albicans* (ATCC # 10231). El número de los organismos usados para cada prueba debe estar entre 10 a 100. Los contenedores utilizados deben ser estériles (no-turbio) después de 14 días. La prueba real de la promoción del crecimiento debe realizarse al último, a un máximo de 7 días.
- Los resultados de la prueba de promoción del crecimiento deben ser documentados.

#### **Investigación de las fallas del llenado**

- Todas las fallas se deben investigar completamente para determinar la causa de la misma. Esta investigación incluirá una revisión en el ambiente, personal, y del material monitoreado, así como los registros de la observación durante el desarrollo del evento. Todas las muestras contaminadas ser identificadas a la especie hasta donde sea posible.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Capítulo V

## Desarrollo y evaluación del proceso en ambas máquinas de llenado

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Reporte del llenado simulado de la máquina llenadora MD300

## INDICE

- Aprobaciones
- Resumen
  - Documentación
  - Revisión datos
  - Conclusiones
- Diagrama del proceso
- Equipo utilizado en el llenado simulado
- Reportes de validación del equipo y sistemas utilizados en el llenado simulado
- Parámetros de operación de la llenadora
- Preparación prueba llenado simulado
- Preparación y esterilización del medio de cultivo.
- Preparación y esterilización maquinaria, viales, tapones y materiales diversos.
- Sanitización área estéril
- Actividades durante el llenado simulado
- Monitoreo ambiental, superficie y del personal
- Pruebas de esterilidad muestras control
- Reporte endotoxinas
- Incubación viales
- Prueba promoción crecimiento
- Anexos registros de control microbiológico

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## RESUMEN

### Documentación

El 29 de Agosto del 2002 presente se llevó a cabo la validación del proceso de llenado simulado para polvos inyectables en vial en la línea de llenado de la máquina MD 300. Este se llevó a cabo mediante el llenado de Polietilenglicol (PEG) con medio de cultivo líquido de caldo soya tripticaseína (TSB), al cual se le agregó 10 ml penicilinas/lit medio de cultivo con una concentración de 10,000,000 IU/ml Lote 166588 con fecha de caducidad de 30 de Septiembre de 2002.

La validación del llenado simulado se llevó a cabo con la colaboración de los departamentos de Producción, Mantenimiento, Aseguramiento de Calidad, Microbiología y Validación. Los resultados de las pruebas **fueron satisfactorios.**

### Revisión datos

Los siguientes parámetros han sido revisados y se encuentran aceptables:

- Preparación medio de cultivo
- Esterilización medio de cultivo.
- Esterilización partes máquina.
- Esterilización demás componentes y accesorios involucrados.
- Depirogenización viales.
- Incubación viales.
- Monitoreo microbiológico superficie y personal.
- Prueba promoción crecimiento.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados, se puede concluir que el llenado aséptico simulado para polvos inyectables para el tamaño de 20 ml. fue satisfactorio, lo que indica que el proceso se encuentra bajo control y queda validado siempre y cuando no se modifique algún parámetro de la operación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DIAGRAMA DE LA OPERACIÓN DE LLENADO ASEPTICO



Preparación de medio de cultivo para llenado



Esterilización de medio de cultivo en Autoclave Arbeco



Incubación de medio de cultivo Incubadora Lab-Line



Vial Llenado con Medio de Cultivo y PEG



Llenado de Vial con Medio de Cultivo y PEG



Preparación Uniforme y accesorios de la Incubadora MD300 en Autoclave Fedegari



Incubación de medio de cultivo Incubadora Lab-Line  
a 30 - 35 °C (7 días) y  
20 - 25 °C (7 días)



Deproteinización de Vial Tunnel Libra



Lavado de Vial Lavadora Hydra

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**EQUIPO UTILIZADO EN EL LLENADO SIMULADO**

**LISTA DE EQUIPOS**

Equipo	No. Identificación Local	Fabricante	Capacidad	Modelo	No. Serie
Autoclave	132	Fedegari	NA	F0F5	1090
Máquina llenado	131	IMA	18000 Fcos/h	MD300	095066
Túnel	130	Libra	9000 Fcos	1250FL	L97207
Lavadora frasco	129	Libra	18000 Fcos/h	HYDRA	180023B
Enfriadora	113	IMA	300 pza/min.	F550	550109
Horno	034	Litzen	NA	A-891129	HI-1800

**REPORTES DE VALIDACIÓN DEL EQUIPO Y SISTEMAS UTILIZADOS EN EL LLENADO SIMULADO**

Equipo	Reporte No.	Título
Autoclave Fedegari	MXS-PE-VR-A7	Autoclave Fedegari. Polvos Estériles. Ciclos Esterilización.
Túnel Libra	MXS-VR-A2	Túnel Libra. Ciclos Depirogenización.
Lavadora viales Hydra	MXS-VR-A3	Lavadora viales Hydra. Ciclo lavado.
Area llenado MD300	MXS-PE-VR-E1-P08	Filtros HEPA 99.97% Eficiencia. Area Llenado MD300
Area lavado MD300	MXS-PE-VR-E15-P05	Filtros HEPA 99.97% Eficiencia. Area Lavado MD300
Horno Litzen	MXS-VR-A2	Horno Litzen. Ciclos Depirogenización
Autoclave Amsco	MXS-PE-VR-A6-P01	Esterilización del medio de cultivo para llenado simulado.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## PARAMETROS DE OPERACIÓN LLENADORA

