

Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)

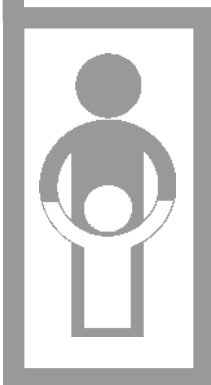
Primera parte: Procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras

Redactado por:

Gillian Chaloner-Larsson, Ph.D, GCL Bioconsult, Ottawa
Roger Anderson, Ph.D, Director de Operaciones de Calidad, Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts
Anik Egan, BSc, GCL Bioconsult, Ottawa

Con la colaboración de:

Manoel Antonio da Fonseca Costa Filho, M.Sc., Consultor en Garantía de la Calidad, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil
Dr. Jorge F. Gómez Herrera, Director de Garantía de la Calidad, Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaría de Salud, México



PROGRAMA MUNDIAL DE VACUNAS E IMMUNIZACIÓN
SUMINISTRO Y CALIDAD DE LAS VACUNAS
RED MUNDIAL DE CAPACITACIÓN



Organización Mundial de la Salud
Ginebra 1998

La Red Mundial de Capacitación fue concebida para el personal de los servicios nacionales de control y para ciertos fabricantes de vacunas que cumplen determinados criterios para su incorporación. El presente documento se elaboró para los participantes de la Red Mundial de Capacitación, especialmente los que tienen que ver con programas de estudios y prácticas adecuadas de fabricación.

Los programas de estudios y el material didáctico para la Red Mundial de Capacitación han sido revisados por cuadros de expertos convocados por la OMS y formados por expertos que tienen reputación internacional por su capacidad en un campo determinado. Suministro y Calidad de las Vacunas agradece en especial a las personas que examinaron el presente documento y que formaron parte del cuadro de expertos para el examen: Dr. Ian Sykes, Servicio de Asesoramiento Farmacéutico, Haastrecht, Países Bajos; Dr. Chung K. Lee, Instituto Salk, Swiftwater, Pensilvania, EE.UU.; y la Sra. Carolyn Woodruff, de la Dirección de Productos Terapéuticos, Melbourne, Victoria, Australia. La Red Mundial de Capacitación se financia en parte con fondos donados por el Banco Mundial.

La unidad de Suministro y Calidad de las Vacunas, del Programa Mundial de Vacunas e Inmunización, da las gracias a los siguientes donantes, cuyo apoyo financiero hizo posible la producción del presente documento: Banco Mundial, AID, JICA, la Fundación Rockefeller y los gobiernos de Australia, China, República de Corea, Dinamarca, Irlanda, Japón, Noruega, Países Bajos, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, y Suecia.

Código de pedido: WHO/VSQ/97.01

Impreso en agosto de 1998

Versión inglesa impreso en enero de 1998

Para obtener información relacionada con este documento pueden dirigirse a :

Programa Mundial de Vacunas e Inmunización

Organización Mundial de la Salud

Programa Mundial de Vacunas e Inmunización

CH-1211 Ginebra 27, Suiza

• *Telefax: +41 22 791 4192/93* • *Correo electrónico: cvi@who.ch* •

Este documento puede obtenerse a través de Internet en la siguiente dirección:

<http://www.who.ch/gpv-documents>

© Organización Mundial de la Salud 1998

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se puede reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

Abreviaturas	v
1. Introducción y finalidad de la guía	1
2. Prácticas adecuadas de fabricación (PAF)	2
3. Gestión de la calidad	3
4. Documentación	5
4.1 Procedimientos de operación normalizados, especificaciones y fórmulas maestras	5
4.2 Formularios para el registro de los datos	5
4.3 Números de identificación	5
4.4 Etiquetas y rotulación	6
5. Variedad de requisitos para los procedimientos por escrito	7
6. Los procedimientos de operación normalizados (PON)	8
7. Forma de presentación de los procedimientos de operación normalizados (PON)	10
Forma de presentación de un procedimiento de operación normalizado (PON)	11
8. Formularios para el registro de datos	13
Forma de presentación de un formulario para el registro de datos	15
9. Ejemplos de PON	16
9.1 Muestras de PON preparados según la forma de presentación recomendada.	16
9.2 Requisitos de contenido de los PON para varios tipos de procedimientos	48
10. Fórmulas maestras	69
Forma de presentación de una fórmula maestra	72
11. Prioridades para la preparación de PON y fórmulas maestras	80
Apéndice 1: Lista de documentos necesarios	82
Apéndice 2: Lista de títulos de PON de tres fabricantes de vacunas	84
Apéndice 3: Referencias	97
Apéndice 4: Glosario	100
Apéndice 5: PON proporcionados por los fabricantes de vacunas	108
Apéndice 6: Ejemplo de fórmula maestra para un producto biológico hipotético	172

Abreviaturas

CC:	control de la calidad
FE:	Farmacopea Europea
FEU:	Farmacopea de los Estados Unidos
FM:	fórmula maestra
GC:	garantía de la calidad
OC:	operaciones de calidad
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PAF:	prácticas adecuadas de fabricación
PON:	procedimientos de operación normalizados
SIT:	Serie de Informes Técnicos (publicación de la Organización Mundial de la Salud)

1. Introducción y finalidad de la guía

El presente documento de orientación se ha preparado con la finalidad de proporcionar a los fabricantes de vacunas un marco de referencia que los ayude a evaluar los documentos que ya tienen o que se proponen elaborar para describir los métodos utilizados para producir, someter a prueba y controlar administrativamente la fabricación de una vacuna. Dicho marco tiene como base los requisitos sobre las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), además de otros reglamentos/directrices sobre PAF y varias publicaciones que se consultaron durante la preparación de la guía. Todas las referencias se enumeran en el apéndice 3. La terminología empleada, incluido el glosario (apéndice 4), y la orientación general de la guía se ciñen a los requisitos sobre PAF establecidos por la OMS.

La guía ofrece un resumen de la variedad de “procedimientos por escrito” mencionados en los documentos de la OMS sobre PAF (21, 27); la forma de presentación de un procedimiento de operación normalizado (PON), junto con el formulario para registrar los datos acompañantes; varios ejemplos reales de PON; y sinopsis del contenido que deben incluir varios tipos de PON. También se presenta información acerca de la preparación de fórmulas maestras y de registros de procesado de lotes, que son las instrucciones por escrito y el formulario de registro para los procesos de producción y control.

Además de los ejemplos reales, los tres fabricantes de vacunas que colaboraron en la preparación de la presente guía han aportado una lista completa de los títulos de sus PON, así como copias de varios PON que utilizan en sus establecimientos. Dichas listas y ejemplos se presentan con el objeto de ayudar a los fabricantes a elaborar la gama completa de PON necesarios, acompañados de instrucciones debidamente detalladas para la ejecución del procedimiento y el registro de los datos. En total, se incluyen en la presente guía 24 PON que ilustran la variedad de documentos necesarios. Pueden ser usados por los fabricantes como ejemplos o referencia para preparar o modificar sus propios procedimientos de operación normalizados.

La presente guía acerca de los PON y las fórmulas maestras constituye la primera de dos partes; la segunda parte es una guía sobre validación.

2. Prácticas adecuadas de fabricación (PAF)

La OMS define las prácticas adecuadas de fabricación (PAF) del siguiente modo: “dentro del concepto de garantía de la calidad, las prácticas adecuadas de fabricación constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización” (27). Las PAF abarcan todos los aspectos del proceso de fabricación, a saber: proceso de fabricación definido; validación de los pasos de fabricación críticos; locales, almacenamiento y transporte adecuados; personal calificado y capacitado para la producción y el control de la calidad; medios de laboratorio apropiados; procedimientos e instrucciones aprobados por escrito; registros donde consten todas las etapas de los procedimientos definidos adoptados; posibilidad de seguir un producto en todas sus etapas mediante los registros de procesado de lotes y los registros de distribución; y sistemas para el retiro de un producto y la investigación de quejas.

El principio rector de las PAF es que la calidad forma parte integral de la elaboración del producto, y no es algo que meramente se somete a prueba en el producto acabado. Por consiguiente, con esto se asegura que el producto no sólo satisface las especificaciones finales, sino que se ha hecho por los mismos procedimientos y en las mismas condiciones cada vez que se elabora. Hay muchas formas de lograr esto: controlando la calidad del establecimiento y sus sistemas, controlando la calidad de las materias primas, controlando la calidad de la producción en todas sus etapas, controlando la calidad de las pruebas a que se somete el producto, controlando la identidad de los materiales mediante rotulación y separación adecuadas, controlando la calidad de los materiales y el producto mediante un almacenamiento adecuado, etc. Todas estas comprobaciones se deben hacer mediante procedimientos aprobados prescritos y oficiales, puestos por escrito en forma de protocolos, PON o fórmulas maestras, en los que se describan todas las tareas efectuadas a lo largo del proceso de fabricación y control en su totalidad.

3. Gestión de la calidad

La gestión de la calidad en la industria farmacéutica se expone en las prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos emitidas por la OMS (27). En este documento se presenta lo siguiente:

- Los elementos básicos de la gestión de la calidad son:
 - una infraestructura adecuada o “sistema de calidad”, que abarca la estructura, los procedimientos, los procesos y los recursos institucionales; y
 - las acciones sistemáticas necesarias para lograr la confianza suficiente de que un producto (o servicio) satisfará determinados requisitos de calidad. La totalidad de estas medidas se denomina “garantía de la calidad”.
- Los conceptos de garantía de la calidad, PAF y control de la calidad son aspectos interrelacionados de la gestión de la calidad. Son de “fundamental importancia para la producción y el control de los productos farmacéuticos”.

La garantía de la calidad (GC) abarca todas las disposiciones que se ponen en práctica para lograr que los productos farmacéuticos tengan la calidad necesaria para el uso a que se destinan. Aunque la GC no se especifica en todos los documentos de PAF, las normas de la OMS sobre PAF (27) presentan los principios de GC para lograr que se respeten las PAF y otros códigos normativos (las prácticas adecuadas de laboratorio o PAL y las prácticas clínicas adecuadas o PCA); que las responsabilidades se especifiquen claramente; que todas las pruebas, controles, calibraciones, validaciones, etc. se efectúen según lo especificado; que los productos no se vendan antes de obtener las autorizaciones debidas; que los productos se manejen adecuadamente a lo largo de su periodo de conservación; y que exista un procedimiento para las autoinspecciones (auditoría de la calidad).

Todos los reglamentos o normas sobre PAF concuerdan en que es fundamental que el control de la calidad (CC) sea independiente de la producción. El CC incluye específicamente el muestreo, la determinación de las especificaciones, las pruebas y la aprobación de las materias primas y de los productos intermedios y acabados, así como el mantenimiento de registros de todo muestreo, inspección o prueba. Igualmente, incluye lograr que las desviaciones se registren y sean investigadas; conservar muestras suficientes para permitir exámenes futuros; y velar por que ningún producto sea distribuido sin la certificación requerida por la autorización de comercialización (licencia de producto, certificado de registro).

El sistema de “gestión de la calidad” será diferente según el tamaño de la empresa farmacéutica, el número de productos que fabrica, la complejidad de las operaciones y los requisitos de las autoridades normativas locales. Una empresa puede ir desde: a) un establecimiento pequeño con un departamento de producción y CC y un programa de garantía de la calidad que efectúa auditorías de calidad con un equipo integrado por personal de los dos departamentos; hasta: b) una gran empresa fabricante de muchos productos con departamentos de producción, control de la calidad, garantía de la calidad, ingeniería y asuntos normativos. Suponiendo que el sistema de garantía de la calidad, que incorpora las PAF y el control de la calidad, esté bien planificado y que todas las funciones se hayan especificado y se ejecuten como es debido, y que los requisitos reglamentarios se tomen en cuenta, la asignación de deberes específicos a los servicios de GC y CC puede variar.

Cuando se redactan los PON, la sección donde se determina a quién compete la responsabilidad de las aprobaciones o autorizaciones reflejará la estructura de la gestión de la calidad de la empresa. En cada ejemplo de PON que se da en la presente guía se indica una de muchas posibilidades de asignar las responsabilidades de autorización a GC y CC, y en varios casos se ha indicado ya sea GC o CC.

4. Documentación

La documentación es la clave para que una empresa farmacéutica funcione en conformidad con los requisitos de las PAF. El objetivo principal del sistema de documentación ideado o adoptado debe ser establecer, vigilar y registrar la “calidad” en todos los aspectos de la producción y el control de la calidad. Para lograr esto se necesitan varios tipos de documentos.

4.1 Procedimientos de operación normalizados, especificaciones y fórmulas maestras

Los documentos descriptivos son aquellos en los que se dan instrucciones sobre cómo efectuar un procedimiento o estudio, o en los que se describen las especificaciones. Los documentos de tipo instructivo son los procedimientos de operación normalizados (PON); los protocolos (para estudios de validación, de estabilidad y de seguridad o inocuidad); y las fórmulas maestras (instrucciones de fabricación). En cada uno de estos se dan instrucciones sobre cómo efectuar determinados procedimientos. En las especificaciones se describen las características o la composición exigidos de un producto, material o prueba. En este tipo de documentos se dan detalles específicos que definen la calidad de los materiales de entrada, del ambiente en que se lleva a cabo la producción, de los procesos de producción y control, y del producto acabado.

4.2 Formularios para el registro de los datos

Otro tipo de documentación son los formularios que se usan para registrar los datos que se van tomando durante la ejecución de las tareas, pruebas o situaciones. Se incluyen bajo esta denominación los formularios (hojas de datos o plantillas para el registro de datos), informes, registro del procesado de lote y los libros registro del equipo. Estos documentos aportan las pruebas de que las materias primas, el ambiente del establecimiento, el proceso de producción y el producto acabado satisfacen uniformemente los requisitos de calidad establecidos.

4.3 Números de identificación

Existen además los sistemas o códigos de identificación ideados para numerar y poder seguir y recuperar tanto la información como los documentos. Se trata de los números de PON, de equipo, de formularios, los códigos de recibo y los números de lote. Estos sistemas de numeración deberán idearse de tal modo que sea posible localizar la información sobre procedimientos, procesos y materiales en todos los registros de datos.

4.4 Etiquetas y rotulación

Los sistemas de rotulación se utilizan para identificar el estado del equipo o el establecimiento, zonas restringidas y rótulos de advertencia. Bajo esta denominación se incluyen las etiquetas de las materias primas, etiquetas de cuarentena, de liberación, de rechazo, rótulos para identificar determinadas áreas de almacenamiento, rótulos de peligro biológico o radiactivo, rótulos de acceso limitado, rótulos de equipo "limpiado" o "en espera de limpieza", etiquetas de proceso intermedio y las etiquetas de producto acabado. Todas ellas permiten la identificación y el seguimiento de los materiales, del progreso de un proceso de producción, y la garantía del funcionamiento adecuado del equipo.

Las normas de la OMS con respecto a las prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos (21, 27) y todos los reglamentos y normas internacionales sobre PAF (3, 5, 7, 11, 18, 19) ponen de relieve la exigencia de la documentación completa. Un sistema de documentación bien estructurado, con inclusión de PON para el examen y la modificación regulares de los documentos, ofrece la estructura para registrar las pruebas que atestiguan la calidad del producto.

Toda la documentación tendrá que organizarse en archivos que se mantendrán durante periodos determinados después de la fecha de vencimiento del producto.

Un sistema de documentación bien concebido sólo será útil si se utiliza bien. Tendrá que incluir procedimientos de garantía de la calidad para comprobar que se siguen las instrucciones, que los sistemas de rotulación y numeración se usan y registran adecuadamente, y que los formularios para el registro de datos y los registros de procesado de lotes se reúnen y se examinan. El control y la evaluación del sistema de documentación por sí mismo es un importante instrumento de gestión que permite la evaluación constante de los cambios y modificaciones necesarios para seguir cumpliendo los requisitos, suprimir lo que es innecesario o redundante y mejorar los procedimientos o procesos.

5. Variedad de requisitos para los procedimientos por escrito

En las normas de la OMS sobre PAF, además de las secciones dedicadas concretamente a los requisitos en materia de documentos, se hacen reiteradas referencias a la necesidad de contar con procedimientos por escrito para determinados aspectos del proceso de fabricación. Un establecimiento que fabrica productos farmacéuticos necesita una amplia variedad de PON. Las normas y reglamentos acerca de las PAF para los productos farmacéuticos, productos estériles y sustancias biológicas de la OMS, la Unión Europea y varios países hacen mención reiterada de los “procedimientos por escrito” a lo largo de los documentos. En el apéndice 2 de la presente guía se presenta una lista de los títulos de los PON proporcionados por tres fabricantes de vacunas, para dar una idea de los PON que necesita un fabricante.

En una búsqueda de las menciones a los “procedimientos por escrito” en los requisitos de la OMS sobre las PAF se obtuvo una larga lista de operaciones y actividades que deben registrarse por procedimientos escritos aprobados. La lista incluyó requisitos para todos los aspectos del control de la calidad: materias primas y materiales de envase, locales, equipo, procedimientos de prueba, producción, desempeño del personal y garantía de la calidad.

En el apéndice 1 se presenta una lista de la variedad de tipos de procedimientos que se deben preparar por escrito. Pueden ser necesarios otros procedimientos, lo cual dependerá de los productos que se fabrican, la magnitud de las operaciones y la estructura administrativa de la empresa.

6. Los procedimientos de operación normalizados (PON)

Los procedimientos de operación normalizados (PON) son las instrucciones detalladas por escrito que especifican la manera como debe efectuarse una prueba o procedimiento administrativo o cómo se debe operar, mantener y calibrar un determinado equipo. Los PON describen los procedimientos “normalizados” aprobados que se efectúan corrientemente en un establecimiento que cumple con las PAF. En ellos se indica exactamente cómo se hacen las cosas, y se actualizan mediante el examen y las modificaciones aprobadas a intervalos previamente determinados (generalmente cada año) o cuando se introducen cambios planificados en el procedimiento o equipo y en los reactivos que se utilizan en el procedimiento. El original de la versión vigente de un PON se conserva en un archivo central, y se distribuyen copias del mismo a los puntos donde se efectúa el procedimiento. La descripción de la redacción, modificación y aprobación de los PON, así como el control de la distribución de éstos, son procedimientos importantes de garantía de la calidad. El término “control de los cambios” se ha introducido recientemente en el vocabulario de la fabricación y control de productos farmacéuticos. Aunque es un término que se aplica principalmente a los procedimientos de validación, puede también aplicarse al control del examen y la modificación de los PON para procedimientos corrientes. En todo PON que describa la distribución y el control de los documentos habrán de indicarse claramente los mecanismos por los cuales los PON pueden modificarse o cambiarse: desde la evaluación y el fundamento lógico de la necesidad del cambio hasta la evaluación de otros PON que tendrían que cambiarse en consecuencia, la aprobación definitiva de los cambios y la puesta en práctica del procedimiento modificado. Los PON son utilizados como referencias por las personas encargadas de su ejecución, y también sirven para capacitar a nuevos operarios en la ejecución del procedimiento. Se deben implantar procedimientos de garantía de la calidad para lograr que los PON se cumplan y se usen adecuadamente.

Los PON se estructuran como un documento científico y se redactan con la idea de que serán utilizados por personas capacitadas en el procedimiento. Se deben dar en ellos instrucciones específicas para cada paso en orden consecutivo, con inclusión de los preparativos que es preciso efectuar antes de iniciar el procedimiento principal, así como instrucciones para registrar e informar los resultados. No hay necesidad de extenderse en los aspectos teóricos y los antecedentes: lo que se necesita son instrucciones claras y concisas para llevar a cabo un procedimiento que ha sido aprobado.

Por lo general, el primer borrador de un PON lo redacta la persona que efectúa el procedimiento o alguien que conoce este suficientemente bien; es preciso incluir los detalles y el tiempo que duran las tareas. Los supervisores examinan el PON para comprobar que esté completo y que su contenido sea exacto, y el personal de CC o de GC comprueba que cumpla con los reglamentos y lo aprueba.

Cuando se considera necesario, se prepara una hoja de datos formal o un formulario para el registro de datos de un PON. Se trata de un documento resumido paralelo con listas de comprobación, casillas y espacios en blanco para anotar todos los datos durante la ejecución del procedimiento. También tiene espacios para la firma del operario y otros técnicos que verifican y avalan con su firma ciertas operaciones de importancia crítica durante el procedimiento. Por último, también hay espacio para la firma del supervisor del departamento que examina el formulario de registro de datos ya cumplimentado. Mediante dichos espacios en blanco y listas de comprobación se asegura que se han reunido los datos necesarios, que nada se ha pasado por alto y que el procedimiento se ejecutó de acuerdo con el PON. En las hojas de datos también se dan instrucciones para registrar las desviaciones en relación con el procedimiento, hacer cálculos o cumplir los requisitos de notificación, comparar los resultados con las especificaciones determinadas con anterioridad, y los criterios para repetir procedimientos cuando se obtengan resultados inaceptables.

7. Forma de presentación de los procedimientos de operación normalizados (PON)

En esta sección se describe la forma de presentación básica que debe tener un PON, con las instrucciones sobre qué información ha de proporcionarse. También se ofrece información para diseñar formularios de registro de datos. Se incluyen varios PON específicos con esta forma de presentación y se dan instrucciones y ejemplos del tipo de información que debe incluirse en otros tipos de PON.

Los ejemplos ilustrativos de PON que figuran en esta sección pueden ser usados, modificados o rediseñados por cada fabricante, de acuerdo con su estructura institucional y la complejidad de sus operaciones de fabricación.

La información que se da en el ejemplo de forma de presentación constituye en esencia un PON que describe “cómo redactar un PON”.

Forma de presentación de un procedimiento de operación normalizado (PON)

Nombre del establecimiento _____ pág. de
PON N° _____ Título _____
Rev. N° _____
Redactado por _____ Editado por _____
Firma de autorización _____ Departamento _____ Fecha _____
Vigente desde _____ Sustituye a _____
Finalidad: POR QUÉ: Por qué se escribe el procedimiento. Por qué se está efectuando.
Alcance CUÁNDO: Indíquese cuándo se necesita efectuar este procedimiento. DÓNDE: Indíquese dónde se aplica este procedimiento.
Responsabilidad QUIÉN: Quién efectúa el procedimiento, quién se encarga de comprobar que se efectúe correctamente.
Materiales y equipo QUÉ: Qué se necesita para realizar la prueba. La lista deberá ser completa y específica

PON N°: Rev.:Nombre del establecimiento.....pág.de
Título abreviado:

Procedimiento

CÓMO:

Instrucciones claras y concisas, paso a paso, sobre cómo efectuar el procedimiento. Deben redactarse como instrucciones para que las siga el operario, sin exceso de antecedentes teóricos. Se puede incluir una sección sobre los principios fundamentales, si es necesario.

Debe incluir:

- a) Los pasos preliminares que deben darse antes de comenzar el procedimiento mismo.
- b) Consideraciones de seguridad: Precauciones para el trabajo con riesgos físicos, químicos o biológicos (ropas, mascarillas, capuchas, gafas, guantes para establecimientos de contención, limpieza de derrames, etc.).
- c) Instrucciones en orden cronológico. Es útil numerar los pasos, para referirse fácilmente a éstos sin necesidad de repetirlos, a fin de que el PON no sea muy largo.
- d) Cálculos: exigen explicaciones y ejemplos sobre cómo hacer cualquier cálculo necesario.

Informes

¿QUÉ SIGUE?:

- a) Indíquese dónde deben registrarse los resultados.
- b) Explíquese qué hacer si surgen problemas durante la prueba.
- c) Indíquese cuáles desviaciones del procedimiento han de ser aprobadas y registradas.
- d) Identifíquese a la persona a quien deberán notificarse los resultados finales.

Documentos de referencia:

Enumérense otras PON que se relacionen directamente con este procedimiento o sean pertinentes al mismo. Por ejemplo, el PON para preparar una solución tampón usada en el procedimiento, o el PON para la operación de un equipo que se use en el procedimiento.

8. Formularios para el registro de datos

Los formularios para registrar los datos que se generan durante la ejecución de un procedimiento son especialmente importantes para las valoraciones analíticas (ya sea las pruebas durante la fabricación o las pruebas de control de la calidad para la liberación del producto) y son asimismo adecuados para muchos otros procedimientos (calibración del equipo, monitoreo ambiental, procedimientos de limpieza, etc.). Estos formularios para el registro de datos (conocidos también como hojas de datos, fichas de trabajo, formularios para la recolección de datos) pueden agregarse como apéndices al PON, o como documentos numerados por separado; sea como fuere, se recomiendan como la forma más adecuada de conseguir la obtención de los datos necesarios. (Los cuadernos de notas de laboratorio en los que los datos se anotan de manera informal en páginas en blanco sin espacios específicos para los datos no se consideran adecuados para las operaciones de PAF.)

Los formularios para el registro de datos son llenados por el técnico mientras va efectuando lo que se describe en el PON. Los formularios incluyen instrucciones breves que se corresponden con el PON. Están diseñados para registrar en ellos todos los datos requeridos por un PON determinado, en el orden en que deben tomarse. Los formularios incluyen espacios en blanco para los datos en bruto requeridos, fechas, horas, identificación del equipo, identificación de los técnicos y espacios apropiados para firmas o iniciales. Los técnicos anotan los datos en bruto a medida que efectúan el procedimiento y van llenando los espacios en blanco, poniendo tildes o cruces en las listas de comprobación o rodeando con un círculo las respuestas adecuadas. Las hojas de datos deben diseñarse de tal manera que haya que escribir lo menos posible. Las listas de comprobación son adecuadas para la preparación de materiales y equipo; los espacios en blanco son idóneos para anotar números de lote, fechas, horas, temperaturas, números de identificación, número de habitación, número de refrigerador o congelador, valores de calibración, lecturas de datos en bruto, cálculos; el recurso de rodear con un círculo la respuesta puede usarse para las respuestas de Sí/No o Aprobado/Rechazado, o para elegir entre varias opciones, etc.

Cada formulario llevará el nombre de la empresa, un título, el número del formulario y de la revisión de este (o del PON si el formulario es un apéndice), el número del PON, los números de páginas, y espacios en blanco para la firma y la fecha del operario (técnico) y para la firma de verificación (de exactitud, cabalidad y cumplimiento de las normas). Los datos que han de reunirse se describen y aprueban específicamente en el PON. Se darán instrucciones para la corrección de los datos: los errores cometidos al anotar los datos se tacharán, agregando el valor correcto y poniendo las iniciales. Nada deberá borrarse ni corregirse con tinta blanca o medios semejantes.

Una vez cumplimentado y verificado por el supervisor, el formulario se aprueba, archiva o distribuye, según las instrucciones del PON (por ej., los datos destinados a las personas autorizadas o al departamento que debe aprobarlos). El original se guardará en un sitio seguro, y se mandará una copia al archivo de registro del procesado del lote.