### LLENADORA MD 300

Velocidad llenado

72 Viales por minuto

### PREPARACIÓN PRUEBA

#### 1. Preparación y esterilización medio de cultivo.

Tipo medio:	Cultivo caldo soya tripticaseína
Lote medio:	29A11121
Fecha caducidad:	01 ENE 2007
Mezcla (gr. polvo / lt WFI):	450 g / 15 litros
Método esterilización:	Calor húmedo
Período incubación medio cultivo antes de utilizarse en el llenado:	

26 AGO 2002 – 28 AGO 2002

Temperatura de incubación: 30 – 35 °C

#### 2. Esterilización de las partes de la máquina, viales, materiales diversos y tapones.

#### DATOS ESTERILIZACIÓN

Material a esterilizar	Fecha esterilización	Método esterilización	Temperatura esterilización	Tiempo
Tapón Helvoet	21 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para medios	21 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para medios	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para medios	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	23 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para medios	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DATOS ESTERILIZACIÓN**

Material a esterilizar	Fecha esterilización	Método esterilización	Temperatura esterilización	Tiempo
Uniformes	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para limpieza	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para limpieza	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para limpieza	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para Perry	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Tapón Helvoet	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.

**SANITIZACIÓN ÁREA ESTÉRIL**

Fecha de la más reciente ruptura esterilidad:

03/02/02

**Actividades durante el llenado simulado**

29 de Agosto de 2002

07:00 Ingreso operadores al área  
07:05 Se inicia lavado de frasco  
07:10 Se realiza limpieza de inicio  
07:58 Se asperja Faje triad  
08:05 Llega frasco vial al área  
08:10 Salen operadores  
08:44 Ingresan operadores al área  
08:50 Se introduce tapón al área  
08:54 Agregan tapón a la tolva  
09:05 Ajuste taponadora  
09:15 Verificación balanza  
09:24 Ingreso al área R. Rosales  
09:38 Salen frascos vacíos para microbiología  
09:45 Salen operadores

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

09:47 Agregan penasa al garrafón No. 1  
09:59 Colocan base de jeringa a la máquina y ajuste.  
10:03 Colocan mangueras  
10:07 Introducen garrafón con medio de cultivo  
10:08 Conexión de garrafón a máquina  
10:12 Ajuste purga  
10:16 Pasa vial con medio para verificación volumen  
10:22 Introducen PEG lote 42120  
10:28 Agregan PEG a la tolva  
10:30 Se inicia dosificación de PEG  
10:33 Muestras de control de pesos  
10:34 Salen los viales con PEG y medio de cultivo. Se inicia el llenado.  
10:39 Sale la charola No. 1  
11:02 Adición penasa al garrafón No. 2  
11:05 Ingresa personal de control microbiológico.  
11:08 Muestras para control de pesos.  
11:12 Introducen RCS a la máquina.  
11:15 Introducen garrafón No. 2  
11:16 Conexión del garrafón No. 2 con medio de cultivo a la máquina.  
11:19 En la charola No. 43 se identifican garrafón No. 1 y No. 2.  
11:21 Sacan RCS de la máquina.  
11:26 Paro para salir a comer. 3153 piezas en charola No. 51.  
12:40 Ingreso del personal al área aseptica.  
12:43 Reinicio del llenado simulado.  
12:47 Agregan tapón a la tolva.  
12:48 Muestras para hermeticidad.  
12:51 Muestras para control de pesos.  
12:57 Ingresa personal de mantenimiento.  
13:04 Sale personal de mantenimiento.  
13:10 Adición penasa al garrafón No. 4.  
13:16 Introducen garrafón al área.  
13:17 Realizan conexión del garrafón con medio de cultivo a la máquina.  
13:21 En la charola No. 81 se identifica como garrafón No. 3 y No. 4.  
13:24 Pasan muestras para control de pesos  
13:29 Entra personal de microbiología.  
13:41 Monitoreo de guantes y ropa de operadores.  
13:50 Terminación del llenado. 6129 piezas.  
13:51 Toma de muestras de frasco.  
13:52 Monitoreo del área.  
13:55 Toman muestras de tapón.  
14:00 Se toma muestra de PEG.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**MONITOREO AMBIENTAL**