Forma de presentación de un formulario para el registro de datos

Formulario de registro de datos N°Rev. N°..... pág. de Nombre del establecimientoN° de referencia del PON
Título _____
Preparación Lista de comprobación de materiales (soluciones tampón, material de vidrio, suministros, fechas de aprobación de CC, si es necesario) Lista de comprobación de equipo (incluidos los números específicos, si se puede elegir) Amortiguador, medios de cultivo, solución limpiadora, etc.; preparación, si es necesario. Referencia al PON correspondiente.
Instrucciones paso por paso Se presentarán en el orden en que el trabajo se efectúa corrientemente. Instrucciones breves con espacios en blanco para todos los datos que deban anotarse. Fechas y horas de todas las operaciones, especialmente si el procedimiento tarda varios días, o si hay que cumplir con ciertos límites en las especificaciones. Espacios en blanco para las firmas de verificación de pasos críticos, cuando sea necesario. Espacios en blanco para efectuar cálculos, según se requieran, en el orden en que se efectúen. Instrucciones para el envío de muestras intermedias para someterlas a prueba, si corresponde. Instrucciones para el almacenamiento durante los periodos de espera. Criterios para repetir la prueba o el procedimiento. Instrucciones para informar cualquier desviación o problema. Instrucciones para corregir errores (en vez de borrar, se tacha el error, se agrega la información correcta y se ponen las iniciales)
Firmas Operario (técnico) _____ Fecha _____ Verificación (supervisor) _____ Fecha _____
Instrucciones para el archivo y la aprobación Indíquese dónde se entregará la hoja de datos cumplimentada, a quién se entregarán copias y cómo se archivará. Presentarla a CC o GC para el examen y aprobación de los datos.

9. Ejemplos de PON

Se han preparado varios PON con la forma de presentación recomendada (algunos incluyen formularios para el registro de datos), y en otros ejemplos se mencionan los requisitos de contenido para la preparación de varios otros PON.

9.1 Muestras de PON preparados según la forma de presentación recomendada.

- PON N° ABC-1 Operación, mantenimiento y calibración de la incubadora modelo N° zzz, del proveedor XXX.
- PON N° ABC-2 Examen del registro de procesado del lote
- PON N° ABC-3 Determinación de Lf/ml para productos tetánicos por el método de titulación de Ramon
- PON N° ABC-4 Informe de incidentes/desviaciones de la producción, y medidas consiguientes.
- PON N° ABC-5 Responsabilidades de los departamentos de operaciones de calidad (OC).
- PON N° ABC-6 Auditorías generales de la calidad
- PON N° ABC-7 Método para el muestreo de materias primas y componentes de producción.

Nombre del establecimiento <i>Fábrica de vacunas ABC</i>		pág. 1 de 3
PON N° <i>ABC-1</i>		
Título <i>Operación, mantenimiento y calibración de la incubadora modelo N° zzz, del proveedor XXX</i>		
Rev. N° <i>2</i>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <i>21 de agosto de 1994</i> Sustituye a: <i>Rev. 1, del 2 de enero de 1992</i>		
1. Finalidad		
En este procedimiento se explica la operación, el mantenimiento y la calibración de la incubadora modelo N° zzz, del proveedor XXX.		
2. Alcance		
Este PON se aplica a la incubadora situada en el laboratorio de microbiología para CC. Se usará para incubar muestras para el aislamiento de microorganismos, tales como medios de cultivo; muestras ambientales testigos; muestras de agua para prueba; muestras de identificación de api; y otras pruebas microbiológicas. Esta incubadora no debe usarse para ningún otro propósito distinto de los señalados.		
3. Responsabilidad		
3.1 El microbiólogo de CC es el responsable de la operación correcta, el mantenimiento o ajuste sistemático, y la limpieza y desinfección de la incubadora, así como de registrar todas las operaciones en el libro registro de la incubadora. El gerente del laboratorio de CC tiene la responsabilidad de velar por que se cumplan estos procedimientos.		
3.2 El departamento de mantenimiento se encarga de hacer ajustes y reparaciones de la incubadora, y de anotarlos en el libro registro de mantenimiento.		
3.3 Se informará a GC de cualquier reparación mediante un informe de incidente/desviación.		
3.4 GC es responsable de efectuar las calibraciones anuales y de evaluar la necesidad de la revalidación después de reparaciones.		
4. Materiales y equipo		
4.1 Incubadora del proveedor XXX, modelo zzz, N° de serie 000-000 Descripción: Intervalo temp.: +5 a 70 °C Uniformidad de temp.: ±0,25 a 37 °C Volumen de cámara: 10 pies cúbicos Tomacorriente para interiores Protección de seguridad contra sobrecalentamiento Sistema de control digital mediante microprocesador		
4.2 Termómetro (certificado), modelo T, fabricante Z, intervalo: 0-80 °C		
4.3 Soluciones limpiadoras: AA, BB		
4.4 Referencia NIST (u otra norma) para el termómetro zz		
4.5 Libro registro de mantenimiento		

5. Procedimiento

5.1 Operación

- 5.1.1 Encienda la incubadora.
- 5.1.2 Fije la temperatura: oprima UP (arriba) o DOWN (abajo) en las teclas de flecha.
- 5.1.3 Deje que la temperatura se estabilice durante 60 minutos.
- 5.1.4 Fije el límite alto del termostato (resuma brevemente la operación según el manual o remita a la sección correspondiente en éste).

5.2 Verificación de la temperatura: todos los días (primera actividad al llegar al laboratorio).

- 5.2.1 Compruebe la fecha de calibración del termómetro certificado (que habrá de recertificarse cada tres a seis semanas).
- 5.2.2 Compruebe la temperatura en la pantalla digital y con el termómetro certificado, y anótela en el libro registro de la incubadora.
- 5.2.3 Notifique al supervisor y al departamento de ingeniería:
 - 1) si las temperaturas de la pantalla digital y del termómetro difieren por $>0,5$ °C
 - 2) si el termómetro se halla por fuera del intervalo aceptado especificado en la incubadora.

5.3 Mantenimiento: mensual

- 5.3.1 Prepare una solución del agente limpiador (cambie de agente limpiador cada mes en forma rotatoria).
- 5.3.2 Lave las superficies interiores y las repisas.

5.4 Calibración: una vez al año, GC calibrará la incubadora a tres temperaturas diferentes (por ej., 25 °C, 35 °C, 45 °C).

- 5.4.1 Fije la primera temperatura de calibración como se indica en el paso 5.1.2.
- 5.4.2 Coloque el termómetro de referencia en el centro de la incubadora, procurando que el bulbo no toque las repisas.
- 5.4.3 Espere 60 minutos a que se estabilice la temperatura de la incubadora.
- 5.4.4 Compare la lectura del termómetro de referencia con la pantalla digital.
- 5.4.5 Si hay una diferencia:
 - 5.4.5.1 Ponga la pantalla en el modo de calibración pulsando las flechas hacia arriba y abajo simultáneamente durante cinco segundos hasta que los puntos decimales parpadeen.
 - 5.4.5.2 Oprima las flechas hacia arriba o abajo para cambiar la temperatura fijada, a fin de que se iguale la temperatura de referencia y la del termómetro certificado.
 - 5.4.5.3 Deje que se estabilice la temperatura de la incubadora y repita el paso 5.4.4 y, si es necesario, el paso 5.4.5.
- 5.4.6 Repita la sección 5.4.1 a 5.4.5 para las otras dos temperaturas.

6. Informes

- 6.1 Anote cada uso de la incubadora en el libro registro (fecha, hora, temperatura, límite superior, operario, muestras, fecha de salida).
 - 6.1.1 Todas las muestras introducidas en la incubadora se marcarán claramente.
- 6.2 Registre la información sobre mantenimiento y los datos de calibración en el libro registro (fecha, hora, solución limpiadora, operario).
- 6.3 Anote todos los datos de calibración en el libro registro de la incubadora (fecha, hora, temperaturas fijadas, temperatura digital, temperatura del termómetro, operario).
- 6.4 Notifique inmediatamente al supervisor todos los problemas en el funcionamiento de la incubadora.
- 6.5 Actualice la etiqueta adhesiva de calibración.

7. Documentos de referencia 7. Reference Documents

PON: ____ Preparación y prueba de soluciones limpiadoras

Manual de la incubadora XXX, modelo zzz.

PON: ____ Método de certificación del termómetro modelo T, fabricante Z, intervalo 0-80 °C.

LIBRO REGISTRO DE LA INCUBADORA

Incubadora N° _____ Ubicación: _____

Muestras introducidas					
Fecha/hora (a/m/d/h)	Muestras introducidas	Temperatura (límite superior)	Iniciales del operario	Fecha de salida (a/m/d/h)	Iniciales del operario
		()			
		()			
		()			
		()			
		()			

(01)

LIBRO REGISTRO DE MANTENIMIENTO DE LA INCUBADORA (se necesita un libro registro o secciones de un libro registro para cada uno de estos registros de mantenimiento)

Incubadora N° _____ Ubicación: _____

Temperatura diaria		
Fecha/hora (a/m/d/h)	Temperatura diaria	Iniciales del operario

(02)

Mantenimiento ordinario: mensual		
Fecha/hora (a/m/d/h)	Solución limpiadora de mantenimiento	Iniciales del operario

(03)

Calibración anual				
Fecha/hora (a/m/d/h)	Calibración del termómetro	Lectura digital	Temperatura ajustada	Iniciales del operario
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	

(04)

Nombre del establecimiento <u>Fábrica de vacunas ABC</u>		pág. 1 de 2
PON N° <u>ABC-2</u>		
Título <u>Examen del registro de procesado del lote</u>		
Rev. N° <u>3</u>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <u>21 marzo 1994</u>	Sustituye a: <u>Rev. 2, del 2 enero 1993</u>	
1. Finalidad		
La finalidad de este PON es describir el procedimiento del examen del registro del procesado del lote y su aprobación. Los registros de procesado del lote se examinan para determinar el cumplimiento de los procedimientos aprobados por escrito antes de que un lote sea liberado para la siguiente etapa de procesamiento o para distribución.		
2. Alcance		
Este PON se aplica al departamento de producción y el departamento de control de la calidad. Puede también aplicarse a algunas operaciones del departamento de investigación.		
3. Responsabilidad		
3.1 Es responsabilidad del gerente de departamento examinar cada registro de procesado de lotes una vez que el lote se ha producido.		
3.2 Es responsabilidad de garantía de la calidad examinar cada registro de lote para comprobar que esté completo y sea exacto.		
3.3 Es responsabilidad de GC examinar y actualizar el presente PON, conforme sea necesario.		
4. Materiales y equipo:	Registros de procesado de lotes.	
5. Procedimiento		
5.1 Una vez que el registro de procesado de lotes ha sido reunido y examinado por el departamento, se presenta a GC para su examen y aprobación.		
5.2 Examen:		
5.2.1 Números exactos de los componentes del lote		
5.2.2 Formularios cumplimentados		
Todos los espacios en blanco se han llenado		
Se han marcado todas las opciones		
Están presentes todas las iniciales y firmas		
Todos los datos se anotaron con tinta		
5.2.3 Todas las fechas concuerdan		
5.2.4 Correcciones		
Táchese la anotación original con una sola línea, poniendo iniciales y fecha.		

5. Procedimiento (continuación)

5.2 Examen (continuación)

5.2.5 Cálculos correctos

5.2.6 Las páginas de resumen concuerdan con los registros de fabricación.

5.2.7 Los datos del autoclave concuerdan con los gráficos.

5.2.8 Las fechas de caducidad de las soluciones preparadas en el establecimiento son exactas: los componentes no estaban vencidos en el momento de la preparación.

5.2.9 Las soluciones se usaron antes de la fecha de caducidad.

5.2.10 Todos los datos satisfacen los criterios de aceptación.

5.2.11 Las desviaciones fueron anotadas, fechadas y marcadas con las iniciales del operario, y aprobadas mediante firma por el gerente de departamento.

5.2.12 Todas las páginas están en el registro de procesado de lotes.

5.3 Aprobación: los lotes tienen que ser aprobados antes de ser liberados para su distribución. Toda discrepancia y falla inexplicable de un lote, o de cualquiera de sus componentes, para satisfacer cualquiera de las especificaciones se investigará mediante un informe de incidente/desviación. Si es necesario, las investigaciones se ampliarán a otros lotes del mismo producto que podrían estar relacionados con el incumplimiento o la discrepancia en cuestión.

6. Documentos de referencia

PON N° _____: notificación de incidentes/desviaciones de la producción y medidas consiguientes.

Formulario maestro de registro de producción de ese producto

Hoja de resumen del registro del lote para ese producto.

GC: examen de los registros de procesado de lotes y del libro registro de aprobación						
Dpto.	Lote No.	Fecha recibido	Recibido por	Fecha examinado	Examinado por	Comentarios

(05)

Nombre del establecimiento <i>Fábrica de vacunas ABC</i>		pág. <u>1</u> de <u>3</u>
PON N° <u>ABC-1</u>		
Título <u>Determinación de Lf/ml para productos tetánicos por el método de titulación de Ramon.</u>		
Rev. N° <u>0</u>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <u>21 mayo 1993</u>	Sustituye a: <u>nuevo</u>	
1. Finalidad		
El presente PON describe el método de titulación de Ramon para determinar el Lf/ml de productos tetánicos.		
2. Alcance		
Este procedimiento se utiliza para determinar el Lf/ml de la toxina tetánica, el toxoide tetánico o la vacuna antitetánica, adsorbidos.		
3. Responsabilidad		
3.1 Los técnicos del departamento de producción son los responsables de efectuar las pruebas Lf durante la fabricación, y el supervisor de producción es el responsable de comprobar que se siga el presente PON.		
4. Materiales y equipo		
Nota: cuando se realice para las pruebas durante la fabricación en el cuarto limpio, el equipo, los reactivos y el material de vidrio habrán de prepararse y aprobarse para su uso en el cuarto limpio.		
4.1 Sustancias químicas y reactivos		
4.1.1 Solución salina (NaCl al 0,85%).		
4.1.2 Antitoxina de referencia, equina. Preparado comercial que cumpla con las normas de la OMS cuando se diluye a 100 Lf/ml con solución de NaCl al 0,85% (almacenada en alícuotas y a 4 °C, sin que se haya vencido la fecha de caducidad).		
4.1.3 Vacuna antitetánica ordinaria. Preparado comercial que cumpla con las especificaciones de la OMS, y un patrón de preparación interna.		
4.1.4 Citrato sódico (polvo).		
4.2 Equipo		
4.2.1 Baño de agua a 45 °C. Modelo BA		
4.2.2 Lámpara para la observación de la floculación		
4.2.3 Balanza, modelo B.		
4.2.4 Reloj o cronómetro		
4.2.5 Lente convexa		

4. Materiales y equipo (continuación)

4.3 Material de vidrio y suministros

4.3.1 Pipetas de 1, 2, 4 y 10 ml

4.3.2 Tubos de floculación (10 por cada muestra y testigo)

4.3.3 Gradillas para tubos de floculación

4.3.4 Frascos estériles con tapón de rosca de 50 y 100 ml

4.3.5 Frasco de boca ancha con desinfectante para las pipetas usadas

4.3.6 Espátula

5. Procedimiento

5.1 Introducción

Si un antígeno y un anticuerpo se mezclan en proporciones equivalentes, se forma un complejo que se precipita o flocula. La toxina y los toxoides tetánicos, así como la vacuna a base de toxoide tetánico absorbida con AlPO_4 (en la cual el gel se puede disolver y el toxoide se libera) flocula con determinadas proporciones de una antitoxina de referencia. Se trata de una valoración de fijación inmunitaria, no de una valoración biológica de potencia. La prueba también se puede usar para determinar la eficiencia de la absorción del toxoide en el AlPO_4 en la vacuna antitetánica mediante centrifugación de la vacuna unida a AlPO_4 y la medición del toxoide en el sobrenadante. El Lf del sobrenadante se compara con el Lf total de la vacuna disuelta. En una vacuna, 80% o más del toxoide debe estar absorbido.

5.2 Principio de la prueba

El principio de la prueba consiste en incubar cantidades fijas de toxina o toxoide con diversas cantidades de antitoxina de referencia en presencia de un electrólito, y registrar la dilución que flocula primero. Kf es el tiempo que tarda en producirse la primera floculación; en el caso de los productos tetánicos, suele ser de 20 a 40 minutos.

5.3 Precauciones de seguridad

5.3.1 Usar guantes protectores y mascarilla al trabajar con la toxina tetánica.

5.3.2 En el área de producción, usar la ropa requerida para el cuarto limpio.

5.4 Preparación de la muestra

5.4.1 No se requiere preparación de la toxina ni del toxoide en forma líquida. El toxoide absorbido debe liberarse disolviendo el AlPO_4 con citrato sódico para solubilizar el toxoide. No es posible determinar el Lf del toxoide unido a AlPO_4 porque no se puede disolver por completo.

5.4.2 En el caso de la vacuna absorbida, pénsese 0,5 g de citrato sódico y añádanse a un vial de vacuna que contenga 5,5 ml. Incúbese a 37 °C durante 24 a 48 horas hasta que el gel de fosfato de aluminio se disuelva (la solución es completamente transparente).

5.4.3 La vacuna antitetánica corriente a base de toxoide que se usa como testigo positivo de la prueba debe disolverse antes de usarse, según se describe en 5.4.2.

5. Procedimiento (continuación)

5.5 Procedimiento de la prueba

- 5.5.1 Ajuste el baño de agua a 45 °C.
- 5.5.2 Rotule los tubos de floculación del 1 a 10 para cada patrón y muestra que se va a someter a prueba: 1-1 a 1-10; 2-1 a 2-10, etc.
- 5.5.3 Con la pipeta vierta cantidades cada vez mayores del patrón de antitoxina de 100 Lf/ml en cada conjunto de 10 tubos, como sigue: 0,05; 0,10; 0,15; 0,16; 0,17; 0,18; 0,19; 0,20; 0,21, 0,22 ml.
- 5.5.4 Prepare una dilución de la toxina o toxoide de prueba de alrededor de 15-20 Lf/ml en solución salina, basándose en el cálculo de Lf/ml.
- 5.5.5 Prepare una dilución de la vacuna corriente a base de toxoide (disuelta como se indicó en el párrafo 5.4.3) en solución salina a 20 Lf/ml.
- 5.5.6 Agregue solución salina normal a cada tubo para llevar el volumen de cada tubo de floculación a 1 ml (es decir, 0,95 ml al tubo 1 de cada conjunto, 0,90 ml al tubo 2 de cada conjunto, etc.).
- 5.5.7 Agregue 1 ml de muestra diluida o vacuna corriente al conjunto respectivo de 10 tubos de floculación. Agregar, rápidamente a fin de que todos los tubos tengan la misma hora de inicio.
- 5.5.8 Mezcle completamente agitando con suavidad cada tubo.
- 5.5.9 Incúbense todos los tubos sobre gradillas en el baño de agua con 1/3 de la mezcla de reacción sumergida en el agua del baño.
- 5.5.10 Anote la hora y observe cuidadosamente cada vial cada tres minutos hasta que aparezca la floculación.
- 5.5.11 Anote el número de tubo de cada conjunto que mostró floculación el primero, y registre la hora y Kf de cada muestra.
- 5.5.12 Anote el segundo y tercer tubos que presenten floculación de cada conjunto de muestras.

6. Informes

- 6.1 Anote todos los datos en el formulario de registro de datos N° 321
- 6.2 Registre todas las desviaciones del procedimiento en el formulario de registro de datos.
- 6.3 Informe al supervisor de cualquier problema que se haya producido durante la prueba.
- 6.4 Firme el formulario de registro de datos debidamente cumplimentado y entrégueselo al supervisor para que lo verifique.

7. Documentos de referencia:

PON ____: Operación, mantenimiento y calibración del baño de agua BA

PON ____: Operación, mantenimiento y calibración de la balanza, modelo B

PON ____: Preparación de la solución estéril de cloruro de sodio al 0,85.

PON ____: Preparación y pruebas de la antitoxina de referencia.

Prueba de floculación Lf: productos tetánicos

Fecha: _____ Operario: _____

Muestra de prueba: Toxina en bruto [] Toxide detoxificado [] Concentrado a granel []
 Adyuvante final a granel [] Envase final []

N° de lote: _____ Prueba inicial []

Repetir prueba []: Motivo: _____ Primera valoración [] Primera prueba falló []
 inválida

Preparación: **Nota: para las pruebas durante la fabricación en el cuarto limpio, el equipo, los reactivos y el material de vidrio habrán de prepararse y aprobarse para uso en el cuarto limpio.**

A: lista de comprobación de material de vidrio y suministros			
Artículo	Cantidad requerida	PON de ref.	Iniciales
pipetas de 1 ml		PON para limpieza y esterilización de material de vidrio	
pipetas de 2 ml		"	
pipetas de 4 ml		"	
pipetas de 10 ml		"	
tubos de floculación		"	
gradillas para tubos de floculación		"	
frascos estériles de 50 ml con tapón de rosca		"	
frascos estériles de 100 ml con tapón de rosca		"	
desinfectante		PON para preparación	
espátulas		NC	
guantes		PON para precauciones de seguridad	
mascarillas		PON para precauciones de seguridad	

(06)

B. Lista de comprobación del equipo				
Artículo	No de equipo	PON de ref.	Fecha de calibración	Iniciales
Baño de agua		PON No		
Lámpara		NC		
Balanza, modelo B		PON No		
Reloj/cronómetro		NC		
Lente convexa		NC		

(07)

Prueba de Lf para productos tetánicos (continuación):

N° de lote _____ Fecha _____

Preparaciones verificadas por: _____

C. Lista de comprobación de reactivos				
Artículo	No de lote/ fecha de caducidad	PON de ref.	Aprobación de CC fecha	Iniciales
NaCl al 0,85%		PON No		
antitoxina de ref.		PON No		
vacuna antitetánica corriente		PON No		
citrate sódico		PON No		

(08)

Procedimiento

A: Preparación de la muestra:

Se requiere únicamente para la vacuna antitetánica corriente usada como patrón y para las muestras de prueba absorbidas con AIPO4.

1. Compruebe que el agua del baño de agua esté a 37 °C _____
 iniciales _____ verificado _____
2. Pese 0,5 g de citrate sódico para la vacuna tetánica patrón y para cada 5,5 ml de la muestra de prueba absorbida con AIPO4.
 Pesado por _____
 Pesos verificados por _____
3. Incúbese a 37 °C durante 24 a 48 horas

	H/min	Iniciales	Verificado por	
	Tara en g (p1)	Tara más citrate en g (p2)	Peso del citrate = p2-p1 (g)	Agregar 0,5 g al vial de vacuna
Vacuna antitetánica patrón				
test lot _____				

(09)

Comienzo _____
 Final _____
 Tiempo transcurrido _____

El tiempo transcurrido tiene que ser entre 24 y 48 horas _____

Prueba de Lf para productos tetánicos (continuación):

N° de lote _____ Fecha _____

4. Fije la temperatura del baño de agua a 45 °C

Iniciales _____ Verificado _____

5. Rotule los tubos: patrón: 1-1 a 1-10

muestra de prueba 2-1 a 2-10

6. Prepare la dilución de la vacuna antitetánica patrón y la muestra de prueba

a) vacuna antitetánica patrón a 20 Lf/ml

Lf/ml de vacuna _____ (A)

Volumen de vacuna 1 ml

Volumen de solución salina en ml (B)

Volumen de solución salina que se agrega/1 ml de vacuna: $B = (A - 1) = \frac{\quad}{20}$ ml

Factor de dilución para la vacuna = _____

b) muestra de prueba para 15-20 Lf/ml (17,5 av)

Lf/ml calculado _____ (C)

Volumen de muestra 1 ml

Volumen de solución salina en ml (D)

Volumen de solución salina que se agrega/1 ml de vacuna: $D = (C - 1) = \frac{\quad}{17,5}$ ml

Factor de dilución para la muestra de prueba = _____

Cálculos

Iniciales _____ Verificado _____

7. Agregue primero la antitoxina de referencia y después la solución salina a los tubos, como se indicó en el cuadro

Iniciales _____

Agregue 1 ml de la vacuna patrón al primer conjunto de 10 tubos y la muestra de prueba al segundo conjunto de 10 tubos. Mezcle cada tubo agitándolo suavemente

Iniciales _____

Prueba de Lf para productos tetánicos (continuación):

N° de lote _____ Fecha _____

8. Ponga las gradillas de tubos en el baño de agua con 1/3 del volumen de reacción sumergido

Componente	Tubo No	Volumen en ml									
		1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Antitoxina de ref. a 100 Lf/ml		.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Sol. salina, 0,85 %		.95	.90	.85	.84	.83	.82	.81	.80	.79	.78
Vacuna patrón a 20 Lf/ml		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(10)

Componente	Tubo No	Volumen en ml									
		2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Antitoxina de ref. a 100 Lf/ml		.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Sol. salina, 0,85 %		.95	.90	.85	.84	.83	.82	.81	.80	.79	.78
Vacuna patrón a 20 Lf/ml		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(11)

en el agua

Hora de inicio de incubación _____ Iniciales _____ Verificado por _____

9. Observe cada tubo cada tres minutos hasta que aparezca la floculación.

Anote en los cuadros la hora en que los primeros tres tubos muestren floculación.
 Calcule el Kf para los primeros tres tubos

Kf = (tiempo de floculación) - (hora de inicio de la incubación)

Iniciales _____ Verificado por _____

VACUNA PATRÓN TUBO NO	Volumen en ml									
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Antitoxina/tubo (Lf/ml)	.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Floculación No 1, No 2, No 3										
Hora en que apareció la floculación										
Kf en minutos										

(12)

VACUNA PATRÓN TUBO NO	Volumen en ml									
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Antitoxina/tubo (Lf/ml)	.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Floculación No 1, No 2, No 3										
Hora en que apareció la floculación										
Kf en minutos										

(13)

Prueba de Lf para productos tetánicos (continuación):

N° de lote _____ Fecha _____

10. Cálculos

a) Vacuna antitetánica patrón:

Lf/ml del primer tubo que presenta floculación _____

Lf/ml x factor de dilución = Lf/ml de vacuna patrón = _____

Criterio de aceptación: 20 ± 3 Lf/ml:

Valoración válida _____ Valoración no válida _____

b) Muestra de prueba:

Lf/ml del primer tubo que presenta floculación _____

Lf/ml x factor de dilución = Lf/ml de la muestra de prueba = _____

Criterio de aceptación: $xx \pm z$ Lf/ml: (dependerá de la muestra de prueba)

Aprobado _____ No aprobado _____

11. Repetir la prueba:

Si la vacuna patrón no cumple con los criterios de aceptación, la prueba no es válida y hay que repetir la prueba en su totalidad.

Si la valoración es válida y la muestra de prueba no cumple con los criterios de aceptación, la prueba en su totalidad puede [] o no puede [] repetirse

12. Desviaciones del procedimiento: No [] Sí []

En caso afirmativo, enumerar las desviaciones

Operario (técnico) _____ Fecha _____

Verificación (supervisor) _____ Fecha _____

Preséntese a CC o GC para examen y aprobación de los datos y las desviaciones, si las hubiere.

Examen de GC/CC:

APROBADO _____

(firma y fecha)

NO APROBADO _____

(firma y fecha)

Nombre del establecimiento <i>Fábrica de vacunas ABC</i>		pág. 1 de 2
PON N° <i>ABC-4</i>		
Título <i>Informe de incidentes/desviaciones de producción y medidas consiguientes</i>		
Rev. N° <i>2</i>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <i>Junio 12 1993</i>	Sustituye a: <i>Rev. 1, del 2 de enero de 1992</i>	
1. Finalidad		
La finalidad del presente PON es describir el método para informar de los incidentes y las desviaciones de producción en relación con los procedimientos establecidos por escrito, o las desviaciones de las especificaciones establecidas y las medidas consiguientes adoptadas.		
2. Alcance		
El presente PON se aplica al Departamento de Producción.		
3. Responsabilidad		
3.1 Todo el personal, los supervisores y el gerente de producción tienen la responsabilidad de seguir este procedimiento. El supervisor de cada sección de producción (operaciones del establecimiento, fermentación, purificación) es responsable de cualquier desviación, de las decisiones adoptadas después de un incidente de producción y de velar por que el departamento de GC sea notificado oportunamente.		
3.2 Es responsabilidad de GC examinar y actualizar este PON según sea necesario.		
4. Materiales y equipo: Ninguno		
5. Procedimiento		
5.1: Definiciones:		
5.1.1 Incidente: Breve desviación de las especificaciones que no afecta directamente a la calidad, pureza o inocuidad del producto. Ejemplos: Temperatura del proceso que se aparta brevemente de las especificaciones; falla del equipo que no afecta al producto (por ej., falla del contador de partículas)		
5.1.2 Desviación: Un parámetro del proceso se aparta de las especificaciones; la calidad, pureza o inocuidad del producto están en duda. Ejemplos: Rendimiento, aspecto, temperatura, pH, tasa de flujo, tiempo de incubación, volumen de llenado se apartan de las especificaciones; contaminación del inóculo; fallas del equipo de importancia crítica (por ej., autoclave); problema de reconciliación del volumen o producto.		
5.1.3 Desviación crítica. El proceso se efectuó incorrectamente. Se afectaron la calidad, pureza o inocuidad del producto. Ejemplos: se usó un reactivo o una concentración incorrecto; el producto se etiquetó mal.		

5. Procedimiento (continuación)

5.2: Procedimiento:

5.2.1 Documente todos los incidentes y desviaciones en el formulario para el registro de datos No. ____.

NOTA: Todos los incidentes y desviaciones se registrarán, agregando las iniciales, en el momento que ocurra el hecho en los registros de procesado de lotes para indicar que se produjo un incidente o desviación. Se describirá en la nota el hecho y cualquier medida correctiva adoptada. La nota será reconocida con las iniciales y la fecha anotadas por el supervisor correspondiente.

5.2.2 Las medidas correctivas serán recomendadas por el superior o supervisor correspondiente. Esta persona dará su aprobación firmando los registros del proceso.

5.2.3 Notificación: Se notificará a las siguientes personas:

Incidente:

Supervisor: inmediatamente
Gerente del departamento: examen
Gerente de GC: examen
Vicepresidente de operaciones: no corresponde

Desviación:

Supervisor: inmediatamente
Gerente del departamento: inmediatamente
Gerente de GC: inmediatamente
Vicepresidente de operaciones: examen

Desviación crítica:

Supervisor: inmediatamente
Gerente del departamento: inmediatamente
Gerente de GC: inmediatamente
Vicepresidente de operaciones: inmediatamente

5.2.4 Registros:

El formulario N° ____ se usará por el departamento de producción para documentar el incidente/desviación y la medida adoptada.

El formulario N° ____ será usado por GC para llevar un registro de incidentes/desviaciones y asignar un número consecutivo a cada hecho.

GC hará un seguimiento de las medidas recomendadas y preparará un informe final cuando éstas se hayan puesto en práctica.

GC archivará el informe original en sus archivos y enviará una copia al departamento de producción.

6. Documentos de referencia

Formulario para registro de datos N° ____: Informe de incidente/desviación.

Formulario para registro de datos N° ____: Documento de GC: Informe de incidente/desviación

Informe de incidente/desviación

Informe N° _____

Departamento _____

Fecha _____

Informado por: _____

Incidente [] Desviación [] Desviación crítica []

Fecha en que ocurrió: _____

Número de componente/producto intermedio/producto/lote afectado: _____

- 1) Descripción del incidente/desviación (inclúyase proceso, N° de lote, etapa de la producción, resultado)

- 2) Número de veces que este hecho ha ocurrido anteriormente con el mismo producto en el año precedente (fechas, lotes afectados):

- 3) Medidas adoptadas (a quién se notificó, cuándo, quién aprobó la medida, qué se hizo, medidas adoptadas en las ocasiones anteriores):

- 4) Justificación de la medida adoptada (problemas anteriores, bibliografía, consejo de superiores, identidad de superiores):

- 5) Importancia del hecho para el proceso o producto (efecto sobre rendimiento, recuperación, estabilidad):

- 6) Medidas definitivas para evitar la repetición del hecho (por ej., revisar PON u hojas de datos/formularios de registro, volver a capacitar al personal, reparar o revalidar el equipo):

Informe de incidente/desviación

Informe preparado por: _____ Fecha: _____

Medida correctiva aprobada por : _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Examinador de GC: _____ Fecha: _____

Comentarios y recomendaciones de GC:

Seguimiento de GC (¿se llevaron a cabo las recomendaciones?)

Examen de vicepresidente de operaciones: _____ Fecha: _____

Fecha de finalización del informe: _____ GC: _____

GC: registro de informes de incidente/desviación						
Informe No	Fecha	Depto.	Clasificación	Producto	Lote No	Descripción

(14)

Nombre del establecimiento	<i>Fábrica de vacunas ABC</i>	pág. 1 de 2
PON N° <i>ABC-5</i>		
Título <i>Responsabilidades de los departamentos de operaciones de calidad (OC)</i>		
Rev. N° <i>0</i>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <i>abril 12 1995</i>	Sustituye a: <i>nuevo</i>	
1. Finalidad		
El presente PON describe las responsabilidades básicas de las operaciones de calidad en la fábrica de vacunas ABC		
2. Alcance		
El presente PON se aplica a todo el personal de control de la calidad y garantía de la calidad de la empresa.		
3. Responsabilidad		
El director de OC, el gerente de CC y el gerente de GC son responsables de seguir este PON y de modificarlo según sea necesario.		
4. Materiales y equipo		
Ninguno.		
5. Procedimiento		
5.1: Responsabilidades de CC		
5.1.1 El departamento de CC tiene la responsabilidad y la autoridad para aprobar y rechazar todos los componentes (materias primas, envases del medicamento, cierres, materiales que intervienen en la fabricación, materiales de envasado, rotulación y productos medicamentosos).		
5.1.2 El departamento de CC tiene la responsabilidad y la autoridad de proporcionar medios adecuados para las pruebas de laboratorio necesarias, a fin de aceptar o rechazar los componentes y el sistema de envase-cierre, así como el sistema de administración, si va acoplado, que se usarán en la fabricación, procesamiento, envasado y sostén del medicamento parenteral de que se trate. El departamento de CC tiene la autoridad para rechazar dicho sistema si éste no cumple con las disposiciones recién señaladas o si, en opinión del departamento de CC, no es capaz de mantener el producto invulnerable a la contaminación en las condiciones de transporte, almacenamiento y uso para las que está destinado o se prevén.		
5.1.3 Las responsabilidades y procedimientos aplicables al departamento de CC se encuentran por escrito y deberán seguirse dichos procedimientos.		

5. Procedimiento

5.2: Responsabilidades de GC

- 5.2.1 El departamento de GC tiene la responsabilidad y la autoridad para aceptar o rechazar el diseño, las características de ingeniería y los aspectos materiales de la fábrica, el equipo, el proceso de fabricación y los procedimientos de control que se usarán en la fabricación, procesado, envase y sostén de cada medicamento parenteral. El departamento de GC tiene la autoridad para rechazar cualquier proceso o procedimiento del equipo de dicha fábrica si éste no cumple con las disposiciones recién enumeradas o si, en opinión del departamento de GC, no es idóneo o adecuado para garantizar que el medicamento tenga las características que se pretende o se afirma que posee.
- 5.2.2 El departamento de GC tiene la responsabilidad de aprobar o rechazar todos los procedimientos o normas que tengan repercusiones sobre la identidad, concentración, calidad, pureza y estabilidad del medicamento.
- 5.2.3 El departamento de GC tiene la responsabilidad y la autoridad para aprobar o rechazar cualquier modificación de disposiciones anteriormente aprobadas con respecto a la fábrica, el equipo, los procesos, los procedimientos y los sistemas de envase-cierre y de administración antes de su utilización en la fabricación, procesamiento, envasado y sostén de un medicamento parenteral.
- 5.2.4 El departamento de GC tiene la autoridad para examinar los registros de producción a fin de comprobar que no se han producido errores y que, si se han producido, se investigaron a fondo.
- 5.2.5 El departamento de GC tiene la responsabilidad y la autoridad para hacerse cargo del programa de "certificación/calibración" del equipo importante.
- 5.2.6 El departamento de GC tiene la responsabilidad y la autoridad para examinar los registros de las pruebas de CC.
- 5.2.7 Las responsabilidades y los procedimientos pertinentes al departamento de GC se han asentado por escrito, y habrán de seguirse dichos procedimientos.

6. Documentos de referencia

(Las normas de PAF nacionales o internacionales que sean pertinentes.)

Nombre del establecimiento <i>Fábrica de vacunas ABC</i>		pág. 1 de 3
PON N° <i>ABC-6</i>		
Título <i>Auditorías generales de calidad</i>		
Rev. N° <i>2</i>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <i>mayo 12 1994</i>	Sustituye a: <i>Rev 1 de: abril 12, 1992</i>	
1. Finalidad		
<p>El objetivo del presente PON es describir el método para someter a auditoría a los departamentos con el fin de velar por el cumplimiento de los reglamentos y directrices, así como de las normas y políticas internas. La finalidad de una auditoría interna es supervisar que los departamentos de producción y control de la calidad cumplen con las PAF y los requisitos reglamentarios y de calidad del producto, y reconocer y resolver cualquier deficiencia al respecto. La auditoría de fabricación por contrata es la evaluación de las instalaciones y los sistemas operados por otra empresa que efectúa por contrata parte del proceso de fabricación (por ej., productos a granel o llenado final). La auditoría de un vendedor es la evaluación de un proveedor de materias primas y otros productos y componentes que se adquieren para usarlos en la producción.</p>		
2. Alcance		
<p>El presente PON se aplica a todas las auditorías realizadas por el departamento de garantía de la calidad. Incluye las auditorías de todos los departamentos internos relacionados con las instalaciones de producción de la fábrica de vacunas ABC, los fabricantes por contrata y los vendedores. No incluye el examen de registros, que se describe en el PON N°._____.</p>		
3. Responsabilidad		
<p>3.1 Compete al departamento de garantía de la calidad inspeccionar los departamentos por lo menos una vez al año para comprobar que cumplen con los reglamentos y directrices nacionales o internacionales, así como las normas y políticas internas. GC tiene además la responsabilidad de efectuar auditorías de los fabricantes por contrata y los vendedores, según sea necesario. También es responsabilidad de este departamento documentar cada auditoría practicada.</p>		
<p>3.2 Es responsabilidad de cada departamento brindar acceso a sus instalaciones a solicitud de GC. Cada departamento también es responsable de responder por escrito en el plazo de 30 días, a las recomendaciones de GC con respecto a las medidas que conviene adoptar.</p>		
<p>3.3 Es responsabilidad del gerente de GC examinar y modificar el presente PON, según sea necesario.</p>		
4. Materiales y equipo		
<p>El que sea necesario para cada tipo de auditoría.</p>		

5. Procedimiento

5.1 Fundamento lógico:

La finalidad de una auditoría es evaluar los sistemas, procesos y funciones de un departamento considerado como un equipo. No debe considerarse como una evaluación o crítica de las personas. El personal del departamento junto con los auditores determinarán las medidas que conviene tomar para mejorar el cumplimiento de los reglamentos y directrices pertinentes.

5.2 Preparación para la auditoría:

5.2.1 Examínese la última auditoría interna y los informes de inspección de la autoridad nacional de control. Tómese nota de las citas y los comentarios para que éstos puedan evaluarse durante la auditoría.

5.2.2 Establézcase contacto con el departamento de GC para ponerse de acuerdo sobre el programa de trabajo y las fechas de las reuniones.

5.3 Auditoría:

5.3.1 La auditoría se realizará durante las horas de trabajo normales. Si la producción se efectúa durante varios turnos, se hará especial hincapié en efectuar las auditorías durante los turnos en que es reducido el nivel de personal supervisor.

5.3.2 Durante la auditoría, es importante trabajar en cooperación con el personal del departamento. También es importante obtener cuanta información sea posible respecto de los procedimientos corrientes, mediante lo siguiente:

- a. Formulando preguntas de respuesta libre
- b. Escuchando y tratando de entender
- c. Repitiendo las respuestas
- d. Dando tiempo a que se den las respuestas
- e. Mostrando flexibilidad y una actitud constructiva
- f. Eligiendo el vocabulario adecuado

5.3.3 La auditoría se llevará a cabo valiéndose de la lista de comprobación de auditoría aprobada

5.4 Después de la auditoría:

5.4.1 Los auditores de GC redactarán un informe oficial de sus hallazgos acerca del departamento. Estos comentarios se clasificarán del siguiente modo:

- a. **Críticos:** Problemas que afectan directamente al producto, por ejemplo:
 1. Productos estériles abiertos en un área no aséptica
 2. Imposibilidad de identificar el camino que siguieron los componentes a lo largo del proceso ("rastreadabilidad")
- b. **Mayores:** Problemas que pueden afectar al producto, por ejemplo:
 1. Equipo no calibrado
 2. Operarios no capacitados
- c. **Menores:** Cuestiones que no afectan directamente al producto, por ejemplo:
 1. Tachaduras y correcciones que no llevan iniciales o fecha

5. Procedimiento (continuación)

5.4.2 Los auditores celebrarán una reunión con el personal del departamento para analizar los resultados y ponerse de acuerdo sobre las mejoras que cabe hacer.

5.4.3 El departamento responderá a los resultados de la auditoría mencionando las mejoras que se harán y la fecha prevista en que habrán finalizado.

5.4.4 Los auditores harán el seguimiento de estas cuestiones para comprobar que se han resuelto y que el cumplimiento ha mejorado. Se preparará un informe de seguimiento.

5.4.5 El departamento de GC llevará un registro de todas las auditorías.

5.5 Frecuencia de las auditorías

GC programará una auditoría con aviso previo de cada departamento por lo menos una vez al año. Se considera ideal un programa de auditorías alternadas cada seis meses. Se podrán hacer auditorías sin anuncio previo en cualquier momento. Cuando las autoridades normativas externas inspeccionen el establecimiento, GC también escribirá su propio informe y se reunirá con los departamentos como se menciona en la sección 5.4.

6. Documentos de referencia:

6.1 PON N° ____: Examen de registro de lotes

6.2 PON N° ____: Autoinspección de garantía de la calidad

6.3 Formulario para el registro de datos N° ____: Registro de las auditorías de garantía de la calidad.

6.4 Normas y reglamentos sobre PAF pertinentes a las auditorías internas y externas.

Registro de las auditorías de garantía de la calidad				
No de auditoría	Departamento Contratista Vendedor	Fecha de auditoría	Fecha de reunione	Fecha de respuesta

(15)

Nombre del establecimiento <u>Fábrica de vacunas ABC</u>		pág. 1 de 4
PON N° <u>ABC-1</u>		
Título <u>Método para el muestreo de materias primas y componentes de producción</u>		
Rev. N° <u>0</u>		
Redactado por _____	Editado por _____	
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Redactado por _____	Editado por _____	
Vigente desde <u>mayo 12, 1994</u>	Sustituye a: <u>Nuevo</u>	
1. Finalidad		
La finalidad del presente PON es describir el método de muestreo y prueba de materias primas y otros componentes de producción.		
2. Alcance		
El presente PON rige para los departamento de recepción/almacenamiento y de control de la calidad.		
3. Responsabilidad		
3.1 Es responsabilidad del departamento de recepción/almacenamiento y del departamento de control de la calidad seguir este procedimiento.		
3.2 El gerente de control de la calidad es responsable de velar por que este procedimiento se cumpla.		
3.3 Es responsabilidad de CC examinar y actualizar el presente PON, según sea necesario.		
4. Materiales y equipo		
(Es necesario dar datos concretos del equipo y suministros de muestreo, así como de las campanas/casetas/áreas de muestreo en la zona de almacenamiento)		
5. Procedimiento		
5.1 Requisitos generales:		
5.1.1 Se debe procurar evitar la contaminación al manejar y almacenar los materiales.		
5.1.2 Los materiales que vengán en bolsa o caja se guardarán separados del suelo (en repisas o bandejas), manteniendo la separación suficiente para permitir la limpieza e inspección.		

5. Procedimiento (continuación)

5.1.3 Cada recipiente o grupo de recipientes para las materias primas o los envases o cierres del medicamento se identificarán con un número de código distintivo para cada lote y en cada remesa recibida. Dicho código se utiliza para anotar la disposición de cada lote. Cada lote se identificará mediante una etiqueta de color, según su estado, como sigue:

Etiqueta amarilla	Recepción/cuarentena
Etiqueta verde	Liberado
Etiqueta roja	Rechazado

5.2 Recepción y almacenamiento de materiales que requieren pruebas o inspección por CC:

5.2.1 Al recibo y antes de otorgar la aceptación, cada remesa se examina visualmente respecto a su integridad y rotulación adecuada. Esta inspección es efectuada por el encargado del almacén en el área de recepción, quien aplicará las etiquetas adhesivas amarillas que contengan los siguientes detalles:

- Fecha
- N° de código de la empresa
- N° de recepción
- N° de paquete (del total)
- N° de lote del proveedor

5.2.2 Los materiales se almacenan en cuarentena hasta que sean sometidos a prueba o examinados, y liberados o rechazados por CC. Con respecto a cada material, CC examina los documentos de "entrada", las etiquetas amarillas y una copia del certificado de análisis, si se cuenta con él.

5.3 Muestreo:

5.3.1 Muestras representativas de cada remesa de cada lote se obtienen para prueba o examen por el operario de CC. La cantidad de la muestra deberá ser al menos tres veces mayor que la necesaria para efectuar todas las pruebas, excepto la de esterilidad y pirógenos (prueba única).

Para materiales sólidos:	Menos de 250 g	5-15% de peso
250-5000 g	2,5-10% de peso	
>5000 g	125-260 g	

Para materiales líquidos: las muestras se toman en tubos de ensayo limpios.

Las muestras se obtienen según un plan de muestreo (véase el apéndice).

5.3.2 El muestreo se efectúa de tal manera que se evite la contaminación. Cuando sea necesario, se utilizará equipo estéril y técnicas de muestreo asépticas.

5.3.3 Si resulta necesario obtener muestras de una materia prima tomadas de la parte superior, media e inferior del recipiente, dichas muestras no se mezclan para las pruebas.

5.3.4 Los recipientes de donde se han tomado pruebas se identifican mediante una etiqueta específica que diga "Muestreado" y donde se anotará la fecha y el nombre del operario.

5.4 Pruebas y aprobación o rechazo:

5.4.1 Al menos una de las pruebas se hace para comprobar la identidad de cada materia prima. Las pruebas de identidad se efectuarán de conformidad con las monografías que aparecen en la farmacopea de los Estados Unidos, la farmacopea europea, publicaciones de la OMS u otros métodos de prueba aceptados.

5.4.2 Cuando no exista una monografía oficial, se preparará un PON interno.

5. Procedimiento (continuación)

5.4.3 Cada materia prima se somete a pruebas para ver si cumple con las especificaciones adecuadas en cuanto a pureza, concentración y calidad. Si las pruebas son efectuadas por el fabricante o proveedor de la materia prima, se requiere un certificado de análisis. En el caso de las materias primas que están destinadas a formar parte de un producto acabado, las pruebas de pureza, concentración y calidad son efectuadas por CC, en conformidad con los métodos descritos en las monografías existentes (FEU, FE, OMS o FM).

En el caso de proveedores que han sido sometidos a auditoría y aprobados por GC, solo se requiere que CC efectúe la prueba de identidad.

5.4.4 Cuando finalizan las pruebas efectuadas por el laboratorio de CC, la documentación se firma y se transfiere al almacén para su liberación o aprobación (o rechazo). Los operarios de CC se encargarán de aplicar las etiquetas adhesivas verdes (o rojas).

5.4.5 En el laboratorio de CC habrá un archivo separado para cada materia prima, envase o mecanismo de cierre de un medicamento, en el que se reunirán los resultados de las pruebas y las copias de la documentación.

5.5 Repetición de las pruebas:

Según los requisitos del periodo de conservación de las materias primas (determinados por el departamento de CC), éstas se someten periódicamente a pruebas repetidas. La lista de materias primas que deben someterse a pruebas repetidas, así como el cronograma y los tipos de pruebas, se agregará a la lista general de materias primas usada para la fabricación de cada medicamento. Para cada paquete que se vuelve a someter a prueba, se prepara una hoja de registro de pruebas repetidas de materias primas y el operario de CC anota la fecha y firma la etiqueta adhesiva donde se indica que la prueba se ha repetido.

5.6 Muestras de retención:

Una muestra bien identificada de cada materia prima sometida a prueba y aprobada se conservará como muestra de retención en un punto de almacenamiento debidamente especificado y rotulado (esto no se aplica en el caso de materias volátiles o que se evaporan).

6. Documentos de referencia:

Anexo 1: Plan de muestreo de materias primas

Formulario para el registro de datos N° ____: Libro registro de entradas de recepción

Formulario para el registro de datos N° ____: Informe de inspección y muestreo de materias primas

Formulario para el registro de datos N° ____: Registro de materias primas sometidas a pruebas de repetición

Anexo 1: PLAN DE MUESTREO DE MATERIAS PRIMAS (Ref. : Mil-Std-105D)

Se recomienda el siguiente plan para el muestreo.
 Número de recipientes o unidades que deben muestrearse por cada lote en cada remesa.

A. Materias primas activas	
No de envases en la remesa	No que se muestreará
2-15	2
16-25	3
26-90	4
91-150	8
151 and over	13

16

B. Materias primas inactivas y componentes primarios del envase	
No de envases o unidades	No que se muestreará
2-8	2
9-15	3
16-25	5
26-50	8
51-90	13
91-150	20
151-280	32
281-500	50
501-1200	80
1201-3200	125
3201-10000	200
10001-35000	315
35001-150000	500
150001-500000	800
500001 and over	1250

17

C. Otros componentes de envasado	
No de paquetes de la remesa	No que se muestreará
2-15	2
16-50	3
51-150	5
151-500	8
501-3200	13
3201-35000	20
35001-500000	32
500001 and over	50

18

9.2 Requisitos de contenido de los PON para varios tipos de procedimientos

- I) Entrada y salida: áreas de producción limpias y estériles
- II) Procedimientos de inspección internos
- III) Control de materias primas biológicas
- IV) Monitoreo ambiental de cuartos limpios: método de muestreo
- V) Control y expedición de etiquetas
- VI) Procedimiento de limpieza
- VII) Hojas de especificaciones para materias primas

I) PON: ENTRADAS Y SALIDAS

Ejemplo: Las entradas y salidas de personas, suministros, materias primas, productos intermedios que se almacenen fuera de los cuartos limpios, y salidas de muestras de CC para pruebas durante la fabricación, así como la eliminación de residuos, deberán seguir procedimientos definidos y documentarse cuando sea necesario. Se prepararán PON para cada punto de entrada/salida (por ej., personal que entra o pasa por un cuarto/esclusa de aire, entrada de equipo por una esclusa de aire). Las entradas a las esclusas de aire se limpian durante el programa de limpieza corriente y son controladas por el programa de monitoreo ambiental; por consiguiente, el procedimiento de entrada no incluye estas operaciones. Cuando los suministros pasan por un punto determinado ello debe incluir la descontaminación antes y después del traslado de los mismos.

PON ____: Entradas y salidas de personal: áreas de producción limpias y estériles

1. Finalidad

Ofrecer instrucciones detalladas para el uso de batas y la entrada en los cuartos limpios.

2. Alcance

Describir la ubicación de cada área de cuartos limpios donde se aplica el procedimiento. Indicar que las instrucciones tendrán que ser cumplidas por todas las personas que entren en las áreas de producción, cada vez que entren y salgan.

3. Responsabilidad

Estas instrucciones serán seguidas por el personal de producción autorizado, el personal de limpieza contratado, el personal de limpieza del edificio y toda persona autorizada específicamente por el gerente de producción para ingresar en el área de producción.

El gerente de producción se encarga de velar por que se cumpla este procedimiento.

4. Materiales y equipo

Describanse las instalaciones en los cuartos de entrada (casilleros, duchas, estantería para los zapatos, bancas divisorias, etc.). Enumérense las vestimentas, desinfectantes y otros materiales usados en la esclusa de aire de entrada.

- jabón desinfectante
- libro registro de entradas en el cuarto limpio
- maskarillas estériles
- bata estéril
- guantes estériles
- gorros estériles
- fundas para calzado estériles
- zapatos especiales para el cuarto limpio
- alcohol en aerosol
- bolsa o cesto para depositar las vestimentas usadas

I) PON: ENTRADAS Y SALIDAS (continuación)

5. Procedimiento

a) Preparación

- describir la preparación del jabón desinfectante, con aspectos como dilución, rotación, etc.
- describir el procedimiento para cambiarse de las ropas de calle a las ropas de laboratorio que se requieren para entrar en las áreas no críticas.

b) Procedimientos de entrada. Dar instrucciones claras para los siguiente:

- instrucciones para firmar el libro registro de entradas
- describir las prendas de vestir y los ornamentos que hay que quitarse, y dónde guardarlos
- describir si es necesario ducharse o lavarse
- describir el orden en que deben ponerse las prendas de ropa para el cuarto limpio
- describir el uso del alcohol en aerosol durante el proceso de colocarse la bata
- describir el paso final de calzarse las fundas para calzado y pararse sobre la banca
- describir las precauciones para evitar la contaminación de los guantes al ingresar en el cuarto limpio.

c) Procedimientos de salida.