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Disco Frasco Vacío	RCS	29/08/02 10:30	29/08/02 12:00	29/08/02 12:00	02/09/02 12:00	03/09/02 12:00	0	0
Máquina llenadora	RCS	29/08/02 10:30	29/08/02 12:00	29/08/02 12:00	02/09/02 12:00	03/09/02 12:00	0	0
Disco de frasco lleno	RCS	29/08/02 10:30	29/08/02 12:00	29/08/02 12:00	02/09/02 12:00	03/09/02 12:00	0	0
Área posterior / anterior	RCS	29/08/02 10:30	29/08/02 12:00	29/08/02 12:00	02/09/02 12:00	03/09/02 12:00	0	0
Mezclador	RCS	29/08/02 10:30	29/08/02 12:00	29/08/02 12:00	02/09/02 12:00	03/09/02 12:00	0	0
Control negativo	RCS	29/08/02 10:30	29/08/02 12:00	29/08/02 12:00	02/09/02 12:00	03/09/02 12:00	0	0
Disco Frasco Vacío	RCS	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Máquina llenadora	RCS	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Disco de frasco lleno	RCS	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Área posterior / anterior	RCS	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Mezclador	RCS	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Control negativo	RCS	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## MONITOREO AMBIENTAL

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Trampa 1	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Vestidor	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Trampa 2	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Paso	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Salida de Materiales	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Autoclave / Homo	Exposición placas	29/08/02 10:30	16/0202 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Mezclador	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Disco frasco vacío	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Contenedor de tapones	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Disco frasco lleno	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Mesa balanza	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Ciclón	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	18/02/01 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Operador 1	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Operador 2	Exposición placas	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## MONITOREO AMBIENTAL

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Trampa 1	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Vestidor	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Trampa 2	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Paso	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Salida de Materiales	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Autoclave / Homo	Exposición placas	29/08/02 13:15	16/0202 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Mezclador	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Disco frasco vacío	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Contenedor de tapones	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Disco frasco lleno	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Mesa balanza	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Piso	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Ciclón	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	18/02/01 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Operador 1	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Operador 2	Exposición placas	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## MONITOREO SUPERFICIE

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Disco frasco vacío	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Tolva de polvo	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Máquina	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Disco de frasco lleno	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Tolva de tapón	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Cortina	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Pared	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Control Negativo	RODAC	29/08/02 10:30	29/08/02 11:50	29/08/02 11:50	02/09/02 11:50	03/09/02 11:50	0	0
Disco frasco vacío	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Tolva de polvo	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Máquina	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Disco de frasco lleno	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Tolva de tapon	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Cortina	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	18/02/01 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Pared	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0
Control Negativo	RODAC	29/08/02 13:15	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 15:00	0	0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### MONITOREO PERSONAL

Operador Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
<b>G. Fonseca</b>								
Manga	RODAC	29/08/02 14:30	29/08/02 16:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 16:00	0	0
Zapato	RODAC	29/08/02 14:30	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 16:00	0	0
Escalandra	RODAC	29/08/02 14:30	29/08/02 16:00	29/08/02 15:00	02/09/02 16:00	03/09/02 16:00	0	0
<b>E. Narváez</b>								
Manga	RODAC	29/08/02 14:30	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 16:00	0	0
Zapato	RODAC	29/08/02 14:30	29/08/02 15:00	29/08/02 15:00	02/09/02 15:00	03/09/02 16:00	0	0
Escalandra	RODAC	29/08/02 14:30	29/08/02 16:00	29/08/02 15:00	02/09/02 16:00	03/09/02 16:00	0	0

#### PRUEBAS DE ESTERILIDAD EN MUESTRAS CONTROL

Fecha de muestreo: 29/08/02  
Fecha de lectura: 12/09/02

Muestra	Días de incubación	Temperatura	Resultado
Poliétilenglicol	7	30° a 35° C	Estéril
	7	20° a 25° C	Estéril
Frasco vial 20 ml.	7	30° a 35° C	Estéril
	7	20° a 25° C	Estéril
Tapón	7	30° a 35° C	Estéril
	7	20° a 25° C	Estéril

#### REPORTE DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

Fecha de muestreo: 29/08/02  
Fecha de lectura: 12/09/02  
Frasco vial de 20 ml Resultado: < 0.06 UE/ml

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**INCUBACIÓN VIALES**

Temperatura de incubación	Temperatura 30-35 °C							Temperatura 20-25 °C							
Días de incubación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Total
No. de viales contaminados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Esterilidad</b>															
PEG	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Rotación de viales	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Frasco	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Tapón	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK

<b>RESUMEN RESULTADOS INCUBACIÓN VIALES</b>	
Viales llenos	6129
Viales dañados	0
Viales contaminados	0
% contaminación	0.00 %

$$\% \text{ contaminación} = \frac{\# \text{ viales contaminados}}{\# \text{ viales llenos} - \text{viales dañados}} * 100$$

$$\% \text{ contaminación} = \frac{0}{6129} * 100 = 0.00 \%$$

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

PROMOCIÓN CRECIMIENTO

Microorganismo	Cantidad inoculada	Fecha incubación	Fecha lectura	Resultado	Observaciones
<i>Candida Albicans</i> ATCC 10231	100 UFC / ml	13/09/02	15/09/02	Cumple	Crecimiento morfológico característico al 2 <sup>do</sup> . día incubación
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	100 UFC / ml	13/09/02	17/09/02	Cumple	Crecimiento morfológico característico al 5 <sup>to</sup> . día incubación
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	100 UFC / ml	13/09/02	15/09/02	Cumple	Crecimiento morfológico característico al 2 <sup>do</sup> . día incubación