- describir la manera de quitarse y dónde poner cada prenda de ropa
- consultar el PON para el monitoreo de personal (hisopos) a la salida
- firmar la salida en el libro registro
- describir cómo ducharse o lavarse, si es necesario.

6. Informes

Se preparará una hoja de registro de entradas y salidas para el libro registro, donde se anotarán el personal, las fechas y las horas. Determinar la información que es preciso incluir en el registro de entradas/salidas.

7. Documentos de referencia

Referencias a otros documentos de PON que se necesitan para efectuar parte de la operación de limpieza. Por ejemplo:

- PON para limpieza de prendas de vestir.
- PON para pruebas del desinfectante.
- PON para el monitoreo del personal.

II) PON: INSPECCIÓN INTERNA

Ejemplo: requisitos generales de un PON escrito para la realización de una auditoría/ autoinspección de GC.

PON: ____: Procedimientos de inspección interna

1. Finalidad:

Escribir el método de autoinspección para velar por la observancia de las normas de PAF emitidas por la OMS

2. Alcance

la inspección de todos los departamentos internos vinculados con la fabricación de vacunas.

3. Responsabilidad

- Indicar que el departamento de GC tiene a su cargo la realización de auditorías del establecimiento por lo menos una vez al año, documentar plenamente la inspección y preparar un informe escrito con las recomendaciones y medidas necesarias para el mejoramiento de cada departamento.
- Indíquese asimismo que es responsabilidad de cada departamento brindar acceso al investigador de GC y responder a cualquier medida enunciada en el informe de inspección de GC en un plazo determinado con anterioridad, a partir del recibo del informe escrito.
- Indicar que, posteriormente, GC volverá a practicar una inspección para determinar si las medidas de corrección son satisfactorias e informar sobre estos comentarios.
- Indicar que el gerente de GC es quien se encarga de mantener actualizado el PON.

4. Materiales y equipo

 Los que sean necesarios

5. Procedimientos:

 Indicar claramente los siguientes pasos:

- a) **Principio:** Evaluar los sistemas, procesos y funciones de un departamento para determinar si se necesitan medidas enderezadas a mejorar la observancia de las normas.
- b) **Aspectos preliminares:**
 - Preparar o ver que se prepare la lista de comprobación de GC.
 - Examinar inspecciones (internas o externas), practicadas con anterioridad, los informes sobre las medidas exigidas, las medidas adoptadas u cualquier comentario que pudiese señalar determinados aspectos para la inspección.
 - Elaborar un calendario en que se indique la fecha y la hora de la auditoría anual de cada departamento.
 - Las auditorías sin aviso previo se podrán practicar en cualquier momento.

II) PON: INSPECCIÓN INTERNA (*continuación*)

- c) **Auditoría:** Valiéndose de la lista de comprobación preparada, en cada departamento observar o hacer lo siguiente:
- Los locales (verificar si están en buen estado, su limpieza, los datos de monitoreo ambiental, etc.).
 - Que en cada área se use la vestimenta apropiada.
 - El comportamiento adecuado del personal en determinadas áreas.
 - Inspeccionar el equipo (condiciones de funcionamiento, limpieza, libros registros, calibración, mantenimiento preventivo).
 - Revisar registros y documentos para cerciorarse de que estén completos, sean exactos y se hayan anotado fechas y firmas.
 - Comprobar que los letreros y etiquetas sean claros y exactos.
 - Verificar que sea posible identificar el camino seguido por los componentes a lo largo del proceso.
 - Revisar los archivos de capacitación.
 - Comprobar el control adecuado de los productos abiertos.
 - Ver que el área de almacenamiento esté debidamente separada.
 - La inspección de las áreas de producción deberá practicarse desde fuera del área, siempre que sea posible.
- d) **Informe:** Elabórese un informe de los aspectos que no cumplen con las normas, y proponga las medidas correctivas necesarias. Preste atención especialmente a problemas críticos tales como las infracciones en los procedimientos de asepsia o los errores u omisiones en los documentos que afectan a la posibilidad de seguir el camino de los productos a lo largo del proceso.

6. Informes

- La lista de comprobación se usará para documentar los hallazgos iniciales y para determinar las áreas que necesitan mejoramiento.
- Esto deberá ampliarse en un informe escrito pormenorizado.
- Deberá fijarse un plazo límite para la presentación del informe.
- Deberá fijarse un plazo para que cada departamento aplique las medidas solicitadas.
- Deberá programarse una visita de inspección de seguimiento, especialmente en caso de problemas serios.

7. Documentos de referencia

- Referencias a otros documentos de PON
- Las PAF de la OMS

III) PON: MATERIAS PRIMAS BIOLÓGICAS

Ejemplo: Por cada célula, bacteria y virus usado para fabricar la vacuna debe haber pruebas, verificaciones y documentación de las cepas originales, las estirpes celulares y los materiales de inoculación para garantizar su calidad y poder usarlos en la producción.

PON ____ : Control de materias primas biológicas

1. Finalidad

Describir la información requerida para identificar y caracterizar estirpes y materiales de inoculación para la producción de vacunas.

2. Alcance

Para todas las células, virus y cepas bacterianas usadas en la fabricación o las pruebas de vacuna. Se preparará para todas las nuevas estirpes y se revisará para las que ya se tienen si se producen cambios en el almacenamiento o mantenimiento.

3. Responsabilidad

Producción deberá preparar un registro por cada estirpe.

CC es responsable de examinar y aprobar las especificaciones.

4. Materiales y equipo

El que sea necesario (computadora, libros registros, hojas de registro, etc.)

5. Procedimiento

- a) Registrar el nombre, procedencia, historia, fecha de recibo, número de pases, medio de cultivo, medio de almacenamiento, estado físico (liofilizado o cultivo líquido) y cualquier otro detalle importante de la cepa original.
- b) Anotar las fechas de aprobación de la cepa por la autoridad de control nacional.
- c) Anotar las pruebas requeridas, las pruebas efectuadas y los resultados (resultados internos o los que se han facilitado junto con las cepas).
- d) Proporcionar detalles del sistema de lote simiente usado para crear los lotes simientes (primarios o secundarios) y los bancos de células (maestro y de trabajo):
 - Medio de cultivo
 - Medio de congelación
 - Condiciones de almacenamiento
 - Número de pases
 - Combinación de lotes, partes alícuotas
 - Número de alícuotas por cada lote simiente o banco celular
 - (Consúltese la SIT de la OMS para conocer los detalles precisos de cada vacuna)

III) PON: MATERIAS PRIMAS BIOLÓGICAS (*continuación*)

5. Procedimientos (*continuación*)

- e) Proporcionar listas de las pruebas que deben efectuarse para caracterizar los lotes simientes o los bancos celulares, con inclusión de las pruebas de estabilidad.
- f) Adjúntense los resultados de las pruebas de caracterización o menciónese la ubicación de los lotes de los archivos de caracterización, incluida la aprobación de CC.
- g) Indíquese la ubicación del registro de inventario o el archivo de computadora donde se ha registrado la disposición de los lotes simientes o los bancos celulares.
- h) Enumérense las pruebas y especificaciones para caracterizar la estirpe de trabajo antes de inocular una tanda de producción. Menciónense los números de PON de los procedimientos de prueba (consúltense en la SIT de la OMS las pruebas recomendadas para cada vacuna).
- i) Menciónese el programa de las pruebas periódicas de repetición de los lotes simientes, los bancos celulares o ambos, según sea adecuado para el tipo respectivo.

6. Informes

Se deberá preparar una hoja de registro adecuada para cada tipo de cepa. El registro debidamente cumplimentado se guardará en un archivo, y será actualizado por el departamento de producción según sea necesario.

7. Documentos de referencia

SIT de la OMS para cada vacuna (secciones sobre controles de las células y las estirpes simientes)

PON para los métodos de caracterización

PON para las pruebas de liberación pertinentes efectuadas por CC.

IV) PON: MUESTREO PARA EL MONITOREO AMBIENTAL

Ejemplo: Requisitos generales de un PON por escrito para tomar las muestras de monitoreo ambiental.

PON ____: Monitoreo ambiental de los cuartos limpios: método de muestreo

1. Finalidad

Facilitar una descripción completa de los métodos y cronogramas para obtener las muestras de aire y superficies (incluido el personal) en todas las áreas de producción, a fin de determinar los recuentos de microorganismos viables y partículas no viables para comprobar la observancia de los niveles de limpieza determinados con anterioridad.

2. Alcance

Obtener las muestras requeridas para el monitoreo sistemático de todas las áreas clasificadas como limpias y asépticas de la producción de la vacuna.

3. Responsabilidad

- a) CC efectúa las pruebas y aprueba los materiales para el monitoreo de recuentos microbianos (viables).
- b) El departamento de producción tiene a su cargo efectuar los procedimientos de muestreo.
- c) CC o GC tiene la responsabilidad de hacer las pruebas de recuento microbiano y notificar los resultados.
- d) GC se encargará de velar por el cumplimiento del procedimiento y de investigar si se sobrepasaron los niveles aceptables.

4. Materiales y equipo

Enumerar hisopos, placas de contacto, placas de asentamiento, según sea adecuado.

Contador de partículas (aparato electrónico o de vacío con trampa de filtro) aparatos de muestreo microbiano.

Desinfectante para descontaminar las superficies de las placas o hisopos envueltos.

Gráfico indicador de los puntos de muestreo para cada habitación.

5. Procedimiento:

- a) Principio: Las clases de grado de limpieza son un requisito aceptado en la fabricación de productos biológicos. Todas las pautas sobre PAF especifican áreas asépticas críticas (componentes y medicamentos esterilizados expuestos, por ejemplo, durante el llenado) y áreas controladas (toda la producción y preparación de productos y componentes no estériles).
- b) Especificar las precauciones de seguridad que deberán tomarse durante el monitoreo (por ej., manipulación aséptica).

IV) PON: MUESTREO PARA EL MONITOREO AMBIENTAL (continuación)

5. Procedimiento (continuación)

- c) Pasos preliminares. Dar los detalles de:
Planos de las habitaciones donde se han marcado los sitios de muestreo.
Cronograma y frecuencia de monitoreo de las habitaciones y el personal, de conformidad con la función de la habitación.
Requisición del número adecuado de placas por anticipado a CC.
Verificación del mantenimiento y la calibración del equipo de monitoreo.
- d) Día del muestreo: dar instrucciones paso por paso para lo siguiente:
Entrega por CC de las placas o hisopos estériles sellados al punto de tránsito, con la hoja de registro.
Descontaminación de las superficies externas de los paquetes en el punto de tránsito, antes de ingresar en el área limpia.
Comprobar la esterilidad de placas/hisopos (que no haya crecimiento visible).
Transportar las placas/hisopos rotulados a los puntos indicados en el cronograma.
- e) Muestreo microbiano de aire y superficies, con inclusión del personal.
Dar detalles para lo siguiente:
Cómo desenvolver las placas o hisopos.
Marcar con la fecha, hora, número de habitación, iniciales, código de ubicación y otros datos de identidad.
Instrucciones específicas para tomar muestras con hisopo o exponer las placas.
Volver a envolver después de terminar el muestreo.
Avisar a CC y volver a CC pasando por el punto de tránsito.
Rellenar la sección de producción de la hoja de datos.
- f) Para el recuento de partículas no viables (producción)
Describir métodos de calcular el recuento de partículas basándose en los datos.

6. Informes

Rellenar las hojas de registro indicando cualquier desviación del cronograma o procedimiento de muestreo.

Los datos sobre el recuento electrónico de partículas de los cuartos limpios deberán anotarse y notificarse a GC.

7. Documentos de referencia

Dependiendo de los métodos utilizados, enumerar otros PON importantes o documentos de referencia que se utilicen para la valoración del monitoreo ambiental.

- PON: ___ Operación, mantenimiento y calibración del muestreador de aire.
PON: ___ Operación, mantenimiento y calibración del contador de partículas.
PON: ___ Ingreso y salida de placas/hisopos en un área controlada o crítica.
PON: ___ Preparación de placas e hisopos para el monitoreo ambiental de cuartos limpios por CC.
PON: ___ Recuentos de placas e hisopos: incubación y valoración por CC.
PON: ___ Procedimiento de CC para la cualificación de medios de cultivo usados para el monitoreo ambiental.
PON: ___ Procedimiento de CC para identificar y cuantificar microorganismos encontrados durante el monitoreo ambiental.
PON: ___ Evaluación por CC de las muestras de monitoreo ambiental.

IV) PON: MUESTREO PARA EL MONITOREO AMBIENTAL (continuación)

7. Documentos de referencia (continuación)

(Hay que establecer los criterios de aceptación para superficies y personal. En el caso del aire, véase el documento de referencia FED-STD-209E. Antes de efectuar el monitoreo habrá que definir los niveles de alerta e intervención, así como los procedimientos que habrán de seguirse si se alcanzan dichos niveles, por ejemplo, informar al supervisor, informar a GC, detener la producción, someter el producto a cuarentena, elaborar informe completo de incidente/desviación, llevar a cabo una investigación.)

- PON: ___ Procedimientos de capacitación en prácticas adecuadas de limpieza.
- PON: ___ Procedimientos de entrada, salida y uso de batas para los cuartos limpios.
- PON: ___ Cronograma de monitoreo de la temperatura y humedad, el flujo de aire, el equilibrio de aire y las presiones de aire, y el funcionamiento de las puertas y las esclusas de aire del cuarto limpio.
- PON: ___ Limpieza y desinfección de cuartos limpios.
- PAF de la OMS para productos farmacéuticos, SIT 823, 1992.
- FED-STD-209E: Normas y métodos para el recuento de los cuartos limpios clasificados.

Monitoreo ambiental: cronograma de muestreo

En un plano de cada habitación que requiera monitoreo, señálense los puntos de muestreo, las superficies y el equipo para el monitoreo de aire y superficies, y asígnese un código numérico que habrá de usarse en los siguientes cuadros. Indíquese la frecuencia como diaria, semanal, bisemanal, dependiendo de la actividad y la clasificación de la habitación.

A. Monitoreo del aire					
Habitación No	Clase	Muestreador de aire viable		Muestreo de partículas	
		Ubicación	Frecuencia	Ubicación	Frecuencia

19

B. Monitoreo de superficie					
No	Clase	Muestreo de superficie		Muestreo de equipo	
		Ubicación	Frecuencia	Ubicación	Frecuencia

20

IV) PON: MUESTREO PARA EL MONITOREO AMBIENTAL (continuación)

EJEMPLO: HOJA DE REGISTRO DE LOS DATOS DEL MONITOREO AMBIENTAL

A: Monitoreo de superficie, recuentos de microorganismos viables

CC rellenará este formulario y lo entregará junto con los materiales:

Tipos de medios (placa de contacto o hisopo): _____

Lote N°: _____ Fecha de liberación por CC: _____ Fecha de caducidad: _____

Producción rellenará _____ CC anotará resultados de pruebas: PON _____

Fecha de muestreo: _____ Fecha de resultados: _____

Operario que efectúa el muestreo: _____

B. Monitoreo de superficie					
No		Muestreo de superficie		Muestreo de equipo	
		Ubicación	Frecuencia	Ubicación	Frecuencia

20

B: Monitoreo del personal, recuentos de microorganismos viables

CC rellenará este formulario y lo entregará junto con los materiales:

Tipos de medios (placa de contacto o hisopo): _____

Lote N°: _____ Fecha de liberación por CC: _____ Fecha de caducidad: _____

Producción rellenará _____ CC anotará resultados de pruebas: PON _____

Fecha de muestreo: _____ Fecha de resultados: _____

Operario que efectúa el muestreo: _____

Nombre del trabajador	Localización (pecho, mascarilla, guantes, otras)	por	(UFC)	Identidad de colonia	por

22

V) PON: CONTROL Y EXPEDICIÓN DE ETIQUETAS.

Ejemplo: Las etiquetas del producto final deberán someterse a un control estricto y reconciliarse antes y después de cada uso. Esta es una operación crítica para que todo fabricante logre que se apliquen al envase final las etiquetas correctas, con el número de lote y la fecha de caducidad correctos. Por consiguiente, deben llevarse registros exactos de todas las etiquetas usadas de órdenes de compra, recuentos de recepción, recuentos de expedición y reconciliaciones de cada etiqueta.

El mismo tipo de control se aplica a las cajas o envases de cada producto y a los prospectos correspondientes. Este ejemplo se refiere únicamente a las etiquetas de los viales o ampollas finales.

PON ____: control y expedición de etiquetas

1. Finalidad

Describir el sistema para el control completo y exacto de todas las etiquetas de los viales del producto final y su reconciliación.

2. Alcance

Se aplica a todas las etiquetas de viales del producto acabado que se usan en el departamento de etiquetado y envasado.

3. Responsabilidad

Indicar las personas o departamentos que se responsabilizan del control y la expedición de etiquetas para la organización.

4. Materiales y equipo

Cajas de almacenamiento

Un sitio resguardado donde puedan guardarse las etiquetas

5. Procedimiento

El procedimiento correspondiente dependerá de si el número de lote y la fecha de caducidad del producto se anotan a mano o automáticamente por la máquina rotuladora.

- a) El servicio de compras/recepción introduce la información de la remesa en el caso de las etiquetas previamente impresas (sin incluir el número de lote ni la fecha de caducidad) en el libro registro de recepción, de conformidad con el PON correspondiente, las pone en cuarentena e informa a CC.
- b) CC comprueba las especificaciones de las etiquetas y aprueba o rechaza la remesa (PON N° _____), y en su caso las entrega a la persona responsable de guardar y distribuir las etiquetas.

V) PON: CONTROL Y EXPEDICIÓN DE ETIQUETAS (continuación)

5. Procedimiento (continuación)

c) Preparar un formulario de reconciliación de etiquetas para cada lote de éstas. A medida que las etiquetas se vayan usando, se llevará en el formulario un control estricto de las que se han expedido y las que aún quedan. (Este formulario se usa para controlar grandes cantidades de etiquetas que se expiden en porciones reducidas para muchos lotes diferentes del mismo producto.)

d) Preparar un formulario de control de etiquetas expedidas al recibir del departamento de etiquetado/envasado una solicitud de etiquetas para un producto determinado. (El formulario de control de etiquetas expedidas acompañará a las etiquetas expedidas y servirá para el control de su uso.)

e) Preparar las etiquetas requeridas y adicionales para cada solicitud.

Cantidad solicitada:	Cantidad adicional suministrada:
1-300	5
301-750	10
751-1.000	15
1.001-3.000	20
3.001-5.000	25
5.001	+ 0,5%

f) El número de etiquetas es comprobado por dos personas; las etiquetas y el formulario de control de etiquetas expedidas se colocan dentro de cajas o sobres de control de etiquetas.

g) Cumplimentar el formulario de reconciliación de etiquetas, después de que las etiquetas se imprimen, para anotar en el formulario de control de etiquetas la cantidad de éstas solicitada por el departamento de etiquetado/envasado.

h) Entregar las etiquetas y el formulario de control de etiquetas expedidas al departamento de etiquetado/envasado (por un inspector de GC u otra persona designada).

i) Si se necesitan más etiquetas, el departamento de etiquetado/envasado tendrá que pedir el número indicado de etiquetas adicionales mediante el formulario de control de etiquetas expedidas; las etiquetas adicionales se agregarán en el formulario de reconciliación de etiquetas por personal de GC y del departamento de etiquetado/envasado.

j) Al final del día, todas las etiquetas no utilizadas se devuelven al sitio donde se guardan éstas bajo llave. La persona responsable firma el recibo de las etiquetas.

k) Reconciliación de etiquetas

Cuando se termina el etiquetado, el supervisor de etiquetado/envasado llena el formulario de control de etiquetas expedidas, anotando el número de etiquetas usadas según los siguientes apartados:

a) N° usado para el formulario de control de etiquetas expedidas

b) N° usado para las cajas

c) N° usado para los envases finales

d) N° de etiquetas dañadas durante las operaciones de etiquetado o que no se usaron

El número total de etiquetas usadas y destruidas debe ser igual al número total de etiquetas impresas y expedidas.

V) PON: CONTROL Y EXPEDICIÓN DE ETIQUETAS (continuación)

EJEMPLO: Formulario de control de etiquetas expedidas

NOMBRE DEL PRODUCTO _____

Nº DE CONTROL DEL PRODUCTO _____ Nº DE LOTE DEL PRODUCTO _____

FECHA DE CADUCIDAD DEL PRODUCTO _____

Departamento que expide	Departamento de etiquetado/envasado
Etiquetas expedidas por: _____ Fecha _____ Etiquetas verificadas por _____ Fecha: _____ Nº de control _____	Número recibido: _____ Recibido por: _____ Fecha: _____ Nº de etiquetas adicionales recibidas: ____ Recibido por: _____ Fecha: _____
Total expedidas: _____ Adicionales expedidas _____	Número usadas: _____ Para registro de lote: _____ Para envases _____ Para cajas _____ Nº de etiquetas adicionales usadas: ____ Para registro de lote: _____ Para envases _____ Para cajas _____
Total de etiquetas expedidas: _____ Cantidad devuelta: _____ Etiquetas devueltas contadas por: ____ Fecha: _____ Cantidad de etiquetas destruidas _____ Destruídas por _____ Fecha: _____	Cantidad de etiquetas devueltas: _____ Cantidad de etiquetas dañadas: _____ Devueltas por: _____ Fecha: _____

V) PON: CONTROL Y EXPEDICIÓN DE ETIQUETAS (continuación)

Formulario de reconciliación de etiquetas

NOMBRE DEL PRODUCTO _____

TAMAÑO DE LAS ETIQUETAS: _____

PROVEEDOR: _____ ORDEN DE COMPRA N° _____

CÓDIGO DE LA EMPRESA N° _____

N° DE RECEPCIÓN: _____

CANTIDAD ENCARGADA _____ CANTIDAD RECIBIDA _____ FECHA _____

FECHA DE LIBERACIÓN POR CC _____

INVENTARIO POR _____ FECHA _____

COMPROBADO POR _____ FECHA _____

Saldo inicial	Cantidad retirada	Saldo	Retiradas por	Fecha	Comprobado por	Fecha

24

VI) PON: LIMPIEZA

Ejemplo: Requisitos generales de un PON escrito para cualquiera de los siguientes procesos:

Limpieza del establecimiento: suelos, paredes, cielorrasos, superficies de trabajo y de equipo, etc.

Equipo de limpieza/desinfección: limpieza in situ (LIS), limpieza en otro lugar (LOL), esterilización in situ (EIS), lavar el interior de mezcladoras, filtros, tanques, etc.

Limpieza de material de vidrio y material de laboratorio: a mano o mediante lavadora automática, etc.

PON: _____ Procedimiento de limpieza

1. Finalidad

Proporcionar instrucciones detalladas para el procedimiento de limpieza determinado.

2. Alcance

Describir dónde se efectuará este procedimiento particular (en un área controlada o general, en un cierto equipo o en una determinada habitación, etc.).

Indicar cuándo se llevará a cabo el procedimiento y con cuánta frecuencia deberá practicarse. (Todos los días a las 2 de la tarde, una vez a la semana, etc.).

3. Responsabilidad

Indíquese a quién compete la responsabilidad de efectuar el procedimiento, ya sea personal de producción, personal de limpieza contratado, personal de limpieza del edificio, etc.

Especificar el cargo del gerente que se encargará de velar por el cumplimiento de los procedimientos.

4. Materiales y equipo

Enumerar los materiales necesarios para llevar a cabo el procedimiento, incluida toda la gama de materiales, equipo y servicios. A continuación se ofrecen algunos ejemplos del tipo de cosas que podrían incluirse en esta lista:

Agentes limpiadores o desinfectantes que se usarán
Hisopos, lienzos, trapeadores, cubos, mangueras, etc.
Aspiradora
Lavavajillas automática

5. Procedimiento

- a) preparación de los agentes limpiadores o detergentes, con aspectos tales como dilución, rotación, etc.
- b) precauciones de seguridad con relación a cualquier agente tóxico que se esté utilizando
- c) normas sobre la vestimenta requerida
- d) instrucciones claras y concisas, paso a paso, de toda la operación de limpieza: número de lavadas, número de enjuagadas, método de secado, eliminación o regeneración de los materiales de limpieza.

VI) PON: LIMPIEZA (continuación)

6. Informes

Determinar qué información debe documentarse antes, durante y después del procedimiento de limpieza, y dónde se registrará. Más adelante se presenta un ejemplo de registro de una operación de limpieza.

7. Documentos de referencia

Referencias a otros documentos de PON que se necesitan para efectuar partes de la operación de limpieza.

Por ejemplo:

PON para almacenamiento de los agentes limpiadores

PON sobre el uso de la bata

PON para el ingreso y el egreso de equipo en un área limpia y aséptica

PON para la operación de una lavavajillas automática o aspiradora.

VI) PON: LIMPIEZA (continuación)

Registro de la operación de limpieza

Descripción de la operación:

Antes de entrar anótese la fecha, hora, producto y agentes limpiadores; al terminar la limpieza, anótese el nombre

Fecha	Hora	Producto y lote que se está fabricando	Agentes limpiadores usados	Limpiado por	Comprobado por

25

VII) PON: HOJAS DE ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS

Ejemplo: Hacer la lista de las especificaciones de cada materia prima o componente que se usará en la producción o las pruebas de control de la calidad de un producto.

PON _____: Hojas de especificaciones de materias primas

1. Finalidad

Describir los requisitos para la preparación de una hoja de especificaciones de materias primas.

2. Alcance

Es necesario contar con especificaciones de cada materia prima (química o biológica), componente de envasado (viales, tapones, sellos, etiquetas, prospectos) o cualquier otro material que entre en contacto con el medicamento durante la fabricación (tuberías, tanques, botellas de centrifugadora, envases de almacenamiento, filtros, válvulas, jeringas, tapas, etc.).

3. Responsabilidad

- a) El departamento que requiere el material es responsable de fijar las especificaciones.
- b) Compete a GC la responsabilidad de aprobar las especificaciones y aprobar los proveedores del material.
- c) El departamento de CC tiene a su cargo someter a prueba o evaluar cada material, de acuerdo con el conjunto de especificaciones, antes de que pueda ser liberado para su uso en producción, envasado o pruebas de CC.
- d) El departamento de GC tiene la responsabilidad de asignar un número de código interno a cada material.

4. Materiales y equipo: Ninguno

5. Procedimiento:

Preparar una hoja de especificaciones de materias primas para cada material, basándose en los datos proporcionados

- a) nombre aprobado del producto (denominación química común, cuando corresponda), otros posibles nombres y el número de código interno;
- b) composición química, fórmula, peso, tamaño u otros detalles descriptivos, según corresponda;
- c) indicar la calidad o el grado del producto;
- d) enumerar las características específicas que habrán de someterse a prueba, incluidas las especificaciones;
- e) enumerar los PON de los procedimientos de prueba que se usarán para determinar si el material cumple las especificaciones;
- f) indicar el proveedor aprobado y proveedores alternativos, el número de catálogo u otro número de identificación específico.