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Reporte del llenado simulado de la máquina llenadora Perry

## INDICE

- Aprobaciones
- Resumen
  - Documentación
  - Revisión datos
  - Conclusiones
- Diagrama del proceso
- Equipo utilizado en el llenado simulado
- Reportes de validación del equipo y sistemas utilizados en el llenado simulado
- Parámetros de operación de la llenadora
- Preparación prueba llenado simulado
- Preparación y esterilización del medio de cultivo.
- Preparación y esterilización maquinaria, viales, tapones y materiales diversos.
- Sanitización área estéril
- Actividades durante el llenado simulado
- Monitoreo ambiental, superficie y del personal
- Pruebas de esterilidad muestras control
- Reporte endotoxinas
- Incubación viales
- Prueba promoción crecimiento
- Anexos registros de control microbiológico

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## RESUMEN

### Documentación

El 29 de Agosto del 2002 se llevó a cabo la validación del proceso de llenado simulado para polvos inyectables en vial en la línea de llenado de la máquina PERRY. Este se llevó a cabo mediante el llenado de Polietilenglicol (PEG) con medio de cultivo líquido de caldo soya tripticaseína (TSB), al cual se le agregó 10 ml penicilinas/t medio de cultivo con una concentración de 10,000,000 IU/ml Lote 166588 con fecha de caducidad de 30 de Septiembre de 2002.

La validación del llenado simulado se llevó a cabo con la colaboración de los departamentos de Producción, Mantenimiento, Aseguramiento de Calidad, Microbiología y Validación. Los resultados de las pruebas  **fueron satisfactorios.**

### Revisión datos

Los siguientes parámetros han sido revisados y se encuentran aceptables:

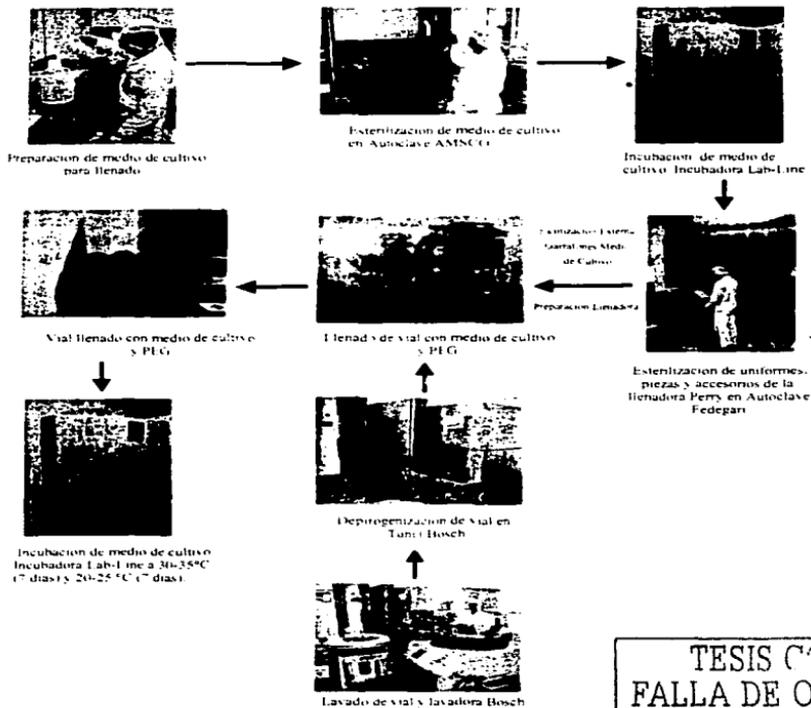
- Preparación medio de cultivo
- Esterilización medio de cultivo.
- Esterilización partes máquina.
- Esterilización demás componentes y accesorios involucrados.
- Depirogenización viales.
- Incubación viales.
- Monitoreo microbiológico superficie y personal.
- Prueba promoción crecimiento.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados, se puede concluir que el llenado aséptico simulado para polvos inyectables para el tamaño de 20 ml. fue satisfactorio, lo que indica que el proceso se encuentra bajo control y queda validado siempre y cuando no se modifique algún parámetro de la operación.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DIAGRAMA DE LA OPERACIÓN DE LLENADO ASEPTICO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**EQUIPO UTILIZADO EN EL LLENADO SIMULADO**

**LISTA DE EQUIPOS**

Equipo	No. Identificación Local	Fabricante	Capacidad	Modelo	No. Serie
Autoclave	132	Fedegari	NA	F05	1090
Máquina llenado	106	Perry	18000 Fcos/h	HSUA	3388
Túnel	103	Strunck	8000 Fcos	TLQB03	0178012300
Lavadora frasco	101	Strunck	18000 Fcos/h	RNRB01	01740011403
Engargoladora	108	West-capper	300 pza/min.	RW186	RW186
Horno	034	Litzen	NA	A-891129	HI-1800

**REPORTES DE VALIDACIÓN DEL EQUIPO Y SISTEMAS UTILIZADOS EN EL LLENADO SIMULADO**

Equipo	Reporte No.	Título
Autoclave Fedegari	MXS-PE-VR-A7	Autoclave Fedegari. Polvos Estériles. Ciclos Esterilización.
Túnel Bosch	MXS-VR-A12	Túnel Bosch. Ciclos Depirogenización.
Lavadora viales Bosch	MXS-VR-A10	Lavadora viales Strunck. Ciclo lavado.
Área aséptica Perry	MXS-PE-VR-E8-P04	Filtros HEPA 99.97% Eficiencia. Área Aséptica
Horno Litzen	MXS-VR-A2	Horno Litzen. Ciclos Depirogenización
Autoclave Amsco	MXS-PE-VR-A6-P01	Esterilización del medio de cultivo para llenado simulado.

**PARAMETROS DE OPERACIÓN LLENADORA**

**LLENADORA PERRY**

Velocidad llenado

46 Viales por minuto

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PREPARACIÓN PRUEBA

### 1. Preparación y esterilización medio de cultivo.

Tipo medio:	Cultivo caldo soya tripticaseína
Lote medio:	29A11121
Fecha caducidad:	01 ENE 2007
Mezcla (gr. polvo / lt WFI):	450 g / 15 litros
Método esterilización:	Calor húmedo
Periodo incubación medio cultivo antes de utilizarse en el llenado:	

**26 AGO 2002 – 28 AGO 2002**

Temperatura de incubación: 30 – 35 °C

### 2. Esterilización de las partes de la máquina, viales, materiales diversos y tapones.

#### DATOS ESTERILIZACIÓN

Material a esterilizar	Fecha esterilización	Método esterilización	Temperatura esterilización	Tiempo
Tapón Helvoet	21 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para medios	21 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para medios	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para medios	22 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	23 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para medios	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	26 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Accs. para limpieza	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para limpieza	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	27 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para limpieza	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### DATOS ESTERILIZACIÓN

Material a esterilizar	Fecha esterilización	Método esterilización	Temperatura esterilización	Tiempo
Accs. para MD300	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Uniformes	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para MD300	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Accs. para Perry	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	20 min.
Tapón Helvoet	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.
Tapón Helvoet	28 AGO 2002	Calor húmedo	121 °C	30 min.

### SANITIZACIÓN ÁREA ESTÉRIL

Fecha de la más reciente ruptura esterilidad: 03/02/02

### Actividades durante el llenado simulado

29 de Agosto de 2002

- 07:09 Ingreso operador al área. E. Santiago
- 07:16 Se inicia el lavado de frasco vial
- 07:20 Operador introduce equipo al área para su armado
- 07:21 Ingresa al área aséptica operador A. Calderón
- 07:35 Se detiene el lavado de frasco por problemas de rompimiento de vial. Se ajusta en conjunto con Mantenimiento
- 07:43 Se inicia el lavado de frasco nuevamente.
- 07:45 Se verifican las presiones diferenciales
- 07:46 Se continúa con ajuste en lavadora.
- 07:50 Ingresa al área aséptica mantenimiento para verificar el pistón de la parte neumática
- 08:08 El mecánico se sienta en el piso para ajustar la máquina
- 08:09 El operador se atraviesa por encima de la máquina para observar la labor del mecánico.
- 08:11 Se le recomienda al operador que sus movimientos sean lentos.
- 08:20 El mecánico se levanta del piso y continúa en la máquina ajustando la parte mecánica.
- 08:26 Conexión de la cápsula para filtración (Mantenimiento).
- 08:30 Inician conexión de bomba peristáltica.
- 08:35 Entra el segundo operador y se levanta el mecánico.
- 08:37 Sincronización del pistón con bomba peristáltica.
- 08:38 Limpieza de cable de la bomba peristáltica.