VII) PON: HOJAS DE ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS (continuación)

6. Informes

La lista de especificaciones de materias primas debe proporcionarse al departamento de compras/recepción, a fin de que los materiales de la calidad correcta sean pedidos de los proveedores aprobados, y de que los materiales que se reciben sean debidamente sometidos a cuarentena hasta que sean liberados por CC.

7. Documentos de referencia

PON ____: Auditoría del proveedor y referencias de aprobación de métodos estándar aceptados, por ejemplo:

Farmacopea
Manuales de la OMS

VII) PON: HOJAS DE ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS (continuación)

Hoja de especificaciones de materias primas

A:

Nombre aprobado: _____ N° de código interno _____

Nombre alternativo: _____

Fórmula: _____ Peso: _____ Tamaño: _____

Calidad o grado: _____

Descripción: _____

Condiciones de almacenamiento: _____

Proveedores aprobados y N° de catálogo del producto

_____ N° _____

_____ N° _____

_____ N° _____

B:

Características	Especificaciones	Métodos de prueba (N° de PON u otro estándar)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

10. Fórmulas maestras

Las instrucciones para el método de fabricación también son procedimientos por escrito, pero no se denominan PON. El procedimiento en su totalidad se detalla en una fórmula maestra, que da los pormenores de los preparativos necesarios, el equipo que se debe usar y el método que se ha de seguir. En los documentos sobre PAF de la OMS y de varios países se exige la preparación y aprobación de una fórmula maestra para cada lote de cada producto fabricado. La fórmula maestra describe con detalles todas las instrucciones de fabricación de ese lote específico del producto.

La fórmula maestra (FM) explica detalladamente cada paso del proceso de producción: ello incluye los tipos y cantidades específicos de componentes y materias primas; los pormenores del parámetro de procesado; qué controles de la calidad se requieren durante la fabricación; las especificaciones de los productos intermedios; y el monitoreo y control ambiental. En la FM se dejan espacios en blanco en cada punto donde hay que anotar datos o información para documentar que los pasos de la producción ocurrieron según las directrices. En algunos pasos, la FM puede referirse a un PON en el que se describe una parte determinada del proceso de producción.

En diversos documentos sobre PAF varía ligeramente el nombre de este documento maestro. La OMS y el Canadá usan el término “fórmulas maestras»; en el reglamento sobre PAF de los Estados Unidos, el término es “registro maestro de producción y control»; en las normas sobre PAF de la Unión Europea, se prefiere “fórmulas de fabricación e instrucciones de procesado»; y las normas sobre PAF de Australia las denominan “fórmulas maestras e instrucciones de procesado”. Con independencia del término utilizado, la información que debe proporcionarse es esencialmente la misma en cada uno de estos documentos de PAF.

La fórmula maestra es el documento en el que se explican los pasos detallados que comprende el método aplicado por un establecimiento para producir un lote de un producto. La FM se puede preparar como un conjunto de documentos: uno para cada segmento del proceso de producción (por ej., la producción de un producto intermediario, como puede ser un lote de cosecha, o para el proceso de formulación/llenado a partir del producto acabado a granel) o un solo documento general dividido en partes en las que se describen los productos de lotes separados que constituyen el proceso total desde las materias primas hasta el producto acabado envasado en el vial. Si se preparan FM para lotes de productos intermediarios, habrá varios documentos que en conjunto describirán todo el proceso de producción de un determinado producto desde el principio hasta el fin. Si la FM describe el proceso en su totalidad, las partes de ésta describirán el proceso de producción de un producto intermediario.

Las secciones de la FM se deben corresponder cronológicamente con las operaciones que intervienen en los principales pasos de la fabricación. Debe comenzar con una sección sobre la preparación de los componentes, como puede ser limpieza, preparación del equipo, preparación de las materias primas, etc. (Puede resultar conveniente dividir las secciones según lo que se hará día tras día.) Se deben dejar espacios en blanco para las iniciales de aprobación de cada paso, a medida que se efectúa, y será preciso registrar toda desviación en los márgenes, agregando la hora. En el caso de procesos críticos puede ser necesaria la firma o las iniciales de verificación de otro operario, de manera que se debe dejar el espacio correspondiente. Hay que incluir también el espacio para el examen por un supervisor. Todos los productos, equipos y áreas del establecimiento mencionados en la FM deberán tener su propio N° de referencia para poder seguirlos a lo largo del proceso.

La FM debe ser un documento oficial con el nombre de la empresa, nombre del producto, tamaño del lote, sitio de fabricación, número del documento y número de la revisión, firmas de aprobación y fechas. Se numerará cada página y se dejarán espacios para anotar el número de lote y para las firmas de aprobación.

La fórmula maestra, y cualquier revisión que se haga de ella, tendrá que ser aprobada mediante firma y fecha por empleados tanto de producción como de GC. El original se archivará en un lugar resguardado, y se harán copias aprobadas para cada tanda de producción. El número de lote de la tanda se anota en cada página, se agregan las firmas de aprobación y la información necesaria, y el documento se distribuye para usarlo con cada orden de producción.

Se debe preparar un PON en que se describa la redacción, aprobación, distribución y uso de la FM.

En el apéndice 6 puede verse un ejemplo de la fórmula maestra para un producto biológico hipotético.

Registros del procesado del lote

Un registro del procesado del lote se elabora llenando todos los espacios en blanco de las hojas de una fórmula maestra aprobada. El departamento de producción solicita una copia aprobada de la FM para cada tanda de producción de un lote. El registro del procesado del lote debe ser verificado por GC o CC como una réplica de la FM actual antes de aprobarlo para una tanda de producción del lote. Es ideal que el registro de procesado del lote se divida por días (véase la forma de presentación en la última sección de esta guía), de manera que en cada día de la tanda de producción sólo se lleven al área de producción las páginas en blanco requeridas del registro de procesado del lote.

Lote

El lote se define como una cantidad determinada de un medicamento o material que se produce en una sola operación de fabricación y que tiene un carácter y una calidad uniformes que cumplen las especificaciones determinadas con anterioridad. Dependiendo del método de producción del material que se fabrica, un lote puede ser el resultado de un proceso de producción continua de un medicamento o una parte definida del proceso de producción. Por ejemplo, un lote puede ser la producción de una cosecha en bruto de una vacuna bacteriana o vírica a partir de un lote de

fermentación; o puede ser un producto purificado a granel fabricado a partir de materias primas o de la cosecha en bruto. También puede ser la formulación y el llenado del envase final del producto a partir del producto a granel. En cada uno de estos ejemplos, el “lote” es el producto de un proceso con un principio y un final definidos, y generalmente con un periodo de almacenamiento tanto al principio como al final. Cada uno de estos actos de producción separados contarán con un registro de lote correspondiente en el que se documenten los procedimientos efectuados y los parámetros del proceso.

Examen del registro del procesado del lote

El registro de un producto está constituido por la reunión de los registros del procesado del lote, el registro de liofilización, los registros de monitoreo ambiental, los informes de inspección, los registros de esterilización, los registros de control de la calidad, etc. El producto no puede recibir la liberación definitiva sino hasta que el registro del producto en su totalidad haya sido examinado y aprobado por un gerente de producción en los departamentos de GC y CC, en conformidad con un PON para el examen y la aprobación del registro del procesado del lote.

Forma de presentación de una fórmula maestra

Portada

Nombre del establecimiento	<i>Fábrica de vacunas ABC</i>	pág. 1 de 8
Fórmula maestra: <u>Doc N° 888</u>	Rev. N° 2	
Nombre del producto _____	Código del producto _____	Tamaño del lote _____
Redactado por _____		Editado por _____
Firma de aprobación de la producción _____		Fecha _____
Firma de autorización _____	Departamento (GC/CC) _____	Fecha _____
Vigente desde _____		Sustituye a: <u>Rev 1</u>

Doc. de FM: 888 Rev.: 2 Nombre del establecimiento *Fábrica de vacunas ABC* pág. 2 de..8.
Nombre del producto: _____ Código N°: ____

Parte 1: Fermentación

Tamaño del lote: _____ Lote de fermentación N° _____

Rendimiento teórica: _____

Fecha de inicio: _____ Operarios _____

Fecha de finalización: _____

Día 1: Preparación:

En esta sección se incluirán todas las actividades de preparación y comprobaciones que se necesitan antes de iniciar el procedimiento. En esta sección del registro se encuentra una lista de comprobación para lo siguiente: preparación del establecimiento; sitio de la producción; preparación del equipo; preparación de reactivos; y preparación y entrada de los suministros necesarios para las operaciones de cada día. En dicha lista se hará referencia a los números de los PON seguidos durante la preparación, las fechas de caducidad de los reactivos, si corresponde, la fecha de aprobación de CC de las materias primas, suministros y reactivos, y las fechas de limpieza y calibración del equipo.

Día 1: Instrucciones de fabricación:

En esta sección se dan las instrucciones paso a paso para el proceso que se efectúa el día 1 en orden consecutivo. Debe haber espacios en blanco para toda la información y los datos que es preciso anotar, así como espacios para firmas, iniciales y fechas. Se indicarán todos los pasos, incluido el muestreo para las pruebas de CC. Muchas operaciones se registrarán simplemente marcando una casilla para indicar que el paso se efectuó. Las operaciones que requieren tiempo se indicarán con un espacio para anotar el tiempo de inicio y otro para el tiempo de finalización. En relación con los pesajes, se reservará un espacio para anotar el peso de entrada y otro para el peso final. Todo cálculo deberá presentarse como una fórmula con espacios en blanco para rellenar. En todos los pasos críticos, así como en los espacios en blanco para las horas, los pesos y los cálculos, se agregará otro espacio en blanco para las iniciales de otro operario que verificará la lectura o los cálculos. Si un equipo de medición proporciona una lectura impresa, no es necesaria la firma de verificación, pero el impreso se adjuntará al registro, junto con el valor anotado en el espacio en blanco correspondiente del registro.

Día 1: Limpieza:

Lista de comprobación de las instrucciones paso a paso para el procedimiento de limpieza al finalizar la producción diaria, que incluye lo siguiente: eliminación de residuos, eliminación de reactivos, almacenamiento de productos intermediarios si corresponde, estado del equipo, procedimientos de limpieza efectuados antes de salir. La lista cuenta con los espacios en blanco y las casillas y espacios necesarios para firmas, iniciales y fechas.

Doc. de FM: 888 Rev.: 2 Nombre del establecimiento *Fábrica de vacunas ABC* pág. 3 de 8.
Nombre del producto: _____ Código N°: ____

Parte 1: Fermentación (continuación)

Fecha: _____ **Lote No** _____

Día 1: Informes:

Al finalizar el día se entrega al gerente de producción el registro del día. El gerente de producción examina y firma cada página del registro.

Día 2: Preparación

La información preparatoria para los pasos de la continuación del proceso de fermentación efectuado el segundo día se facilitará en forma de lista de comprobación con toda la información necesaria (véase el día 1).

Se introducirán en la lista de comprobación los suministros y reactivos que se necesitan en el día 2, así como cualquier calibración, limpieza o preparación del equipo que se haga el día 2.

Día 2: Instrucciones de fabricación

Instrucciones paso a paso de todas las etapas del proceso efectuadas el día 2, con espacios en blanco y casillas para anotar datos, así como espacios para firmas, iniciales y fechas.

Día 2: Limpieza

Lista de comprobación de las instrucciones paso a paso para efectuar el procedimiento de limpieza después de que ha terminado la producción del día, que incluye: eliminación de residuos, eliminación de reactivos, almacenamiento de productos intermedios, si corresponde, estado del equipo, procedimientos de limpieza efectuados antes de salir. La lista de comprobación incluye espacios en blanco y casillas, así como espacios para las firmas, iniciales y fechas.

Día 2: Informes

Al final del día, se entrega el registro del día al gerente de producción.

El gerente de producción examina y firma cada página del registro en los espacios adecuados.

Esta forma de presentación de los datos se repite para cada uno de los días que dure la parte de fermentación del proceso de producción. El lote de fermentación terminará en el almacenamiento de las cosechas individuales o combinadas, lo cual depende del proceso de fabricación.

Doc. de FM: 888 Rev.: 2 Nombre del establecimiento <i>Fábrica de vacunas ABC</i> pág. 4 de..8.. Nombre del producto: _____ Código N°: ____		
Parte 1: Fermentación (continuación)	Fecha: _____	Lote No _____
Día X: Preparación Se proporcionará información acerca de los preparativos de los pasos necesarios para continuar el proceso de fermentación efectuado el último día. Se registrarán en la lista de comprobación los suministros y reactivos traídos para el último día, y cualquier calibración, limpieza o preparación del equipo efectuada el último día.		
Día X: Instrucciones de fabricación Se darán instrucciones semejantes paso a paso para el procedimiento del procesado del último día, con espacios en blanco y casillas para anotar los datos, y espacios en blanco para firmas, iniciales y fechas. El último paso será la obtención de muestras del lote, que se enviarán al departamento de CC para pruebas, y las instrucciones para el rotulado y el almacenamiento en cuarentena del lote de fermentación acabado (cosechas individuales o combinadas).		
Día X: Limpieza Lista de comprobación de las instrucciones paso a paso del procedimiento de limpieza después de la producción del día, incluidos eliminación de residuos, eliminación de reactivos, almacenamiento de productos intermedios, si corresponde, estado del equipo, procedimientos de limpieza efectuados antes de irse. Deberán proporcionarse espacios en blanco y casillas para anotar los datos, así como espacios en blanco para firmas, iniciales y fechas.		
Día X: Informes El registro del día se entrega al gerente de producción al final del día. El gerente de producción lo examina y firma cada página del registro.		

Los formularios recién descritos deberán prepararse de tal manera que las instrucciones correspondientes a cada día comiencen en una nueva página. Esto limitará el número de páginas que habrá que llevar cada día al área de producción.

Los pasos de fabricación detallados para el lote de cosecha terminarán al llenar los registros de procesado del lote en el área de producción. No obstante, a ellos seguirá el examen del proceso de producción y de los rendimientos, los resultados de las pruebas de CC, y el examen y aprobación por CC o GC de los registros del lote y la liberación del producto para pasar de la cuarentena al almacenamiento como materia prima aprobada para la siguiente parte del proceso de producción.

Parte 2: Proceso de purificación

Tamaño del lote: _____	Producto purificado a granel, lote N° ____
	Producción teórica: _____
	Lotes de cosecha usados: _____
Fecha de inicio: _____	Operarios _____

Fecha de finalización: _____	_____

El mismo tipo de instrucciones día a día para la preparación, el procedimiento y la limpieza se preparan para el proceso de purificación: desde la cosecha hasta el producto a granel purificado.

Las cosechas individuales o combinadas se convierten ahora en la materia prima que habrá de incluirse en las listas de los preparativos para el día 1 de la purificación.

Antes de comenzar esta parte de la producción, se requiere que CC libere las cosechas. En la sección de preparativos de este registro deberá dejarse espacio para anotar la fecha de producción y la fecha de aprobación por CC.

También en este caso, el último paso será la obtención de muestras del producto purificado a granel para enviarlas a CC para pruebas, y el rotulado y almacenamiento en cuarentena.

Esta estructura se repite para todos los días de esta parte de purificación del proceso de producción.

El lote correspondiente a la purificación terminará en el almacenamiento del producto a granel purificado.

Las etapas de producción vendrán seguidas del examen del proceso de producción y de los rendimientos, los resultados de las pruebas de CC, y el examen y aprobación por CC o GC de los registros de lote y la liberación del producto de la cuarentena para pasar a almacenarse como materia prima aprobada para la siguiente parte del proceso de producción.

Parte 3: Formulación del producto acabado a granel

Tamaño del lote: _____ Producto purificado a granel, lote N° _____
Rendimiento teórica: _____
Lotes de cosecha usados: _____
Fecha de inicio: _____ Operarios _____
Fecha de finalización: _____

Nuevamente, el mismo tipo de instrucciones día por día para la preparación, el procedimiento y la limpieza, se preparan para el proceso de purificación: desde el producto purificado a granel hasta el producto formulado a granel.

El producto purificado a granel es la materia prima que deberá figurar en las listas de preparativos para el día 1 de la formulación. Antes de comenzar esta parte de la producción, es necesario que CC libere el producto purificado a granel. En la sección de preparativos de este registro se dejará espacio para anotar la fecha de producción y la fecha de aprobación por CC.

El último paso de esta parte del proceso de producción será también la obtención de muestras del producto formulado a granel para enviarlas a CC para pruebas, y el etiquetado y el almacenamiento en cuarentena.

Esta estructura se repite para cada uno de los días que dura esta parte de formulación del proceso de producción.

El lote correspondiente a la formulación terminará en el almacenamiento del producto formulado a granel.

A las etapas de producción seguirá un examen del proceso de producción y de los rendimientos, los resultados de las pruebas de CC, y el examen y aprobación por CC o GC de los registros del lote y la liberación del producto de la cuarentena para pasar a almacenarse como materia prima aprobada para la siguiente parte del proceso de producción.

Doc. de FM: 888 Rev.: 2 Nombre del establecimiento <i>Fábrica de vacunas ABC</i> pág. 7 de 8.	
Nombre del producto: _____ Código N°: ____	
Parte 4:	Llenado/liofilización/sellado de las ampollitas o Llenado/liofilización de los viales o Llenado/colocación del tapón/colocación de la cápsula del vial (producto líquido) e inspección
Parte 2:	Proceso de purificación
Tamaño del lote: _____	Producto purificado a granel, lote N° ____
	Rendimiento teórica: _____
	Lotes de cosecha usados: _____
Fecha de inicio: _____	Operarios _____

Fecha de finalización: _____	_____

Nuevamente, el mismo tipo de instrucciones día a día para la preparación, procedimiento y limpieza, se prepararán para el proceso de purificación: desde el producto formulado a granel hasta el envase final lleno. Se deberá inspeccionar la totalidad de los viales, y se registrará el número de viales rechazados y los motivos del rechazo. La FM contendrá una lista de los defectos que hay que buscar (grietas, partículas, color, turbidez, tapones agrietados, cierres defectuosos, etc.).

El producto formulado a granel es ahora la materia prima que deberá figurar en las listas de preparativos para el día 1 de la etapa de llenado o de llenado/liofilización.

Antes de empezar esta parte de la producción, es necesario que CC libere el producto formulado a granel. En la sección de preparativos de este registro debe reservarse espacio para anotar la fecha de producción y la fecha de aprobación por CC.

Se prepara una orden de llenado y se entrega al departamento de llenado para iniciar esta parte de la producción.

Esta estructura se repite para cada uno de los días que dura la parte de llenado o llenado/liofilización del proceso de producción.

El último paso de esta parte del proceso de producción será la inspección de los envases finales, la aplicación de etiquetas adhesivas de cuarentena, el traslado al almacenamiento de cuarentena y el aviso a CC de que el llenado ha concluido y que pueden tomar muestras para pruebas.

Los pasos de producción serán seguidos por un examen del proceso de producción y los rendimientos, los resultados de las pruebas de CC, y el examen y aprobación por CC o GC de los registros del lote y la liberación del producto de la cuarentena para pasar a almacenarse como materia prima aprobada para la siguiente parte del proceso de producción.

Parte 5: Etiquetado y embalaje

Tamaño del lote: _____ Producto purificado a granel, lote N° _____

Fecha de inicio: _____ Operarios _____

Fecha de finalización: _____

Nuevamente, el mismo tipo de instrucciones para los preparativos, el procedimiento paso a paso y la limpieza se preparan para el proceso de etiquetado y embalaje: desde el envase final sin etiquetar hasta el envase final etiquetado/embalado.

Los recipientes finales sin etiquetar son las materias primas que habrán de figurar en las listas de preparativos para el día 1 del etiquetado.

Antes de empezar esta parte de la producción, GC debe liberar el lote lleno sin etiquetar. En la sección de preparativos de este registro deberá haber espacio para anotar la fecha de aprobación de CC. El último paso de esta parte del proceso de producción será la obtención de muestras de los viales finales etiquetados para enviarlos a CC para pruebas de identidad, y ponerlos en almacenamiento de cuarentena hasta que sean liberados por CC.

Se prepara una orden de etiquetado y se entrega al departamento de etiquetado/ envasado para iniciar esta parte de la producción.

El lote correspondiente a etiquetado/envasado termina en el almacenamiento en cuarentena de los envases finales etiquetados.

A los pasos de producción seguirá el examen del proceso de producción y de los rendimientos, los resultados de las pruebas de CC y el examen y aprobación por CC o GC de los registros del lote y la liberación del producto de la cuarentena para pasar a almacenarse antes del envío.

11. Prioridades para la preparación de PON y fórmulas maestras

Las normas de la OMS sobre prácticas adecuadas de fabricación (21, 27) y los demás reglamentos y directrices nacionales e internacionales sobre PAF (3, 5, 7, 11, 18, 19) indican claramente que hay que establecer procedimientos por escrito acordes con las PAF y guiarse por ellos. La especificación “por escrito” se repite muchas veces y abarca todas las operaciones de producción, control y administración.

Cada fabricante debe evaluar el estado actual de su sistema de documentación y preparar una lista de PON, formularios y otros documentos necesarios para cumplir los requisitos de la OMS sobre PAF. Si hay que escribir muchos documentos, lo más productivo es que el personal que efectúa el procedimiento redacte el primer borrador, que otro operario o el supervisor lo examine y lo modifique, y que el jefe de departamento acepte la versión definitiva. El personal que efectúa el procedimiento suele ser quien lo conoce mejor, y también es más fácil que el supervisor revise varios PON y no que tenga que prepararlos. Según corresponda, se obtendrá la aprobación definitiva mediante firma del personal de CC o GC. Uno de los primeros procedimientos administrativos que debe prepararse es un PON para el examen y la aprobación de los PON por cada departamento.

Casi siempre es relativamente sencillo preparar el procedimiento por escrito para las pruebas de CC de materias primas, intermediarios de fabricación y producto acabado, en el caso de las vacunas tradicionales que actualmente se producen. La mayor parte de estas pruebas se describen muy bien en la Serie de Informes Técnicos (24-26) y manuales (22, 23, 28-31) de la OMS. Muchas pruebas químicas y bioquímicas se describen en *Pharmacopoeia*, *Chemical Society Standards* y otras fuentes, y son métodos estandarizados de reconocimiento internacional. Cada una de esas pruebas se puede imprimir en el formato que se presenta en esta guía o en otro formato que sea adecuado y que haya sido adoptado por el fabricante. Estos procedimientos estandarizados deberán adaptarse al formato oficial de los PON del fabricante.

También debe ser sencillo preparar fórmulas maestras con las instrucciones de fabricación para los fabricantes de las vacunas corrientes. Hay que definir bien los pasos del proceso de producción, así como el equipo y los materiales usados y los plazos necesarios.

Los PON para la operación, mantenimiento y calibración del equipo también pueden ponerse por escrito en forma bastante rápida porque con gran frecuencia los manuales del equipo proporcionan la información detallada que se necesita.

Sin embargo, el requisito de procedimientos por escrito no se limita al método de producción, la operación del equipo y los métodos de prueba. Los PON de más difícil preparación son los que describen el control de los materiales en cada etapa, el monitoreo de las condiciones de almacenamiento, los requisitos para la preparación durante el almacenamiento, los PON para el uso de batas, limpieza, fumigación del establecimiento, equipo de monitoreo, monitoreo del aire y las superficies del establecimiento, los PON para la entrada y salida de materiales de las áreas limpias y asépticas, los PON sobre salud e higiene del personal, cuidado de los animales (manera de criarlos, alimentarlos, tratarlos, su salud, la limpieza y mantenimiento de las dependencias donde viven, lavado de las jaulas, cuarentena de los animales, etc.), los PON para las pruebas de las características de células, virus y bacterias, los PON para mirar huevos a contraluz, los PON para autoinspecciones y auditorías, los PON para muestreo, e incluso los PON para redactar y revisar un PON, y para controlar la distribución de todos los demás PON. (Para cada PON, se deben producir los formularios para el registro de datos o información obtenidos al efectuar estos procedimientos, según sea adecuado, a fin de lograr registros exactos.)

Todos estos procedimientos tienen repercusión en la calidad del producto porque cada uno tiene que ver con la calidad de las materias primas, las condiciones de operación y limpieza de los locales y el equipo usados, y con los animales o materiales biológicos usados para producir el producto o someterlo a prueba.

Tres fabricantes de vacunas han proporcionado la lista de los títulos de sus PON. Las listas aparecen en el apéndice 2 y pueden usarse como referencia para determinar los PON que necesita un establecimiento productor de vacunas.

Apéndice 1

Lista de documentos necesarios

Procedimientos de operación normalizados

Materias primas	Especificaciones/códigos de productos Aprobación del proveedor Recepción y almacenamiento Procedimientos de muestreo Pruebas, inspección, cuarentena, liberación y aprobación de CC
Materias primas biológicas (por ej., células, huevos, animales, virus, bacterias)	Especificaciones Procedencia nombre, características, historial Sistema de lote simiente y almacenamiento Pruebas antes del uso en producción Proveedor (aprobación, pedidos, etc.) Cuidado de animales Examen del protocolo para el cuidado de animales
Establecimiento	Operación, mantenimiento y calibración de sistemas (por ej., CVAA*, agua, vapor limpio) Limpieza del establecimiento Monitoreo ambiental Entrada y salida a los cuartos limpios Uso de batas Flujo del producto Flujo de suministros Tráfico del personal Flujo de aire Flujo de residuos y desechos Limpieza y esterilización de la vestimenta Limpieza y esterilización del material de vidrio Desinfección/fumigación Control de plagas

* CVAA = calor, ventilación, aire acondicionado; LIS = limpieza in situ, EIS = esterilización in situ

Equipo (producción y CC)	<p>Operación</p> <p>Limpieza/esterilización (de superficies, LIS, EIS, LOL)*</p> <p>Preparación de soluciones limpiadoras</p> <p>Productos residuales y agentes limpiadores</p> <p>Mantenimiento preventivo</p> <p>Calibración</p> <p>Monitoreo</p> <p>Calibración de instrumentos certificados por NIST</p>
Producción	<p>Fórmulas maestras</p> <p>Pruebas durante la fabricación (producción)</p> <p>Preparación de tampones y soluciones para el proceso</p> <p>Muestreo ambiental</p>
Etiquetado y envasado	<p>Examen y control de la etiqueta y el envase</p> <p>Especificaciones</p> <p>Reconciliación de etiquetas</p> <p>Fechas de caducidad</p>
Control de la calidad	<p>Pruebas y liberación del producto acabado</p> <p>Pruebas y liberación de productos intermediarios/a granel</p> <p>Valoraciones analíticas</p> <p>Muestras: prueba y retención</p> <p>Protocolo resumido de los resultados de CC</p> <p>Estudios de estabilidad</p> <p>Patrones y control (mantenimiento y pruebas)</p> <p>Recertificación/recalibración de equipo de CC</p> <p>Preparación de reactivos y materiales para pruebas de CC</p>
Garantía de la calidad	<p>Examen de registros de lotes</p> <p>Inspección/auditorías internas</p> <p>Aprobación del protocolo de validación</p> <p>Retiro del producto</p> <p>Quejas acerca del producto</p> <p>Auditoría de contratista</p> <p>Auditoría de vendedor</p> <p>Control, revisión y distribución de documentos (control de cambios)</p> <p>Expedientes de los empleados, incluidos los de salud</p> <p>Capacitación (técnica y en PAF)</p> <p>Redacción y aprobación de PON</p> <p>Informes de reacciones adversas</p> <p>Control de cambios</p> <p>Monitoreo de la temperatura de almacenamiento</p> <p>Procedimientos de distribución del producto</p> <p>Registros de distribución</p> <p>Cuarentena, liberación, rechazo y almacenamiento</p> <p>Plan maestro de validación</p>

LOL = limpieza en otro lugar

Apéndice 2:

Lista de títulos de PON de tres fabricantes de vacunas

Las listas de PON que figuran en las siguientes páginas han sido proporcionadas por los colaboradores de este proyecto. Se reproducen como un apéndice de la presente guía como ejemplos del número y la diversidad de PON que se necesitan en la producción y las pruebas de una vacuna. Aparecen según el orden en que fueron proporcionadas por cada fabricante.

Laboratorios de Productos Biológicos de Salud Pública de Massachusetts, Jamaica Plain, Massachusetts

PON relacionados con la vacuna triple DTP

Título del PON

Tarjeta de identificación de animales liberados de la prueba
Control y documentación de fármacos veterinarios para su uso en las dependencias donde viven los animales
Examen anual del PON sobre las dependencias donde viven los animales
Examen final de las reacciones adversas por lote
Obtención de una lista de distribución y etiquetas para un retiro del mercado
Generación de informes semanales sobre distribución de la vacuna
Generación de informes semanales por producto y lote
Recepción y registro de productos suministrados por un vendedor
Inventario de productos
Generación de un informe de reconciliación de lotes
Generación de informes mensuales de distribución de productos biológicos
Generación de gráficos de barras de la distribución mensual
Procedimiento para el uso de los formularios de mantenimiento en tres partes
Libros de registro de las reparaciones de los aparatos de refrigeración y aire acondicionado
Documentos que se necesitan para renovar el fraccionamiento
Documentación de un procedimiento de operación normalizado
Examen por los supervisores de los procedimientos de operación normalizados
Iniciación de los números de llenado
Iniciación de los registros del historial del lote
Formulario de control de cambios para PON y durante la fabricación
Almacenamiento en computadora de los documentos de procedimientos de operación normalizados y formularios durante la fabricación
PON para los cambios en los documentos
Preparación de los documentos para mecanografía
Método de corrección de las anotaciones en todos los registros
Examen anual de los procedimientos de operación normalizados
Notificación de problemas con los vendedores
Notificación de incidentes/desviaciones de la producción y medidas consiguientes
Examen anual de los PON y los formularios usados durante la fabricación

Uso de macros/plantillas de WordPerfect
Uso de la plantilla de Lotus para los formularios usados durante la fabricación
Examen anual de la documentación de CC
Retiros del mercado
Quejas sobre un producto
Preparación de informes de investigaciones de laboratorio de productos biológicos
Examen del registro del lote por GC
Control de cambios
Análisis de los datos de las actualizaciones VAERS
Expedición de documentos para los manuales de referencia
Examen y aceptación de PON de organizaciones contratadas
Mantenimiento de cultivos de *Bordetella pertussis*
Liofilización de cultivos de *B. pertussis*
Preparación del cultivo de provocación para la prueba de potencia de la vacuna antitosferínica
Preparación de la solución de cloruro de aluminio al 10%
Preparación de un tampón con contenido elevado de fosfato (HPB)
Preparación de una solución de ácido acético 5N
Preparación de una solución concentrada de fosfato 1,12 M
Preparación de una solución de $AlCl_3$ y trihidrato sódico
Preparación de una solución de $Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$ 0,29M
Preparación del caldo de soya tripticasa
Preparación de los medios de cultivo usados en la producción de la toxina diftérica
Certificación de los reactivos usados en los medios para la producción de toxoide diftérico
Preparación del caldo de Wadsworth
Preparación de la solución de peptona al 1%
Preparación de una solución de un metal accesorio
Aplicación de silicona a las bandejas de los viales
Cálculo de los rendimientos del llenado aséptico
Determinación de la pureza de los cultivos de productos tetánicos : lotes de producción
Producción de la vacuna antitosferínica
Filtración de la emulsión de silicona 365 de Dow
Filtración de productos tetánicos
Filtración de la toxina tetánica en bruto
Esterilización de los tapones para vial con reborde y con hendidura de 13 mm y 20 mm
Eliminación de pirógenos de los viales usando el horno de calor seco de Despatch
Ensamblado y esterilización de la jeringa DUS-10
Detoxificación de la toxina tetánica
Descontaminación del equipo y el material de vidrio usados en la producción de productos tetánicos
Determinación de la concentración óptima de sulfato amónico para la purificación de toxoide o toxina
Componentes de difteria o mezclas de toxoide tetánico acabados
Purificación del toxoide diftérico: método del sulfato amónico
Purificación del toxoide diftérico por el método de columnas, utilizando Sephadex DEAE A-50
Prueba de toxicidad intradérmica para la detoxificación de la toxina diftérica
Prueba de toxicidad de productos tetánicos para requisitos mínimos
Determinación de la dosis letal mínima de la toxina tetánica a partir de lotes de producción
Prueba para el toxoide tetánico inverso
Prueba de reversión del toxoide diftérico
Registros de pasivación y pruebas de las soldaduras en sistemas recién instalados
Pruebas de la integridad y esterilización de los filtros
Inspección visual por GC de los viales acabados rechazados
Limpieza de los pisos (habitaciones de los animales y corredores)
Limpieza semanal de las habitaciones de los animales
Limpieza de las paredes de los pasillos

Cambio de las esterillas adhesivas en las dependencias de los animales
Inspección semanal de las dependencias de los animales
Limpieza del drenaje
Restricciones en un cuarto de contención de clase 2
Cómo trabajar en un cuarto de contención de nivel 2 en las dependencias donde viven los animales
Restricciones en el área de las dependencias donde viven los animales
Reparación de los pisos en las dependencias de los animales
Recogida, procesamiento por el autoclave y envasado de los recipientes para objetos punzocortantes
Métodos para cambiar de desinfectante
Uso de bata para las operaciones de llenado asépticas
Requisito en cuanto al uso de batas en el departamento de llenado y distribución
Preparación del área de llenado aséptico para la limpieza general
Limpieza del área de llenado BG-34 por el personal general de limpieza
Uso de bata por los operarios encargados de la formulación aséptica de vacunas
Procedimiento de limpieza del área mixta
Calibración de las arandelas con par termoeléctrico de las jaulas
Calibración de los hidrómetros
Calibración de medidores sanitarios
Calibración del aparato para obtención de muestras de aire para recuentos viables RCS (Biotest)
Normalización anual de la antitoxina floculante de difteria
Procedimiento para la necropsia/obtención de muestras de animales moribundos o muertos
Procedimiento para la cirugía aséptica en roedores que sobreviven
Punción cardíaca en cobayos
Obtención de muestras de sangre en los ratones mediante cortes en la cola
Inyecciones intraperitoneales (IP) en cobayos
Adquisición de medicamentos en las dependencias para animales
Inyecciones intramusculares (IM) en ratones, cobayos y conejos
Sangrado retroorbitario de ratones con anestesia
Punción cardíaca en conejos
Sangrado retroorbitario en ratones
Punción cardíaca en ratones
Procedimiento para el pedido de animales
Generación mediante computadora de pedidos para el envío de productos biológicos
Impresión de boletas para envasado y etiquetas para envíos postales en el caso de pedidos por computadora
Procedimiento que debe seguirse cuando se es mordido por un animal de laboratorio
Notificación fuera de horas laborables en caso de alarmas de temperatura elevada/baja
Certificación del protocolo en las dependencias para animales
Monitoreo de la capacitación en PAF para los MPHBL
Programa de capacitación del personal de los MPHBL
Certificación de operarios para PON
Lecturas de CFR para el personal de laboratorio de productos biológicos
Programa de capacitación para procedimientos mixtos
Disposición de productos devueltos
Pruebas de control con el sistema Milliflex de los medios de cultivo líquidos usados
Mantenimiento preventivo de la compresora de aire Ingersoll-Rand
Mantenimiento preventivo de la compresora de aire Sullair
Mantenimiento preventivo de las secadoras Van-Air
Mantenimiento preventivo y mantenimiento de autoclaves
Mantenimiento preventivo del sistema de filtración en las dependencias para animales
Operación y mantenimiento de CVAA y cuartos fríos
Mantenimiento preventivo de sistemas de aire comprimido: Kaeser
Programa de mantenimiento preventivo

Cambio de tubos en las salidas WFI: llenado
Monitoreo de cuartos fríos: llenado
Envío/recepción de tanques de productos a granel
Monitoreo del equipo, sección de difteria
Limpieza y montaje del equipo en el área de llenado estéril (cuarto BG-34) antes de un llenado
Montaje inicial y operación de la lavadora de viales Metromatic
Preparación de tanques de producto a granel para llenados asépticos
Identificación del equipo principal
Preparación de bolsas Tyvek para llenado de productos liofilizados
Preparación de gafas protectoras para llenados asépticos
Montaje y operación del sistema de ultrafiltración
Preparación de tapones de goma
Preparaciones y disposiciones para operaciones mixtas
Ensamblado de tanques usados en la formulación de vacunas y producto a granel para llenado
Preparación y ensamblado del montaje de transferencia/sifones
Preparación y ensamblado de la probeta de transferencia
Preparación de paquetes de batas para mezcla de vacunas
Montaje y operación del contador de partículas HIAC/ROYCO modelo 520
Operación del autoclave para llenado
Operación del Turbomatic 3000 para limpieza de material de vidrio
Uso de la centrífuga refrigerada de alta velocidad Jouan KR22i
Operación de la centrífuga de Sorvall (purificación de toxoide)
Operación del muestreador de aire BioTest RCS
Procedimiento para la limpieza de las jaulas de ratones
Procedimiento para la limpieza de las jaulas y bandejas de cobayos y conejos
Procedimiento para lavar las jaulas de los animales de laboratorio
Procedimiento para la limpieza de los comederos de las jaulas
Limpieza del incinerador
Procedimiento para la limpieza con ácido de bandejas de acero inoxidable
Calibración de balanzas en las dependencias para animales
Procedimientos de limpieza para la lavadora de jaulas
Operación de la lavadora de jaulas
Procedimiento para la limpieza de la campana de eliminación de las camas de animales
Limpieza de las jeringas Dus y las partes de la máquina llenadora Chase (M-3)
Limpieza de viales con la lavadora Metromatic
Calibración sistemática de la balanza Fairbanks-Morse (Nº de serie 6269896)
Calibración del OHAUS Brainweigh B3000D
Nomenclatura de las toxinas y toxoides diftéricos
Procedimientos para la limpieza de portafiltras y recipientes de presión
Pruebas de laboratorio: producción de difteria
Preparación de la placa de agar de soya tripticasa con hendidura para muestreo
PON y formularios para usar durante la fabricación: organización y distribución
Envío de productos para pruebas concurrentes
Certificación/creación de archivos maestros para el muestreo del producto a granel
Normas para la preparación de documentos
Pruebas de seguridad general
Pruebas de esterilidad mediante inoculación directa
Número de viales con producto acabado que se necesitan para las pruebas de CC y como reserva
Responsabilidades del servicio de CC
Pruebas de esterilidad mediante filtración de membrana
Determinación de timerosal
Capacitación del personal en CC
Elementos de un programa satisfactorio de capacitación
Pruebas de control del caldo de tioglicolato y el caldo de soya tripticasa para pruebas de esterilidad mediante filtración en membrana

Requisitos del uso de batas para las operaciones en el cuarto estéril (BG9A)
Distribución de las muestras de viales con el producto acabado, producto a granel y muestras de estabilidad
Examen anual de los PON
Comprobación de la pureza de indicadores biológicos
Inspección visual final de los viales de vacuna
Capacidad para promover el crecimiento del caldo que se usa en las pruebas de esterilidad mediante el sistema Steritest o la filtración directa en membrana
Capacidad promotora del crecimiento del caldo usado en las pruebas de esterilidad mediante inoculación directa
Capacidad promotora del crecimiento del caldo comercial que se usa en las pruebas de esterilidad mediante inoculación directa (envases sellados)
Preparación del caldo de tioglicolato (para pruebas de esterilidad)
Caldo de soya tripticasa (para pruebas de esterilidad)
Procedimiento para el etiquetado de los productos sometidos a cuarentena y liberados de ésta, y procedimiento para la liberación previa a la distribución
Fecha de fabricación, periodo de datación, y periodo de almacenamiento para productos sanguíneos y vacunas
Muestras de reserva del producto en el envase final
Detección y cuantificación de tetranitrometano residual en los toxoides tosferínicos
Programa de computadora para la potencia del componente antitosferínico en la vacuna DTP
Uso y función del lavador de células IEC Centra-W
Uso y función de la centrifugadora automática Dade II (DAC II)
Operación del sistema Milliflex 100
Equipo NIST
Prueba de potencia del toxoide tetánico precipitado o adsorbido (DTP, DT, Td y T)
Prueba de potencia del toxoide diftérico precipitado o adsorbido (DTP, DT, TD y el componente AK de Td)
Procedimiento para la prueba de potencia de la vacuna antitosferínica
Prueba Lf del toxoide diftérico en las combinaciones de toxoides tetánico y diftérico para uso en adultos
Prueba de toxicidad de la DTP en ratones
Determinación de nitrógeno de los componentes de la vacuna mediante la valoración de Bradford
Validación de los procesos de limpieza mediante hisopos
Nefelometría mediante el uso del turbidímetro Hach
Prueba de la formalina residual en la preparación de toxoides
Método de la pararosanilina para la determinación de formaldehído libre en las vacunas
Pruebas de identidad de productos biológicos
Comprobación de transmisión óptica de la vacuna DTP
Determinación del contenido residual de colato sódico en los toxoides acelulares de *Bordetella pertussis*
Procedimientos de preparación para las vacunas combinadas
Programa de estabilidad para todos los productos de los MPHBL
Pruebas de estabilidad de vacunas bacterianas
Preparación y cronograma de las soluciones de limpieza/desinfección
Cronograma para la limpieza y el monitoreo del cuarto estéril (BG9A)
Procedimiento para la certificación de termómetros
Evaluación de nuevos agentes limpiadores
Monitoreo del personal de CC
Calibración del densitómetro Cliniscan II
Certificación de pipetas
Prueba de silicatos
Monitoreo microbiológico trimestral del agua municipal
Monitoreo ambiental anual para microorganismos viables en las áreas de producción de los laboratorios de productos biológicos

Pruebas de calidad del agua
Monitoreo microbiológico del ambiente durante el proceso de llenado
Uso de placas de monitoreo microbiológico en el ambiente donde se preparan vacunas combinadas
Calibración trimestral de cuartos fríos, incubadoras y baños de agua
Cuarentena y liberación de un producto a granel (producto hemático, vacuna bacteriana, medio de cultivo, placebo)
Uso del formulario de requisición de CC para pruebas
Reactivos usados en la preparación del medio de toxina diftérica
Calibración de los medidores de presión
Preparación de la solución de cisteína al 20%
Monitoreo de las luces UV germicidas
Cromatógrafo líquido de alto rendimiento Waters modelo 840
Ohaus Galaxy modelo 160
Ohaus modelo B1500D
Mettler modelo AE 200 y 50: Calibración y operación
Pruebas de CC del medio de caldo de soya tripticasa para la validación de llenado de caldo
Procedimiento de calibración para el cromatógrafo de gases Perkins Elmer 8310
Calibración del espectrofotómetro Hitachi U-2000
Pruebas de materiales que ingresan: viales, sellos y tapones
Pruebas de materiales que ingresan: equipos de venoclisis Venusa (Cruz Roja)
pruebas de materiales diversos que ingresan: juntas obturadoras, piezas de conexión, anillos, etc.
Pruebas de control de la solución de peptona al 0,1% usada en las pruebas de esterilidad (RQC de peptona)
Pruebas de materiales que ingresan: bolsas, tuberías sin pirógenos, celita (SuperCel)
Pruebas de materiales que ingresan: tubos
Pruebas de control de las placas Rodac, las placas Settling, las placas TSA y las tiras RCS
Pruebas de control de reactivos
Pruebas de control de la peptona al 0,1% usada en pruebas de esterilidad
Comprobación de la pureza mediante el uso de HPLC para niacina, vitamina B1, vitamina B6 y uracilo
Ácido acético
Prueba de identidad para el ácido bórico
Prueba de identidad para el verde bromocresol
Cloruro cálcico
Pantotenato cálcico
Aminoácido (técnico)
N-Z Case, aminoácidos certificados
Pruebas de identidad para el ácido cítrico
Prueba de identidad para la violeta de genciana
prueba de identidad para el sulfato cúprico
Cianocobalamina
Prueba de identidad para el oxalato de amonio
Prueba de identidad/pureza para la B ciclodextrina
L-cisteína
Cisteína
Prueba de identidad para DEAE-SEPHADEX (intercambiador de aniones)
Dextrosa
Prueba de identidad/pureza para el ditiotreitól
Pruebas de identidad/pureza para la etanolamina
Cloruro férrico
Prueba de identidad de N-acetil DL triptófano mediante espectrofotometría UV
Prueba de identidad para el sulfato ferroso
Identificación de formaldehído
Prueba de identidad para la fetuína
Prueba de identidad/pureza para el ácido glutámico

Pruebas de identidad/pureza para el glutamato monosódico
Identidad del glutatión
Identificación de la glicerina
Prueba de identidad de la glicina
Acido clorhídrico
Yodo
Identidad del sulfato de kanamicina
Cloruro de manganeso
Prueba de identidad para el agar
Sulfato de magnesio
Maltosa
Cloruro de magnesio
Prueba de identidad para el sulfato mercuríco
Prueba de identidad para el rojo de metilo
Leche en polvo descremada: Carnation
Niacina
Identificación del fenol
Identificación del ácido pimélico
Identificación del cloruro potásico
Prueba de identidad para el cloruro de aluminio
Yoduro potásico
Fosfato potásico, identificación dibásica
Fosfato potásico, identificación monobásica
Prueba de identidad para el sulfato potásico
Prueba de identidad para el tiocianato potásico
Pruebas de identidad/pureza para la prolina
Identificación de proteosa peptona
Identificación del clorhidrato de piridoxina
Pruebas de identidad para la riboflavina
Nitrato de plata
B alanina
Prueba de identidad para la safranina O
Prueba de identidad para la silicona Dow Corning 365
Identificación del acetato sódico
Bicarbonato sódico
Borato sódico
Prueba de identidad para el carbonato sódico
Prueba de identidad para el caprilato sódico
Colato sódico
Cloruro sódico
Prueba de identidad para el hidróxido de sodio
Prueba de identidad para el sulfato de aluminio
Lactato sódico
Fosfato sódico dibásico anhidro
Fosfato sódico monobásico monohidratado
Fosfato sódico tribásico con 12 hidratos
Prueba de identidad para el tiosulfato sódico
Almidón
Sacarosa
Prueba de identidad/pureza para el tetranitrometano (TNM)
Identidad del clorhidrato de tiamina
Timerosal
Prueba de identidad para el ácido sulfúrico
Prueba de identidad para el cloruro de bario
Acido tioglicólico

Pruebas de identidad/pureza para el tris (hidroximetil) aminometano
Uracilo
Prueba de identidad para el extracto de levadura
Sulfato de cinc
Prueba de identidad para el ácido fosfórico
Prueba de identidad para el reactivo contra la formación de espuma
Prueba de identidad para el ácido ascórbico
Prueba de identidad/pureza para el cloroformo (CHCl_3)
Prueba de identidad y determinación de la pureza para la urea
Prueba de identidad para la biotina
Identidad del ácido fosfórico (desinfectante ácido)
Identidad de productos químicos cáusticos clorados para la limpieza in situ
Bromuro de cianógeno
Identificación del hidróxido potásico
Prueba de identidad para actigel-ALD Superflow y soluciones de acoplamiento
Prueba de identidad para la sefarosa
Cianoborohidrito sódico
Fosfato sódico dibásico 7-hidrato
Determinaciones de pureza y gravedad específica para el etanol al 95%
Operación del FTIR modelo 1620 para las pruebas de identidad química y pureza
Pruebas de CC de materias primas y componentes que ingresan
Pruebas de materiales que ingresan: filtros
Pruebas de materiales que ingresan: jaretas, circulares y etiquetas
Filtración de toxina tetánica con formol
Producción de toxina/toxoide tetánico: diagrama de flujo
Centrifugación de muestra
Certificación de la capacidad productora de toxinas de los productos de la digestión de la caseína
Determinaciones de calcio en los productos de la digestión de la caseína usados para productos tetánicos
Limpieza del material de vidrio y validación de la misma
Monitoreo bacteriano de productos tetánicos BSC
Calibración de la balanza Ohaus 4000D
Uso y calibración del potenciómetro (medidor de pH) Orion # 501
Monitoreo de las funciones de las incubadoras, el cuarto frío, los congeladores y los refrigeradores
Normalización de los termómetros

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, establecimiento de producción de vacuna antiamarílica, Brasil

PON relacionados con la producción de la vacuna antiamarílica

Lista A:

Operación del autoclave
Control del autoclave mediante indicadores biológicos
Normalización de los letreros de bioseguridad
Operación de la lavadora de ropa
Verificación del color de la vacuna antiamarílica
Control y archivado de los protocolos del diluyente y la vacuna
Control y archivado de los manuales del equipo y los instrumentos
Control diario de temperatura
Transiluminación tipo SPF de huevos
Selección tipo SPF de huevos
Incubación de tipo SF de huevos
Elaboración y aplicación de los gráficos de control de fracciones defectuosas
Congelación y almacenamiento de pulpa embrionaria
Descongelación de la pulpa embrionaria
Proceso de llenado de la vacuna antiamarílica
Calibración de la balanza de precisión
Operación de la balanza de precisión
Aprovisionamiento de animales, productos derivados de animales y materias primas
Normas relativas al acceso del personal a las instalaciones de Bio-Manguinhos
Normas para la requisición de materiales importados
Manipulación y almacenamiento de materiales
Operación del horno de aire caliente
Control de la humedad
Inoculación de los huevos tipo SPF
Preparación y ejecución de auditorías internas
Etiquetado de las referencias usadas en los PON
Recepción de materiales
Verificación de la temperatura máxima y mínima de termómetros
Informe de incumplimiento de las normas y medidas correctivas
Mediciones del contador de partículas y de la velocidad del aire en las unidades de flujo laminar
Determinación del pH de la vacuna antiamarílica
Calibración de potenciómetros (pH)
Operación de las máquinas llenadoras
Recogida de los embriones después de la inoculación y preparación de la pulpa embrionaria
Preparación del material que se va a esterilizar en autoclaves
Preparación del material que se va a esterilizar en hornos de aire caliente
Calibración de medidores de presión
Codificación del producto
Plan de calibración de los patrones
Determinación de la humedad residual de la vacuna antiamarílica
Normalización de la limpieza y desinfección de las habitaciones
Operación del termómetro RTD
Especificaciones para las dependencias destinadas a los animales libres de determinados agentes patógenos
Especificaciones de la vacuna antiamarílica
Especificaciones del diluyente de la vacuna antiamarílica
Ejecución del proceso de esterilización en autoclave
Ejecución del proceso de esterilización en horno de aire caliente
Proceso de elaboración y forma de presentación de los PON

Verificación, aprobación y distribución de versiones revisadas de los PON
Sistema de codificación de los PON
Control de los PON
Auditorías para la clasificación y la cualificación de proveedores
Normalización de uniformes
Uso y control de etiquetas destinadas a indicar la etapa de calibración de los instrumentos
Inspección visual de la vacuna antiamarílica
Proceso de monitoreo del sistema de purificación de agua

Lista B:

Determinación de amoníaco en el diluyente de las vacunas antiamarílica y antisarampionosa
Almacenamiento de archivo de los productos inmunobiológicos producidos
Aspiración de pulpa embrionaria
Aspiración de suspensión vírica
Operación del autoclave
Operación de la línea de envasado automático
Especificación de los tapones de goma de butilo
Centrifugación de pulpa embrionaria
Determinación del cloruro en el diluyente de las vacunas antiamarílica y antisarampionosa
Cierre de la vacuna antiamarílica
Recogida de muestras de agua destilada para enviarlas a control químico
Determinación de la conductividad del diluyente de las vacunas antiamarílica y antisarampionosa que contienen cinco dosis
Proceso de esterilización de los medios de cultivo
Despacho de la vacuna antiamarílica
Formulación de la vacuna antiamarílica
Llenado de la vacuna antiamarílica
Congelación-liofilización de la vacuna antiamarílica
Especificación de los viales de vidrio para productos parenterales
Prueba de identidad para la vacuna antiamarílica
Proceso de esterilización de material infectado
Proceso de esterilización del material para inoculación
Operación de la máquina impresora de etiquetas
Operación de la línea de envasado manual
Determinación del volumen medio de diluyente de las vacunas antiamarílica y antisarampionosa
Determinación del peso medio de la vacuna antiamarílica
Mantenimiento de agujas
Operación del horno
Almacenamiento de productos inmunobiológicos envasados
Preparación y control del material de envasado
Determinación del pH del diluyente de las vacunas antiamarílica y antisarampionosa
Determinación de la potencia de la pulpa embrionaria de la vacuna antiamarílica
Determinación de la potencia de la vacuna antiamarílica
Preparación de Beaker para usarse en la desinfección de la zona aséptica
Preparación del desinfectante que se usará en el área aséptica
Preparación de alcohol diluido al 70% para usarse en el área aséptica
Preparación de la solución de formalina para fumigación
Preparación del protector de vidrio para agujas
Preparación del material para fines de recolección
Preparación del material para fines de inoculación
Preparación del material que se usará en las vacunas
Preparación de la cubierta de plástico para el tapón de los frascos de 1000 ml
Preparación de la cubierta para el tapón de plástico de los frascos de 1000 ml