- 08:39 Salen 2 operadores.  
08:45 El frasco vial tiene rayadura lateral. Mantenimiento comienza a revisar esta falla.  
08:46 Se levanta el mecánico del piso e ingresan operadores.  
08:55 Se limpia la conexión del pistón a la máquina.
- 09:00 El mecánico limpia su herramienta y las coloca dentro de las hawaianas.  
09:05 Sale del área aséptica el mecánico. Se continúa lavando vial sin problemas de rompimiento.  
09:10 Se continúa con ajuste de mangueras haciendo uniones de estas para colocarlas en la máquina.  
09:15 Se continúa con ajuste de máquina en cabezal para frasco de 20 ml.  
09:20 Se dejó de lavar frasco porque se llena túnel y se espera hasta que esté lista el área para levantar mamparas.  
09:25 Se hace ajuste de taponadora.  
09:29 Se inicia la sanitización de máquina por parte de operadores.  
09:50 Se limpia hawaiana con sanitizante en rol y manijas de puertas.  
10:00 Se limpia el piso del cuarto de llenado y la pared detrás de la máquina.  
10:10 Sale del área el operador.  
10:36 Se apaga campana de flujo laminar para asperjar faje trial, se activa la alarma de presiones diferenciales.  
10:42 Se prende la campana de flujo laminar.  
10:45 Sale del área el operador.  
11:35 Se le agrega penasa al garrafón No. 5.  
11:40 Ingresan operadores al área.  
11:55 Ingresan el garrafón No. 5 a la trampa para su traslado al área de llenado.  
11:59 Se levanta la mampara para que ingrese el frasco al área.  
12:05 Llega el frasco al disco de acumulación.  
12:09 Se ajusta bomba peristáltica con el garrafón.  
12:14 Se ajusta jeringa en la base para la dosificación del medio.  
12:23 Se agrega tapón a la tolva.  
12:30 Se sincroniza frasco vacío con tapón.  
12:38 Salen 100 frascos vacíos para control microbiológico.  
12:45 Se terminan de pasar los viales vacíos y se continúa con el ajuste de mangueras.  
12:49 Se ajustan las mangueras con el garrafón para la dosificación.  
12:50 Problemas con la lavadora. Se avisa a Mantenimiento.  
12:54 El operador ajusta la dosificación del medio con probeta de las 2 mangueras y se realiza la purga de las mismas.  
13:01 Se hace el ajuste de agujas para dosificación en vial con medio de cultivo.  
13:17 Se continúa con el ajuste de la dosificación del medio en vial.  
13:34 Se sanitiza la plataforma de la máquina Perry. Problemas con la sincronización.  
13:49 Ingresan el mecánico al área.  
13:53 Se abre la máquina por la parte de atrás para llevar a cabo el ajuste de bomba.  
13:57 El operador realiza ajustes al medio de cultivo.

- 14:17 Ajuste de pistón y sincronización de la máquina.  
15:10 Se retira frasco vial. Se limpia y asperja. Salen el mecánico y los operadores.  
15:17 Ingresa mecánico al área. Pasa por debajo de la banda.  
15:22 Ingresa mecánico al área del vestidor.  
15:25 Se continúa con el ajuste de la bomba.  
15:27 Ingresa al área de llenado otro mecánico.  
15:28 Los mecánicos continúan ajustando la máquina.  
15:33 Se realizan ajustes de vial con medio de cultivo para su sincronización.  
15:50 Queda listo el ajuste para la caída del medio en el vial.  
15:52 Mecánicos salen del área de llenado.  
15:58 Los operadores inician pruebas para verificar el buen funcionamiento de la bomba peristáltica.  
16:08 La operadora limpia con sanitizante la plataforma de la máquina y la parte de atrás, hawaianas y manijas.  
16:19 Se agrega penasa al garrafón No. 7.  
16:25 Se introduce el garrafón No. 7 dentro de la trampa.  
16:30 Se saca el frasco del disco de acumulación dado el tiempo de exposición del mismo.  
16:39 Se limpian los discos y se asperja.  
16:52 Se trae el garrafón No. 9.  
16:55 Se procede a sacar todo el tapón de la tolva. Se limpia y se asperja sanitizante.  
17:01 Se cambian los operadores el uniforme.  
17:16 Ingresan los operadores al área. Se ingresa el garrafón No. 7 y se cambia por el No. 5.  
17:27 Se saca el garrafón No. 5 del área.  
17:31 Se pasa frasco vial nuevamente al disco y tapón a la tolva.  
17:35 Se comienzan a purgar las mangueras de medio de cultivo que quedó del garrafón No. 5. Se pasan 50 viales  
17:43 Se sacan nuevamente 100 viales para control. Los anteriores se desechan.  
17:50 Se termina de sacar vial vacío para control  
17:51 Se inicia a sacar frasco vial vacío y con medio de cultivo.  
17:56 Se vacía polvo PEG a la tolva.  
18:01 Se inicia el ajuste de polvo en la tolva.  
18:04 Se sacan pesos. Se inicia el llenado simulado.  
18:11 Se sacan viales para hermeticidad. Se saca la 1er. Muestra de volumen para medio de cultivo.  
18:26 Se agrega una bolsa de tapón a la tolva.  
18:40 Se sacan pesos.  
18:43 Ingresa personal de microbiología a monitorear.  
18:50 Se deja pasar frasco para dejar discos vacíos.  
19:10 Paro de 3000 viales. Paro de comida.  
20:10 Ingresa al área operadores.  
20:23 Se enciende la banda para pasar frasco vial.  
20:24 Se reinicia el llenado simulado.  
20:25 Se pasan pesos. Se continúa con la charola No. 22.