Preparación de tapones para los tubos de medio de cultivo
Preparación de los tapones para los matraces de Erlenmeyer
Preparación de los tapones para las probetas
Preparación de la solución sulfocrómica
Preparación de la solución de alcohol yodado
Proceso de producción del diluyente de la vacuna antiamarílica
Preparación y ejecución de auditorías internas
Recepción y almacenamiento de los productos inmunobiológicos que van a envasarse
Recepción, inspección y rotulado del material en el área de almacenamiento
Notificación y medidas correctivas de la falta de cumplimiento observada en el recibo o los productos acabados
Planes de muestreo para el recibo, la fabricación y la inspección final
Envío de productos inmunobiológicos liberados para el despacho
Siliconización de tapones de goma para los viales de 3 ml
Proceso de esterilización de los materiales que se usarán para fines de recolección
Proceso de esterilización de los materiales que se usarán en las vacunas
Almacenamiento de la vacuna antiamarílica
Determinación de la termoestabilidad de la vacuna antiamarílica
Lavado de los tapones de goma para los frasco de 1000 ml
Lavado de los tapones de goma para los viales de 3 ml
Proceso de lavado del material para fines de incubación y de recolección y para usarse en las vacunas
Destilación de agua

Gerencia General de Biológicos y Reactivos, México, D.F., México

PON para la vacuna triple DTP

- Muestreo de materias primas
- Limpieza y desinfección de cuartos limpios
- Lavado del material de vidrio
- Esterilización del material de vidrio
- Preparación de medios de cultivo
- Preparación y esterilización de ropas limpias
- Preparación del sistema de lote simiente
- Inoculación de medios de fermentación
- Cosecha de cultivos
- Detoxificación de cultivos y toxinas
- Separación de células
- Purificación de toxoides
- Filtración aséptica de toxoides
- Muestreo de productos durante la fabricación y de productos acabados
- Preparación del adyuvante
- Mezcla
- Llenado, colocación de tapones y sellado
- Inspección
- Etiquetado
- Esterilización en hornos y autoclaves

Control de la calidad

Control de cosechas individuales

- Tasa de crecimiento, opacidad, pH y tasa de producción de toxina del cultivo bacteriano
- Pureza
- Purificación

Control del toxoide purificado a granel

- Esterilidad
- Toxicidad específica
- Reversión a la toxicidad
- Pureza antigénica
- Contenido de formalina

Control del producto acabado a granel

- Contenido de conservadores
- Contenido de adyuvante
- Esterilidad
- Toxicidad específica
- Potencia
- pH

Control del producto acabado

- Identidad
- Esterilidad
- Potencia
- Inocuidad
- Contenido de adyuvante
- Contenido de conservadores
- pH
- Inspección
- Estabilidad

Otros

- Capacitación del personal
- Procedimientos para el control de cambios
- Formularios
- Informes
- Apéndices

Apéndice 3

Referencias

- 1) American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care. Outline for Description of Institutional Animal Care and Use Program (with reference to Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, DHHS Publication, Revised 1985), 1992
- 2) Austin P.R., Design and Operation of Pharmaceutical Bio-cleanrooms and Aseptic Areas. Contamination Control Seminars, Michigan, 1994
- 3) Australia. Therapeutic Goods Administration, Australian Code of Good Manufacturing Practice for Therapeutic Goods Medicinal Products, August 1990
- 4) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Acceptable Methods. Health Protection Branch, Health Canada, 1994
- 5) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines, Consultation Draft, Fourth Edition. Health Protection Branch, Health Canada, 1995
- 6) Chapman K.G., Fields T.J., Smith B.C., "Q.C." Pharmaceutical Technology, January 1996, pp74-79
- 7) Commission of the European Communities. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, Jan 1992
- 8) Commission of the European Communities. Stability Tests on Active Ingredients and Finished Products (July 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988
- 9) DeSain C., Documentation Basics that Support Good Manufacturing Practices. Advanstar Communications, OH, 1993
- 10) DeSain C., Standard Operating Procedures and Data Collection Forms, Documentation Basics, BioPharm, October 1991, pp 22-29
- 11) Guideline for Good Manufacturing Practice in Egypt, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Central Administration of Pharmacy, WHO, 1994
- 12) IES. Microorganisms in Cleanrooms, Contamination Control Division Recommended Practice 023.1. IES-RP-CC023.1, Institute of Environmental Sciences
- 13) IES. Testing Cleanrooms, Contamination Control Recommended Practice 006.2, IES-RP-CC006.2, Institute of Environmental Sciences

-
- 14) International Organization for Standardization. Quality Systems: ISO 9000-1, ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003, ISO 9004-1, Ginebra, 1994
 - 15) Lanese J., A Model Standard Operating Procedimiento for Validation, The Documentation Department. Vol 1, Number 4, Journal of Validation Technology, August 1995, pp 60-77
 - 16) Peine I.C., Quality Assurance Compliance, Procedures for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturers. Interpharm Press, IL, 1994
 - 17) The Gold Sheet, FDA's Inspection Concern for Bulk Pharmaceutical Chemical Firms, Quality Control Reports, The Gold Sheet, FDC Reports Inc., 1995
 - 18) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Part 211), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.1, 4-1-95 Edition
 - 19) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.1, 4-1-95 Edition
 - 20) USP. Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments <1116>, In-Process Revision, Pharmacopoeial Forum, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Volume 21, Number 2, March-April 1995
 - 21) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. Serie de Informes Técnicos N° 822, anexo 1, OMS, Ginebra, 1992
 - 22) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for Performing One-Dilution Tests for Ensuring that Potencies of Diphtheria and Tetanus Toxoid Containing Vaccines are Above the Minimum Required by WHO, OMS Ginebra, BS/89.1618, 1989
 - 23) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Potency Determination in Mice of Diphtheria Toxoid in Vaccines by Serum Neutralization of Diphtheria Toxin in Vero Cell Cultures, OMS Ginebra, BS/89.1613 Rev. 1, 1990
 - 24) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Requisitos para la preparación de la vacuna combinada para difteria, tos ferina. Serie de Informes Técnicos N° 800, anexo 2, OMS, Ginebra, 1990
 - 25) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Requisitos para la preparación de la vacuna antipoliomielítica (oral). Serie de Informes Técnicos N° 800, anexo 1, OMS, Ginebra, 1990
 - 26) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. Requisitos para la preparación de la vacuna antiamarilla (y adiciones 1987), Serie de Informes Técnicos N° 594, anexo 1, 1975, y Serie de Informes Técnicos N° 771 anexo 9, 1988, OMS Ginebra.
 - 27) Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. Serie de Informes técnicos N° 823 anexo 1, OMS Ginebra, 1992

-
- 28) WHO Laboratory Methods for the Testing for Potency of Diphtheria (D), Tetanus (T), Pertussis (P) and Combined Vaccines, OMS Ginebra, Documento de distribución limitada, BLG/92.1
 - 29) WHO Laboratory Methods for the Titration of Live Virus Vaccines Using Cell Culture Techniques, For laboratories operating in support of the Expanded Programme on Immunization, Biologicals Unit, OMS Ginebra, Documento de distribución limitada, BLG/EPI/89.1
 - 30) WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1
 - 31) WHO Production and Control of Tetanus Vaccine (Training Curriculum). WHO/VSQ/GEN/94.01- 94.11
 - 32) Whyte W., Donaldson N., How to Clean a Cleanroom. Microcontamination, November 1987

Referencias agregadas durante la revisión y edición:

- 33) U.S. Current Manufacturing Practice: Proposed Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals, Food and Drug Administration, Federal Register, vol 61, No 87, May 1996.
- 34) Loftus B.T., Nash R.A. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker Inc., 1984, p 227.

Apéndice 4

Glosario

(Se indican entre paréntesis los números de las referencias del apéndice 3. Siempre que ha sido posible se han usado definiciones de la OMS.)

agentes biológicos (*biological agents*): microorganismos, incluidos los modificados mediante ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean patógenos o no (7).

aislados ambientales (*environmental isolates*): microorganismos aislados de muestras procedentes del programa de monitoreo ambiental y representativos de la microflora de un sistema de procesamiento aséptico (20).

ambiente controlado (*controlled environment*): Toda área en un sistema de procesamiento aséptico cuyos niveles de partículas y microorganismos suspendidos en el aire se controlan para mantenerlos en determinados valores, adecuados para las actividades que se llevan a cabo en ese ambiente (20).

área contenida (*contained area*): área construida y operada (y equipada con medios adecuados para manejar y filtrar el aire) de manera que se evita la contaminación del ambiente externo por agentes biológicos procedentes de dicha área (7).

área limpia (*clean area*): área que cuenta con un control definido del medio ambiente con respecto a la contaminación con partículas o microbios, con instalaciones construidas y usadas de tal manera que se reduce la introducción, generación y retención de contaminantes dentro del área (27).

área limpia/contenida (*clean/contained area*): área construida y operada de manera que constituye al mismo tiempo un área limpia y un área contenida (7).

áreas de contacto con el producto (*product contact areas*): en un ambiente controlado, áreas y superficies que entran en contacto directo con los productos, los envases o los cierres y cuyo estado microbiológico puede dar lugar a la contaminación microbiana del sistema producto/envase/cierre. Una vez determinadas, estas áreas se deben analizar con más frecuencia que las que no entran en contacto con el producto (20).

auditoría (*audit*): inspección de establecimientos, instalaciones, funciones o registros (31).

banco celular (*cell bank*):

banco celular de trabajo (*working cell bank*): cultivo de células derivadas del banco celular maestro, utilizadas para preparar cultivos celulares de producción. El banco celular de trabajo generalmente se almacena a - 70 °C o una temperatura inferior (7).

banco celular maestro (*master cell bank*): cultivo de células (plenamente caracterizadas) distribuidas en envases en una sola operación, procesadas al mismo tiempo para asegurar su uniformidad y repartidas de modo que se logre la estabilidad. Un banco celular maestro generalmente se almacena a - 70 °C o a una temperatura más baja.

sistema de banco celular (*cell bank system*): sistema en que los lotes sucesivos de un producto se fabrican mediante cultivos de células derivadas del mismo banco celular maestro (plenamente caracterizado en cuanto a identidad y ausencia de contaminación). Varios recipientes del banco celular maestro se separan para preparar un banco celular de trabajo. El sistema de banco celular se valida considerando el número de pases o el número de duplicaciones de la población más allá del alcanzado durante la producción ordinaria.

biogenerador (*biogenerator*): sistema contenido, por ejemplo un fermentador, en el que se introducen agentes biológicos junto con otros productos que pueden estimular su multiplicación o la formación de otras sustancias por reacción con los otros productos. Los biogeneradores generalmente llevan acoplados dispositivos de regulación, control, conexión, adición de materiales y retiro de sustancias (7) (también llamado biorreactor).

calibración (*calibration*): conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición (especialmente de pesaje), registro y control, o los valores representados por una medida material, y los correspondientes valores conocidos de un patrón. Es preciso establecer los límites de aceptación de los resultados de las mediciones (27).

calidad (*quality*): totalidad de las características de una entidad que determinan su capacidad para satisfacer necesidades declaradas e implícitas (14).

carga biológica (*bioburden*): número total de microorganismos detectados en el interior de un artículo o sobre éste antes de un tratamiento de esterilización (20).

certificación (*certification*): atestado documentado emitido por autoridades calificadas para acreditar que la preparación, la calibración y la validación o revalidación de un sistema se han efectuado adecuadamente y que los resultados son aceptables (34).

componente (*component*): todo ingrediente empleado en la fabricación de un medicamento, incluidos los que finalmente no aparecen en él (19).

contaminación cruzada (*cross-contamination*): contaminación de una materia prima, de un producto intermedio o del producto acabado con otro material de partida o producto durante la elaboración.

contención (*containment*): acción de confinar un agente biológico u otra entidad dentro de un espacio definido.

contención primaria (*primary containment*): sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al ambiente de trabajo inmediato. Entraña el uso de recipientes cerrados o de cámaras de seguridad biológica, junto con procedimientos de operación seguros.

contención secundaria (*secondary containment*): sistema de contención para evitar el escape de un agente biológico al ambiente externo o a otras áreas de trabajo. Entraña el uso de recintos cerrados con un diseño especial de la circulación del aire, de esclusas neumáticas o esterilizadores para la salida de los materiales, y de procedimientos de operación seguros. En muchos casos puede reforzar la eficacia de la contención primaria (7).

control de la calidad (*quality control*): parte de las PAF que se refiere al muestreo, las especificaciones y las pruebas, así como a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguran la efectiva realización de los ensayos necesarios y pertinentes y que impiden la circulación del material y la autorización y la venta o el suministro de los productos mientras no se determine que son de calidad satisfactoria (27).

control durante la fabricación (*in-process control*): controles efectuados durante la producción con el fin de vigilar, y si fuera menester ajustar, el proceso para que el producto satisfaga las especificaciones. El control del medio o del equipo también puede considerarse parte del control realizado durante la fabricación (27).

criterios de aceptación (*acceptance criteria*): especificaciones del producto y criterios de aceptación o rechazo -como el nivel de calidad aceptable y el nivel de calidad inaceptable, acompañados del plan de muestreo correspondiente -necesarios para tomar la decisión de aceptar o rechazar un lote (o cualquier otro subgrupo de unidades fabricadas) (19).

cuarentena (*quarantine*): estado de aislamiento, por medios físicos o por otros medios eficaces, de las materias primas o del material de envasado, de los materiales intermedios o del producto a granel o acabado, a la espera de una decisión sobre su autorización, rechazo o reprocesamiento (27).

cuarto limpio (*clean room*): recinto donde la concentración de partículas suspendidas en el aire se controla para asegurar un determinado Grado de Limpieza de partículas en el aire. Se controla asimismo la concentración de microorganismos en el ambiente; a cada Grado de Limpieza le corresponde también un nivel microbiológico del aire, las superficies y el equipo del personal (20).

cultivo celular (*cell culture*): resultado del crecimiento in vitro de células aisladas a partir de organismos multicelulares (7).

esclusa de aire (*airlock*): lugar cerrado, con dos o más puertas, que se interpone entre dos o más recintos, por ejemplo con distinto grado de limpieza, a fin de controlar el flujo de aire entre ellos cuando se penetra en cualquiera de los espacios. Una esclusa de aire puede diseñarse para personas o para cosas (27).

-
- especificación (*specification*): documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad (27).
- esterilidad (*sterility*): grado aceptablemente alto de probabilidad de que un producto procesado en un sistema aséptico no contenga microorganismos viables (20).
- fabricación (*manufacture*): todas las operaciones de adquisición de materiales y productos, producción, control de la calidad, autorización de circulación, almacenamiento, embarque de productos acabados, así como los controles relacionados con esas operaciones (27).
- flujo de material (*material flow*): El flujo del material y el personal que penetran en ambientes controlados debe atenerse a una ruta determinada y documentada que reduzca o minimice el potencial de contaminación microbiana del producto/cierre/sistema de envase. Cualquier desviación de la ruta prescrita puede traducirse en un aumento del potencial de contaminación microbiana. En caso de modificación del flujo de material y personal, los administradores pertinentes deben evaluar las consecuencias de esos cambios desde el punto de vista microbiológico, y los cambios han de ser autorizados y documentados (20).
- fórmula maestra (*master formula*): documento (o conjunto de documentos) que especifica las materias primas, con sus cantidades y materiales de envasado, y que incluye una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad determinada de un producto acabado, así como las instrucciones para el procesamiento y el control interno del proceso (27).
- garantía de la calidad (*quality assurance*): concepto muy amplio, que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Conjunto de medidas adoptadas a fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso previsto (27).
- gestión de la calidad (*quality management*): todas las actividades de la función global de gestión que determinan la política, los objetivos y las responsabilidades en materia de calidad, y su aplicación mediante métodos tales como la planificación de la calidad, el control de la calidad, la garantía de la calidad y el mejoramiento de la calidad dentro del sistema de calidad (14).
- hisopos (*swabs*): dispositivos empleados para obtener muestras de superficies irregulares o regulares a fin de determinar su contenido de microbios. El hisopo, que consiste generalmente en una varilla con un extremo absorbente, se humedece antes del muestreo, efectuado en una superficie específica. A continuación el instrumento se enjuaga en una solución salina estéril u otro disolvente, y el contenido se siembra en placas de agar nutriente para obtener una estimación de la carga microbiana viable existente en dicha superficie (20).
- instrucciones de procesamiento (*processing instructions*): (véase fórmula maestra) (27).

lote (*batch* o *lot*): cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto elaborado en un solo proceso o en una serie de procesos de manera que resulte homogéneo. En un proceso continuo de fabricación el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad deseada del producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sublotes, que más tarde se unen de nuevo para formar un lote final homogéneo (27).

lote simiente (*seed lot*):

lote simiente de trabajo (*working seed lot*): cultivo de un microorganismo distribuido a partir del lote simiente maestro y empleado en la producción. Los lotes simiente de trabajo se distribuyen en envases y se almacenan según lo explicado antes respecto a los lotes simiente maestros (7).

lote simiente maestro (*master seed lot*): cultivo de un microorganismo distribuido a partir de un solo producto a granel en envases en una sola operación de manera tal que se asegura la uniformidad, la ausencia de contaminación y la estabilidad. Un lote simiente maestro en forma líquida suele almacenarse a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ o a una temperatura más baja. Un lote simiente maestro congelado y liofilizado se almacena a una temperatura que comprobadamente garantiza la estabilidad.

sistema de lote simiente (*seed lot system*): sistema en que los sucesivos lotes de un producto derivan del mismo lote simiente maestro a un nivel de pases determinado. Para la producción ordinaria, se prepara un lote simiente de trabajo a partir de un lote simiente maestro. El producto acabado proviene del lote simiente de trabajo, sin más pases a partir del lote simiente maestro que los de la vacuna que los estudios clínicos permitan calificar de satisfactoria en lo que atañe a inocuidad y eficacia. Se lleva un registro del origen y el historial de pases del lote simiente maestro y del lote simiente de trabajo.

material de envasado (*packaging material*): cualquier material, inclusive material impreso, empleado en el envasado de un producto farmacéutico, con excepción de todo envase exterior utilizado para el transporte o embarque. Los materiales de envasado se consideran primarios cuando entran en contacto directo con el producto, y secundarios en caso contrario (27).

medida correctiva (*corrective action*): medida prevista en los procedimientos de operación normalizados y que se adopta al sobrepasarse los niveles de intervención (20).

muestreador de aire (*air sampler*): dispositivos o aparatos usados para obtener una cierta cantidad de aire en el momento fijado a fin de determinar el contenido de partículas o microbios del aire en el ambiente controlado (20).

niveles de intervención (*action levels*): en un ambiente controlado, niveles microbiológicos especificados en los procedimientos de operación normalizados; cuando se sobrepasan hay que emprender una investigación y adoptar medidas correctivas en función de sus resultados (20).

-
- niveles de alerta (*alert levels*): niveles microbianos especificados en los procedimientos de operación normalizados; cuando se sobrepasan se debe emprender una investigación para confirmar que el proceso siga bajo control. Los niveles de alerta son específicos de cada centro y se determinan sobre la base de los datos de partida aportados por un programa de monitoreo ambiental. Estos niveles de alerta pueden modificarse a la luz del análisis de tendencias efectuado en el marco del programa de monitoreo. Los niveles de alerta son siempre más bajos que los niveles de intervención (20).
- número de lote (*batch number* o *lot number*): combinación bien definida de números o letras que identifica un lote concreto en las etiquetas, los registros de lotes, los certificados de análisis, etc. (27).
- patrón de referencia (*reference standard*): todo material de identidad y pureza o potencia conocidas. Un patrón oficial es el que se obtiene de una fuente oficial, como la FB, la FEU o la OMS. Un patrón interno se puede obtener mediante la caracterización integral en cuanto a identidad, pureza o potencia por comparación con un patrón oficial, o mediante la determinación de la pureza absoluta por otras técnicas. Dependiendo del uso previsto (cualitativo o cuantitativo) y de la naturaleza de la valoración, se puede aceptar un grado de pureza mayor o menor (4).
- persona autorizada (*authorized person*): persona responsable de autorizar la circulación de los lotes del producto acabado para su venta. En algunos países la documentación de un lote del producto acabado debe ser firmada por una persona autorizada del departamento de producción, y los resultados de la prueba del lote deben ser firmados por una persona autorizada del departamento de control de la calidad para que pueda aprobarse la circulación del lote (27).
- plan de muestreo (*sampling plan*): plan documentado que describe los procedimientos y métodos de obtención de muestras de un ambiente controlado y que define los sitios de obtención de muestras y la frecuencia y el número de éstas, el análisis de los datos y la interpretación de los resultados (20).
- política de calidad (*quality policy*): objetivos generales y dirección de una institución con respecto a la calidad, según lo formalmente declarado por el nivel directivo (14).
- procedimiento de operación normalizado (PON) (*standard operating procedure, SOP*): procedimiento escrito autorizado con las instrucciones necesarias para realizar operaciones no necesariamente específicas de un producto o material determinado, sino de naturaleza más general (por ej., manejo, mantenimiento y limpieza de equipos; comprobación; limpieza de instalaciones y control ambiental; muestreo e inspección). Algunos procedimientos de esta naturaleza pueden utilizarse como complemento de la documentación específica de un producto, ya se trate de documentación maestra o de información relativa a la producción de lotes (27).
- procedimientos (*procedures*): descripción de las operaciones que se van a efectuar, las precauciones que hay que adoptar y las medidas directa o indirectamente aplicables relacionadas con la fabricación de un producto medicinal (7).

-
- procesado aséptico (*aseptic processing*): modo de procesar productos farmacéuticos y médicos que entraña la esterilización por separado del producto y del paquete o envase (recipiente, cierres o material de envasado para dispositivos médicos) y la transferencia del producto al envase y su cierre en condiciones microbiológicas minuciosamente controladas (20).
- proceso crítico (*critical process*): proceso que puede alterar la calidad del producto farmacéutico (27).
- proceso (*process*): conjunto de recursos y actividades interrelacionados por los cuales los insumos se transforman en productos (14).
- producción (*production*): todas las operaciones implicadas en la preparación de un producto farmacéutico, desde la recepción del material, pasando por el procesado y el envasado, hasta el producto acabado (27).
- producto a granel (*bulk product*): producto que ha pasado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último (27).
- producto acabado (*finished product*): producto que ha pasado por todas las fases de la producción, inclusive su introducción en el envase final y el etiquetado (27).
- producto intermedio (*intermediate product*): material parcialmente procesado que debe pasar por otras etapas de la fabricación antes de convertirse en producto a granel (27).
- programa de monitoreo ambiental (*environmental monitoring program*): programa documentado, ejecutado mediante procedimientos de operación normalizados, que describe en detalle los procedimientos y métodos usados para vigilar el nivel de partículas y microorganismos en ambientes controlados (aire, superficies, equipo del personal). El programa incluye sitios de muestreo, frecuencia del muestreo e investigaciones y medidas correctivas que deben aplicarse si se sobrepasan los niveles de alerta o intervención. También se describen los métodos de análisis de tendencias (20).
- promoción del crecimiento en los medios (*media growth promotion*): procedimiento basado en las indicaciones sobre la Promoción del Crecimiento en las Pruebas de Esterilidad y cuya finalidad es asegurar que los medios usados en el programa de monitoreo ambiental microbiológico o en las tandas de llenado de medios de cultivo sean capaces de sustentar el crecimiento de microorganismos indicadores y de aislados ambientales a partir de las muestras obtenidas en el programa de monitoreo (20).
- reconciliación (*reconciliation*): comparación, teniendo debidamente en cuenta el margen normal de variación, entre la cantidad de producto o material teóricamente producido o empleado y la cantidad realmente producida o empleada (27).
- recuento de partículas suspendidas en el aire (o recuento total de partículas) (*airborne particulate count* o *total particulate count*): las partículas detectadas tienen un diámetro de 0,3 μm , 0,5 μm o mayor. Cuando se especifica un determinado número de partículas, se trata del número máximo permisible de partículas por metro cúbico de aire (o por pie cúbico de aire) (20).

-
- recuento de partículas viables suspendidas en el aire (o recuento total de microbios aerobios suspendidos en el aire) (*airborne viable particulate count* o *total airborne aerobic microbial count*): cuando se especifica un determinado número de microorganismos, se trata del número máximo de unidades formadoras de colonias (UFC) por metro cúbico de aire (o por pie cúbico de aire) asociado a un Grado de Limpieza del ambiente controlado basado en el recuento de partículas suspendidas en el aire (20).
- registro (*record*): contiene el historial de cada lote de producto, con inclusión de su distribución, así como de cualquier otro factor pertinente relacionado con la calidad del producto acabado (7).
- registro maestro (*master record*): documento o conjunto de documentos que sirven de base para la documentación del lote (registro de lote en blanco) (27).
- registros de lotes (*batch records*): todos los documentos relacionados con la fabricación de un lote de producto a granel o producto acabado. Estos documentos contienen el historial de cada lote del producto y de las circunstancias pertinentes relacionadas con la calidad del producto acabado. (En la referencia 27, a los registros de lotes para producción se les denomina “registros de procesado de lotes”, y a los correspondientes a las operaciones de envasado, “registros de envasado de lotes »)
- rendimiento teórico (*theoretical yield*): cantidad que se produciría en cualquier fase adecuada de fabricación, procesado o envasado de un determinado medicamento, teniendo en cuenta las cantidades de los componentes empleados, si no se produjera ninguna pérdida ni error durante la producción efectiva (19).
- sistema de numeración de lotes (*batch numbering system*): procedimiento operativo normalizado que describe los detalles de la numeración de lotes.
- sistema (*system*): modelo regulado de actividades y técnicas interrelacionadas, de cuya combinación resulta un todo organizado (27).
- sitios de muestreo (*sampling sites*): en un ambiente controlado, lugares documentados donde se obtienen las muestras para evaluación microbiológica. En general los sitios de muestreo se seleccionan en función de su potencial de contacto producto/envase/cierre (20).
- testigo (*control*): los testigos tienen una composición similar a la sustancia problema y se valoran al mismo tiempo, en las mismas condiciones de análisis y por el mismo método. Los resultados con ellos obtenidos se usan para calcular la media y la desviación estándar. Los testigos permiten determinar la exactitud de la prueba (4).