- 
- 20:41 Se agrega tapón a la tolva.  
20:57 Se le agrega la penasa al garrafón No. 8.  
21:02 Se coloca el garrafón No. 8 en la trampa.  
21:15 Se realiza la limpieza del vestidor.  
21:36 Se termina el garrafón No. 7 en la charola No. 44.  
21:38 Ajuste de mangueras para comenzar con el garrafón No. 8.  
21:45 Sale el garrafón No. 7 del área. Queda conectado el garrafón y se inicia en la charola No. 45. Purga de mangueras.  
22:00 Se ajusta la bomba peristáltica con el garrafón y agujas porque sale poco medio de cultivo.  
22:14 Se sigue con el ajuste para el medio de cultivo. Ingresa personal de control microbiológico para exposición de placas.  
22:21 Queda ajuste el volumen del medio de cultivo.  
22:30 Se continúa lavando frasco vial.  
22:40 Se termina de lavar frasco vial.  
23:16 Salen operadores, uno a la vez, a la esclusa para monitoreo del uniforme.  
23:20 Sale del área personal de microbiología.  
23:25 Se agrega la 2a. bolsa de PEG a la tolva.  
23:30 Se agrega la penasa al garrafón No. 9.  
23:40 Se sube la temperatura del área a 28°C.  
00:35 Se terminó el garrafón No. 8 en la charola No. 90  
00:37 Introducen garrafón No.9 al área de llenado.  
00:39 Ajuste del garrafón con las mangueras.  
00:49 Ajuste del medio de cultivo por el cambio de garrafón.  
00:50 Se inicia nuevamente el llenado con el garrafón No. 9 en la charola No. 91  
01:25 Se termina el llenado simulado en la charola No. 99.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### MONITOREO AMBIENTAL

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Disco Frasco Vacío	RCS	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Llenado de polvos	RCS	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Llenado de polvos	RCS	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Área de llenado	RCS	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Disco Frasco Vacío	RCS	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Llenado de polvos	RCS	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Llenado de polvos	RCS	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Área de llenado	RCS	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0

### MONITOREO AMBIENTAL

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Trampa 1	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Vestidor	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Trampa 2	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Disco 1	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Disco 2	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Tolva polvo	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Tolva tapón	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Salida de frasco	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Área de llenado	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Guantes operador A. Santillán	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0
Guantes operador E. Santiago	Exposición placas	29/08/02 18:45	29/08/02 20:00	29/08/02 20:00	02/09/02 20:00	03/09/02 20:00	0	0

### MONITOREO AMBIENTAL

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
Trampa 1	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Vestidor	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Trampa 2	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Disco 1	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Disco 2	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Tolva polvo	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Tolva tapón	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Salida de frasco	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Área de llenado	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Guantes operador A. Santillán	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		
Guantes operador E. Santiago.	Exposición placas	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		22:30	00:00	00:00	00:00	00:00		

### MONITOREO SUPERFICIE

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
Disco 1	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		
Disco 2	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		
Tolva de polvo	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		
Tolva de Tapón	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		
Máquina Perry	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		
Cortina	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		
Pared	RODAC	29/08/02	29/08/02	29/08/02	02/09/02	03/09/02	0	0
		18:45	20:00	20:00	20:00	20:00		

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### MONITOREO SUPERFICIE

Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
Disco 1	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Disco 2	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Tolva de polvo	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Tolva de Tapón	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Máquina Perry	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Cortina	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Pared	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0

### MONITOREO PERSONAL

Operador Locación	Tipo de muestreo	Fecha/hora muestreo	Fecha/hora incubación				Resultados	
			Inicio		Final		Bacterias	Hongos
			Bacterias	Hongos	Bacterias	Hongos		
A. Santillán								
Manga	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Zapatón	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Escafandra	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
E. Santiago								
Manga	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Zapatón	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0
Escafandra	RODAC	29/08/02 22:30	29/08/02 00:00	29/08/02 00:00	02/09/02 00:00	03/09/02 00:00	0	0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**PRUEBAS DE ESTERILIDAD EN MUESTRAS CONTROL**

Fecha de muestreo: 29/08/02

Fecha de lectura: 12/09/02

Muestra	Días de incubación	Temperatura	Resultado
Poliethylenglicol	7	30° a 35° C	Estéril
	7	20° a 25° C	Estéril
Frasco vial 20 ml.	7	30° a 35° C	Estéril
	7	20° a 25° C	Estéril
Tapón	7	30° a 35° C	Estéril
	7	20° a 25° C	Estéril

**REPORTE DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS**

Fecha de muestreo: 29/08/02

Fecha de lectura: 12/09/02

Frasco vial de 20 ml Resultado: < 0.06 UE/ml

**INCUBACIÓN VIALES**

Temperatura de incubación	Temperatura 30-35 °C							Temperatura 20-25 °C							Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Días de incubación	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No. de viales contaminados	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<b>Esterilidad</b>														
PEG	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Rotación de viales	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Frasco	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
Tapón	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK

<b>RESUMEN RESULTADOS INCUBACIÓN VIALES</b>	
Viales llenos	6321
Viales dañados	0
Viales contaminados	0
% contaminación	0.00 %

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SALE 69

$$\% \text{ contaminación} = \frac{\# \text{ viales contaminados}}{\# \text{ viales llenos} - \text{viales dañados}} \cdot 100$$

$$\% \text{ contaminación} = \frac{0}{6311} \cdot 100 = 0.00 \%$$

### PROMOCIÓN CRECIMIENTO

Microorganismo	Cantidad Inoculada	Fecha Incubación	Fecha lectura	Resultado	Observaciones
<i>Candida Albicans</i> ATCC 10231	100 UFC / ml	02/05/02	03/09/02	Cumple	Crecimiento característico al 2 <sup>do</sup> . día Incubación
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	100 UFC / ml	02/09/02	03/09/02	Cumple	Crecimiento característico al 2 <sup>do</sup> . día Incubación
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	100 UFC / ml	02/09/02	03/09/02	Cumple	Crecimiento característico al 5 <sup>to</sup> . día Incubación

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

# Capítulo VI

## Conclusión

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**FALTA**

**PAGINA**

**72**

---

del procesamiento aséptico. La oportunidad de eliminar completamente al personal del ambiente de llenado, acoplado con la capacidad de esterilizar (en contraste con sanitizar) dicho ambiente, debe cambiar la naturaleza de la manufactura de los productos estériles. Aunque parece muy rápido predecir el inminente fallecimiento del área aséptica convencional, debe quedar claro que los conceptos de aislamiento han captado la atención de toda la industria. Los conceptos de diseño de la instalación, las características del equipo, las prácticas de operación, los programas de control ambiental y los requerimientos de vestidos, son entre las áreas idóneas de presenciar el cambio dramático una vez que la tecnología de aislamiento se disperse más. El área aséptica de la actualidad será el dinosaurio del futuro. Al considerar esta predicción, hay que reconocer que trabajos como este serán reemplazados conforme la nueva tecnología desplace a la vieja tecnología. Ciertamente en el futuro será necesario un tratado en este tema, su preparación en este momento puede servir solamente para inhibir la implantación de esta tecnología transfiriendo los conceptos desarrollados para los cuartos limpios convencionales a un ambiente dramáticamente diferente y potencialmente más eficaz.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

---

## REFERENCIAS

1. Parenteral Drug Association. Current practices in the validation of aseptic processing - 1992. J Parenter Sci Technol 1993; 47(2; suppl).
2. Food and Drug Administration. Guideline on Sterile Drug products Produced by Aseptic Processing. June 1987.
3. United States Pharmacopeia. <116> Microbial Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments. Pharmacopeial Forum March - April 1995.
4. NORMA Oficial Mexicana NOM-058-SSA1-1993. Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
5. Parenteral Drug Association. Validation of aseptic filling for solution drug products. Monografía Técnica 2, 1980.
6. Parenteral Drug Association. Validation of dry heat processes used for sterilization and depyrogenation. Monografía Técnica 3, 1981.
7. Lungjvist B, Rheinmulier B, Nydahi R. Prestudies for microbiological assessment in clean zones. Proceedings of 2nd International PDA Congress, 22-27 February 1993:103-109.
8. Food and Drug Administration. Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing. June 1987.
9. General Services Administration. Airborne Particulate Cleanliness Classes in Cleanrooms and Clean Zones. Federal Standard 209E, September 1992.
10. Akers J, Agalloco J. Aseptic processing - a current perspective. In: Morrissey R, Phillips G, eds. Sterilization Technology - A Practical Guide for Manufacturers and Users of Health Care Products. Edited by New York: Van Nostrand Reinhold, 1992.
11. Agalloco J. A review of US FDA's guideline on aseptic processing. J Parenter Sci Technol 1992; 46(3).

TRIPIC CON  
FALLA DE ORIGEN

- 
12. The Parenteral Society. The use of process simulation tests in the evaluation of processes for the manufacture of sterile products. Tech Monogr 4, 1993.
  13. European Union. Guide to Good manufacturing Practice, Annex on the Manufacture of Sterile Medicinal Products, 1995.
  14. Parenteral Drug Association. Response to USP's Proposed informational chapter on "Microbiologically Clean Rooms and Microbiologically Clean Zones. Requirements, Methods and Procedures for the Classification of Microbiological Cleanliness of Air. 1991.
  15. Agalloco J, Akers J. Commentary on The USP's proposed microbial limits for aseptic processing areas. J Parenter Sci Technol 1991;45 (1).
  16. Parenteral Drug Association. Current Practices in the validation of aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol 1997; 51(2; suppl): 55.
  17. Parenteral Drug Association. Current practices in the validation of aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol 1997; 51 (2; suppl): 522.
  18. Parenteral Drug Association. Current practices in the validation of aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol 1997; 51(2; suppl): 57.
  19. Parenteral Drug Association. Current practices in the validation of aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol 1997; 51(2; suppl): 59.
  20. Parenteral Drug Association. Current practices in the validation of aseptic processing. PDA J Pharm Sci Technol 1997; 51(2; suppl): 518.
  21. Food and Drug Administration. Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, June 1987.
  22. CODE OF FEDERAL REGULATIONS, Title 21, Volume 4. Revised as of April 1, 2002

TESTES  
FALTA DE OXIGEN