Apéndice 5

PON proporcionados por los fabricantes de vacunas

Laboratorios de Productos Biológicos de Salud Pública de Massachusetts

Traducción de la OMS

- 1) Inspección visual final de los viales de vacunas 109
- 2) Programa de capacitación en PAF para el personal del laboratorio de productos biológicos 120
- 3) Monitoreo microbiano del ambiente durante el proceso de llenado 124
- 4) Programa de control de plagas 137
- 5) Valoración de la proteína BCA. Prueba de producto residual en equipo y superficies limpiados 140
- 6) Uso de gabinetes de bioseguridad y campanas de flujo laminar 146

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil (original Portugues)

Traducción (ingles-portugues) de la OMS

- 1) Control de procedimientos de operación normalizados 149
- 2) Operación del autoclave de doble puerta con capacidad de 4500 litros
154

Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaria de Salud, México

Originales proporcionados por la Gerencia

- 1) Procedimiento general de limpieza y desinfección de áreas asépticas. 159
- 2) Procedimiento para efectuar la determinación de aluminio (adyuvante)

1) Inspección visual final de los viales de vacunas		
PON: <u> B4-B </u> Rev.: <u> E </u> Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>		
Procedimiento: <u> Inspección visual final de los viales de vacuna </u>		
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMALIZADO		
División: <u> Control de calidad </u>	Rev.: <u> E </u>	PON: <u> B4-B </u>
Redactado por: <u> K. Simani </u>	Fecha: <u> 5/8/95 </u>	Sustituye a: <u> 9/91 </u>
Aprobación de Depto.: <u> [firma] </u>	Fecha: <u> 5/16/95 </u>	Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>
Aprobación de GC: <u> [firma] </u>	Fecha <u> 5/16/95 </u>	Vigente desde: <u> 5/16/95 </u>
Procedimiento: <u> Inspección visual final de los viales de vacuna </u>		
I. Objetivo:		
Describir la inspección visual de los productos vacunales.		
II. Alcance:		
Inspección visual de las vacunas		
III. Responsabilidad:		
Los inspectores visuales de CC tienen que seguir este PON. El jefe de CC o el subdirector de OC deben examinar los resultados de la inspección. El supervisor de CC debe actualizar este PON cuando sea necesario.		
IV. Equipo:		
Lámpara fluorescente con fondo oscuro		
Lámpara fluorescente con filtro polarizador		
V. Procedimiento:		
Todos los viales del producto acabado de la vacuna se observan visualmente mediante inspección con luz polarizada y fluorescente. Todos los viales que comprenden el lote se inspeccionan individualmente durante cinco segundos bajo cada tipo de luz. Solo se puede inspeccionar un lote en un momento dado. Por consiguiente, el área debe despejarse antes de la inspección. Este procedimiento habrá de documentarse en el libro titulado "Registro de		

limpieza”.

PON: B4-B Rev.: E Pág. 2 de 3
Procedimiento: Inspección visual final de los viales de vacuna

A. Criterio de aceptación/rechazo de viales

1. Criterios de rechazo de partículas extrañas

Los viales se rechazan si se observa cualquiera de las siguientes cosas:

- a) pelusa/polvo
- b) fragmentos del tapón
- c) partículas de silicona
- d) limaduras de aluminio
- e) astillas de vidrio
- f) otras partículas que no se identifiquen

2. Integridad y defectos del cierre del vial

Los viales se rechazan por sellado incorrecto, mala colocación de la cápsula o cualquier defecto del cierre. Los viales de vidrio no deben estar agrietados ni presentar las graves imperfecciones de moldeo mencionadas en las secciones I y II del cuadro I.

3. Volumen de llenado inexacto

Para estimar el volumen de llenado correcto de cada vial se utiliza un vial calibrado. Se rechazarán los viales que contengan un volumen menor.

4. Comprobación de la homogeneidad del vial

A lo largo del proceso de inspección visual de las vacunas DPT, TdaP y DtaP, los inspectores de CC tendrán que determinar si el producto es homogéneo en todo el lote que se inspecciona. Se rechazarán los viales que muestren falta de homogeneidad.

B. Criterios de aceptación/rechazo del lote

Si 10% o más de los viales de un lote se rechazan por contener partículas, la totalidad del lote se someterá a una segunda inspección. En la segunda inspección visual se aplicarán los mismos criterios que en la primera. Si la proporción de rechazo de viales en la segunda inspección es de 2% o menor, se considera que el lote aprueba la inspección. Si dicha proporción es mayor de 2%, habrá que inspeccionar el lote por tercera vez, aplicando los mismos criterios que en la primera inspección. Si en la tercera inspección la proporción de viales rechazados es de 0,5% o menor, se considera que el lote aprueba la inspección. Si es mayor de 0,5%, se rechazará el lote por completo.

C. Disposición de los viales rechazados

Todos los viales rechazados se etiquetarán para indicar que no han aprobado la inspección visual. Un técnico de CC hace el recuento de los viales rechazados y rellena, firma y fecha el formulario llamado «Informe de inspección visual final de los viales: disposición de los viales rechazados» (IPQC-363).

Los viales rechazados que no aprobaron la inspección visual se rotularán como corresponde y se depositarán en el recipiente de residuos ubicado en el cuarto G-27. Estos viales son destruidos por el departamento de llenado y distribución. Los inspectores de CC registrarán la fecha de la disposición en el formulario «Disposición de viales finales rechazados» (IPQC-363).

Si un lote no aprueba la inspección visual de los viales, se someterá por completo a cuarentena y se notificará a los jefes del departamento de vacunas y el de llenado y distribución.

D. Reconciliación de viales

Al finalizar la inspección visual se hará una reconciliación del número de viales y la cantidad total informada a los inspectores de CC deberá ser semejante a la declarada por el departamento de llenado y distribución.

Para todos los lotes de vacunas el recuento se hace utilizando bandejas de muestras que pueden contener 284 viales de 5 ml, 179 viales de 10 ml y 215 viales de 2 ml.

Si hay alguna discrepancia entre el número observado y el número previsto, habrá que repetir el recuento. Si al repetir el recuento sigue habiendo diferencias, se notificará inmediatamente al jefe de laboratorio de CC o al supervisor de CC para la investigación correspondiente y las medidas correctivas del caso.

NOTA: CC puede asimismo dar por terminada la inspección y aguardar al recuento de llenado y distribución. Se enviará entonces un memorando por el departamento de llenado y distribución al de garantía de la calidad para explicar los resultados del recuento, el motivo de la discrepancia, y dar por terminada la secuencia repetitiva.

VI. Documentación:

Los datos resumidos de la inspección visual de un lote de producto se registran en formularios titulados «Informe de la inspección visual final de los viales» (IPQC-370). El formulario original IPQC de inspección visual final de los viales lo empieza a llenar el asistente administrativo de CC antes de la fecha de llenado, y se entrega a llenado y distribución para que agregue los datos necesarios. El formulario original IPQC-370 se devuelve a CC junto con el producto. El formulario, así como los impresos de computadora, será firmado por los operarios y examinado y aprobado por el supervisor de control de la calidad. Se enviarán copias a los jefes de llenado y distribución, fraccionamiento y garantía de la calidad.

NOTA: Utilizar el formulario IPQC-364 de análisis de tendencias para registrar los defectos/rechazos por lote.

VII. Secuencia de revisiones:

Rev. Nº	Vigente desde	Modificación
C	[2/91]	[-]
D	[9/91]	[-]
E	[5/16/95]	Procedimientos actualizados

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
INFORME DE LA INSPECCIÓN VISUAL FINAL DE LOS VIALES**

Producto: (encerrar en un círculo)

T	DTP	TdaP	HIBT
Td	DT	DtaP	Otros
AP			

Lote N° _____

Fecha de llenado: _____ **N° de envases** _____

N° de viales que se inspeccionarán: _____

RESULTADOS DE LA INSPECCIÓN

Inspección: Fecha de inicio: _____ Fecha de finalización _____

Total de viales rechazados: _____

Categorías

1. Viales agrietados _____
2. Defecto de cierre _____
3. Falta de tapón _____
4. Volumen de llenado incompleto _____
5. Partículas
a. Pelusa/polvo _____
b. Material proteínáceo _____
c. Otro [] _____
d. Otro [] _____
6. Viales turbios _____
7. Otros [] _____
8. Defectos evidentes en el vial _____

Operario: _____ **Fecha:** _____

Operario _____ **Fecha** _____ **Examinado por:** _____

Rev. _____ *B4-B* _____ **Sustituye a:** _____ *E* _____ **PON** *1* _____ **IPQC-370**

LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD

INFORME DE LA INSPECCIÓN VISUAL FINAL DE LOS VIALES:
DISPOSICIÓN DE LOS VIALES FINALES RECHAZADOS

Producto: _____ Lote N° _____

_____ viales rechazados fueron contados el ____/____/____ por: _____

Los siguientes viales rechazados se devolvieron a fraccionamiento _____

se entregaron a llenado y distribución _____

se conservaron en CC _____

_____/_____/____ por _____

Desglose: _____

Viales recibidos por: _____ el ____/____/____.

Examen de CC: _____ Fecha _____

Rev. _____ 5/95 _____ Sustituye a: _____ 4/95 _____ PON B4-A,B4-B,B4-C IPQC-364

Aprobación Depto:
[Firma]

Fecha:
[5/16/95]

Aprobación de CC:
[Firma]

Fecha:
[5/16/95]

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD**

ANÁLISIS DE TENDENCIAS DE LA INSPECCIÓN VISUAL DE RECHAZOS POR LOTE

Producto [N° de Lote] : _____

Caja No	Grietas	Defectos evidentes	Volumen de llenado	Partículas: pelusa/polvo	Rechazos proteína	Defecto de cierre	Otro	Otro	Rechazos totales	No de viales por caja
Total										

(2)

Notas a pie de página:

- a: Partículas negras
- b: Vial roto
- c: Sin tapón
- d: Vial vacío
- e: _____
- f: _____

Examen de CC: _____ Fecha _____

Rev. 5/95 Sustituye a: 4/95 PON B4-A,B4-B,B4-C IPQC-364

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [5/16/95]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [5/16/95]
------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------

CUADRO 1

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD**

DEFECTOS DE VIALES DE VIDRIO

I. Defectos críticos

- 1) Espigas de vidrio
- 2) Columpios (arcos de vidrio, generalmente entre las paredes laterales)
- 3) Partícula de vidrio fusionada en el interior
- 4) Restos de insectos u otros animales o partículas contaminantes de origen animal
- 5) Paredes delgadas
- 6) Cuello estrecho
- 7) Fragmentos de vidrio sueltos en el interior que no pueden extraerse con aire o aspiradora
- 8) Orificio o superficie de sellado desportillado
- 9) Aletas (la línea de separación forma una lámina delgada)
- 10) Capacidad nominal inferior al volumen legal
- 11) Envase hecho de un tipo de vidrio que tiene una composición menos resistente a las sustancias químicas que el especificado.

II. Defectos funcionales de importancia

- 1) Superficie de sellado áspera o desigual
- 2) Rosca desportillada
- 3) Dimensiones que rebasan la tolerancia
- 4) Capacidad de rebose inferior al mínimo de tolerancia
- 5) Capacidad nominal mayor que la especificada
- 6) Sustancias extrañas en el interior del frasco (moho, aditivo, aceite, etc.)
- 7) Piedras, moderadores de la combustión, grietas
- 8) Abolladura en forma de mariposa
- 9) Fondo redondo
- 10) Cuello excéntrico
- 11) Defecto del acabado o el reborde por el cual el cierre se «asienta» sobre el reborde o causa un cierre incompleto
- 12) Soplado incompleto o forma imperfecta del frasco
- 13) Estallido (rotura de la pared)
- 14) Los viales presentan un olor; viales contaminados.

PON B4-b
REV. 5/95

CUADRO 1 (CONTINUACIÓN)

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD**

DEFECTOS DE VIALES DE VIDRIO

III. Defectos de aspecto importantes

- 1) Las dimensiones sobrepasan la tolerancia pero no causan defecto funcional
- 2) Vial inclinado o que se mueve como mecedora
- 3) Ampolla, burbuja de aire
- 4) Asimetría excesiva o concavidad de la lámina
- 5) Tratamiento inapropiado o insuficiente de la superficie
- 6) Aspereza excesiva de la superficie
- 7) Paredes con estrías excesivas
- 8) Raspaduras
- 9) Línea de separación o sello del cuello prominente
- 10) Lámina del fondo desalineada o mal acoplada
- 11) Color distinto del especificado
- 12) Estrías o manchas de color en el material

IV. Defectos de aspecto menores

- 1) Abolladuras
- 2) Semillas (pequeñas burbujas de aire)
- 3) Lágrimas
- 4) Marcas de viruela
- 5) Escamas
- 6) Adherencias
- 7) Superficie ondulada o rizada
- 8) Ampolla pequeña.

PON B4-b
REV. 5/95

2) Programa de capacitación en PAFa para el personal del laboratorio de productos biológicos

PON: <u> B4-B </u> Rev.: <u> E </u> Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>		
Procedimiento: <u>Programa de capacitación en PAF para el personal de laboratorio de productos biológicos</u>		
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMALIZADO		
División: <u> Garantía de la calidad </u>	Rev.: <u> 1 </u>	PON: <u> 16GN002 </u>
Redactado por: <u> D.A. Povey </u>	Fecha: <u> 1/96 </u>	Sustituye a: <u> 6/8/94 </u>
Aprobación de Depto.: <u> [firma] </u>	Fecha: <u> 5/17/96 </u>	Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>
Aprobación de GC: <u> [firma] </u>	Fecha <u> 5/20/96 </u>	Vigente desde: <u> </u>
Procedimiento: <u>Programa de capacitación en PAF para el personal de laboratorio de productos biológicos</u>		
I. Objetivo:		
El objetivo del presente PON es describir el programa de capacitación para el personal del laboratorio de productos biológicos, a fin de reforzar el adiestramiento general en materia de PAF.		
II. Alcance		
El presente PON se aplica a la capacitación periódica en PAF de todas las unidades que tienen que ver con los laboratorios de productos biológicos.		
III. Responsabilidad		
Compete al personal de garantía de la calidad facilitar y fortalecer la capacitación actualizada en las prácticas adecuadas de fabricación actuales (PAFa).		
Cada departamento puede también proporcionar su propia capacitación en PAFa. Esta no tiene que coincidir con el programa de GC. El jefe de GC o el subdirector de operaciones de calidad tienen la responsabilidad de velar por que el presente PON sea aplicado y se actualice según sea necesario.		
IV. Equipo		
El necesario para cada tema.		

V. Procedimiento

- A. Determinar qué tipo de capacitación necesita el personal. Algunos temas podrían ser: documentación, microbiología básica, técnicas adecuadas de uso de batas, posibles fuentes de contaminación, taller de redacción, secciones de CFR.
- B. Cada tema se puede enseñar durante tres meses o seis meses. Fórmese un grupo para el primer mes. Durante el segundo mes organícese una variedad de foros sobre diferentes temas afines, o colóquense carteles y publíquese un anuncio en un boletín de noticias del laboratorio o en los sobres de la nómina de pago. Culmínelo organizando un concurso de todo el laboratorio en el último mes.
1. Clase: Procure que la clase no dure más de una hora. Establezca los objetivos de la clase y muéstrelos (en la pizarra, mediante una transparencia de retroproyección, etc.). Incluya algunos de los siguientes elementos:
 - a) una prueba previa;
 - b) ejemplos reales (documentación en casa = chequera);
 - c) ejemplos del propio departamento y algunas actividades afines;
 - d) un examen escrito, y
 - e) una evaluaciónProcure aplicar métodos para alentar el debate. Al terminar la clase, vuelva a referirse a los objetivos y a lo que se enseñó durante ésta.
 2. Foros abiertos: Pueden constituir una buena manera de reforzar los PON ya implantados o de discutir las mejoras que podrían hacerse.
 3. Publicaciones: Los recordatorios constantes de los temas son buenos refuerzos.
 4. Concurso: Se debe organizar un concurso de todo el laboratorio que ayude a las personas a reflexionar sobre el tema. Los operarios pueden trabajar en equipos de cuatro miembros como máximo. Cada concurso puede tener sus propias reglas, y los jueces serán del departamento de GC.
 5. Calendario: Los talleres departamentales se programarán durante periodos semanales. Otros talleres se ofrecerán a grupos de cuatro o más personas, según convenga a éstas.
- C. Créditos. Cada operario debe acumular tres créditos por cada tema. Los créditos se podrán obtener por las actividades aprobadas por GC, como se indica a continuación:

Actividad	Nº de créditos
Asistir a una charla sobre PAF	1
Dirigir una charla sobre PAF	2
Participar en el concurso	1/2
Participar en la sesión final	1/2
Clases extramuros	2
Finalizar un modulo de capacitación sobre actualización de 1994	1

Otras actividades se evaluarán con respecto al número de créditos que proporcionarán, a medida que se desarrollen.

Se enviará un memorando al gerente y al subdirector del departamento con los nombres de los operarios que no hayan acumulado el número mínimo de créditos por tema.

VII. Documentación

- A. Lleve un archivo de cada tema. Incluya las diapositivas, apuntes, cuestionarios escritos e inscripciones en el concurso.
- B. Cada participante deberá firmar el formulario IPQA-016, "Asistencia a la capacitación"

VIII. Secuencia de revisiones

Revisión N°	Vigente desde	Cambio
Nuevo	6/8/94	Nuevo documento
1		Se eliminaron las referencias a la base de datos de seguimiento de la capacitación. Se hizo hincapié en los programas de capacitación "periódicos".

3) Monitoreo microbiano del ambiente durante el proceso de llenado

PON: <u> D4 </u> Rev.: <u> B </u> Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>		
Procedimiento: <u> Monitoreo microbiano del ambiente durante el proceso de llenado </u>		
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMALIZADO		
División: <u> Control de la calidad </u>	Rev.: <u> B </u>	PON: <u> D4 </u>
Redactado por: <u> K. Simani/M. Bishara </u>	Fecha: <u> 3/93 </u>	Sustituye a: <u> 11/90 </u>
Aprobación de Depto.: <u> [firma] </u>	Fecha: <u> 4/16/93 </u>	Pág. <u> 1 </u> de <u> 3 </u>
Aprobación de GC: <u> [firma] </u>	Fecha <u> 4/16/93 </u>	Vigente desde: <u> 4/16/93 </u>
Procedimiento: <u> Monitoreo microbiano del ambiente durante el proceso de llenado </u>		
I. Finalidad		
La finalidad del presente PON es describir el método y los materiales usados para monitorear la carga biológica microbiana de las habitaciones de llenado durante cada llenado.		
II. Alcance		
Este procedimiento se aplica únicamente al monitoreo de las habitaciones de llenado en los laboratorios de productos biológicos.		
III. Responsabilidades		
El personal de llenado y de CC tiene a su cargo el seguimiento del presente PON. Los supervisores de CC son los responsables de velar por que se cumpla este PON y se actualice conforme sea necesario.		
IV. Material		
Para monitorear la operación de llenado se usan dos tipos diferentes de placas de agar.		
A Placas de contacto		
Las placas de contacto Rodac irradiadas y en bolsa doble se hacen de agar soya tripticasa con lecitina y polisorbato 80 y son elaboradas por Remel o BBL. Si es necesario, estas placas pueden obtenerse también de la División Central de Servicios de Medios de Cultivo. Las placas se someten a cuarentena y se liberan según lo dispuesto en el PON «Prueba de control de placas Rodac, placas de contacto irradiadas en doble bolsa, placas de asentamiento y placas TSA», PON N°: F1a. las placas se almacenan a una temperatura entre 2 y 8 °C hasta que se usan.		

IV. Material (continuación)

B. Placas de agar soya tripticasa para el muestreador de hendidura

Las placas de agar soya tripticasa se hacen con el medio deshidratado adquirido de disco. Las placas son preparadas por el bacteriólogo de CC utilizando placas de Petri estériles de 150 x 15 mm. Estas placas se someten a cuarentena y son liberadas según lo señalado en el PON « PON «Prueba de control de placas Rodac, placas de contacto irradiadas en doble bolsa, placas de asentamiento y placas TSA» N° F1a.

V. Método

El día anterior a un llenado programado, se saca del refrigerador el número necesario de placas y se ponen bajo la campana de luz UV durante 30 minutos. Las placas liberadas para su uso serán inspeccionadas por dos operarios del departamento de CC. Posteriormente, las placas se colocan en una caja de plástico junto con los formularios «Monitoreo microbiano del aire durante la operación de llenado aséptica, BG-34» (líquido: formulario N° IPQC-20; liofilizado: formulario N° IPQC-21), «Monitoreo microbiano del personal durante la operación de llenado aséptica, BG-34» (líquido: formulario N° IPQC-22; liofilizado: formulario N° IPQC-023) y un ejemplar del formulario de liberación de placas debidamente cumplimentado (formulario N° IPQC-024). Todo ello se entrega al departamento de llenado.

Antes de usarlas, el departamento de llenado limpia y desinfecta las placas por fuera con solución estéril de alcohol al 70%. El personal de llenado inspecciona visualmente todas las placas recibidas de CC para comprobar su esterilidad. A continuación, se colocan las placas en áreas críticas y también en áreas que representan «las peores condiciones posibles». Estos puntos se anotan e indican en el formulario «Monitoreo microbiano del aire durante operaciones de llenado asépticas» (líquido: formulario N° IPQC-20; liofilizado: formulario N° IPQC-21). Además, el personal de llenado es monitoreado durante la operación de llenado, tomando muestras de los puntos mencionados en el formulario «Monitoreo del personal durante la operación de llenado aséptica, BG-34» (líquido: formulario N° IPQC-2; liofilizado: formulario N° IPQC-23).

Inmediatamente después del llenado, las placas se devuelven al departamento de control de la calidad, donde se incuban a una temperatura de 30 a 35 °C durante dos a cinco días (el mínimo indispensable es de 48 horas, pero una incubación de cuatro días es óptima).

- NOTAS:**
- 1) Siempre que se cancela o pospone un llenado, las placas que se usarían para éste deberán regresarse a CC. El operario de CC desechará estas placas. Cuando se efectúe el llenado se expedirán nuevas placas.
 - 2) Toda placa entregada a CC después de una operación de llenado será examinada por un operario de CC sin abrir la envoltura. Si cualquier placa aparece agrietada o dañada de algún modo, se descartará de inmediato. Esto habrá de documentarse en el formulario adecuado.

VI. Criterios de aceptación

Place	Nivel de alerta	Nivel de intervención
Muestreador STA	$\geq 0,03$ UFC/ft ³	$\geq 0,1$ UFC/ft ³ o tres niveles de alerta consecutivos
Monitoreo de superficies: área no crítica	≥ 10 UFC/sitio	tres llenados consecutivos a nivel de alerta
área crítica	≥ 1 UFC/sitio	≥ 3 UFC en un solo sitio o tres llenados consecutivos a nivel de alerta
Monitoreo de superficies: área no crítica	≥ 12 UFC/persona	tres llenados consecutivos a nivel de alerta o tres niveles de alerta consecutivos por persona
área crítica	≥ 2 UFC/persona	≥ 3 UFC por persona o tres llenados consecutivos a nivel de alerta o tres niveles de alerta consecutivos por persona

(29)

VII. Resultados

Durante el periodo de incubación, las placas se examinan visualmente todos los días hasta el cuarto o quinto, para ver si hay crecimiento. Si se produce crecimiento en cualquier momento del periodo de incubación y el número de colonias sobrepasa los límites de alerta, el departamento de CC expedirá un formulario «Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados» (Nº IPQC-025). En este documento se indicará si es la primera, segunda o tercera vez consecutiva que se ha alcanzado el nivel de alerta o intervención. Después de que el operario de CC rellena las secciones adecuadas, el formulario se presentará al supervisor de CC para su revisión. Posteriormente, el informe será enviado al departamento de garantía de la calidad.

La intervención inmediata solo será necesaria cuando se sobrepasen los límites de intervención.

Si se han sobrepasado los límites de intervención, GC enviará copias de los datos a todos los miembros del grupo de monitoreo ambiental (GMA) y dará instrucciones a los miembros interesados para que inicien el proceso de investigación. Consúltense los formularios Nº IPQC-025 y PON Nº 211.113b.003. Si es necesario, se realizará una reunión del GMA para evaluar la situación y recomendar las medidas correctivas adecuadas que hay que tomar.

Miembros del GMA: Greg McNeil, Donna Welch, Kamran Simani, Roger Anderson, Maher Bishard, Jeanne Leszczynski

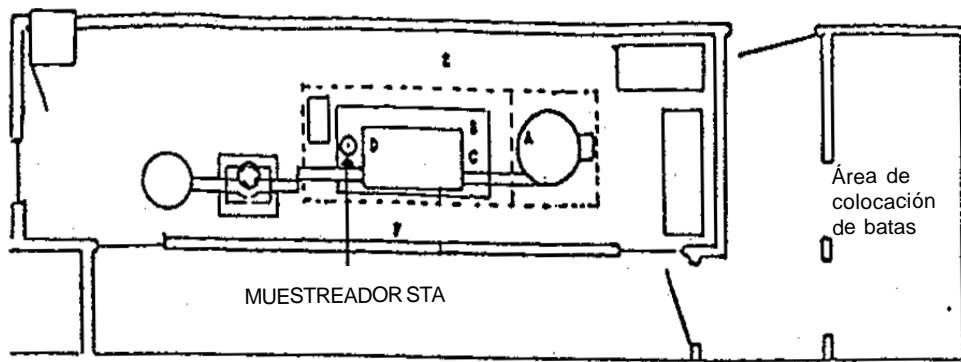
VIII. Registros

Una copia de todos los formularios se envía al departamento de llenado y distribución, y los originales se archivan en el cuaderno titulado «Monitoreo ambiental de las operaciones de llenado».

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
SÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LÍQUIDOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



1) Placas Rodac, incubar a 30-35 °C ____ días N° de lote de doble bolsa irradiada: _____
Fecha caducidad: _____

Placa No	Ubicación	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
				APROBADO	ALERTA	INTERVENCIÓN
A	Desmezclador					
B	Plataforma inferior					
C	Rueda On Start					
D	Plataforma superior					
E	Piso por fuera de la cortina, norte					
F	Piso por fuera de la cortina, sur					

**Criterios de aceptación:
monitoreo de superficie**

Nivel de alerta

Nivel de intervención

no crítica

≥ 10 UFC/sitio

tres llenados consecutivos en nivel de alerta

crítica
(zona sombreada)

≥ 1 UFC/sitio

≥3 UFC en un solo sitio o tres llenados consecutivos en nivel de alerta

Si se alcanza el nivel de intervención, llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a CC.

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-020

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
SÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LÍQUIDOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____

2) Placa de muestreador con hendidura, incubar a 30-35 °C por _____ días.

N° de lote de placa STA: _____ Fecha de caducidad: _____

Tiempo de exposición: _____

Placa	Ubicación	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Identidad
	Véase el diagrama en la pág. 1			

(3)

Criterios de aceptación: *Placa STA*

Nivel de alerta

≥0,03 UFC/ft³

Nivel de intervención

≥0,1 UFC/ft³ o tres niveles de alerta consecutivos

UFC/ft³ = $\frac{\text{(número total de UFC/placa)}}{\text{(tiempo total de exposición en minutos)}}$

_____ UFC/placa = _____ UFC/ ft³

Criterios satisfechos: (encerrar en un círculo) APROBADO / ALERTA / INTERVENCIÓN

Si se alcanza el nivel de intervención llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-020

Aprobación Depto:
[Firma]

Fecha:
[4/16/93]

Aprobación de CC:
[Firma]

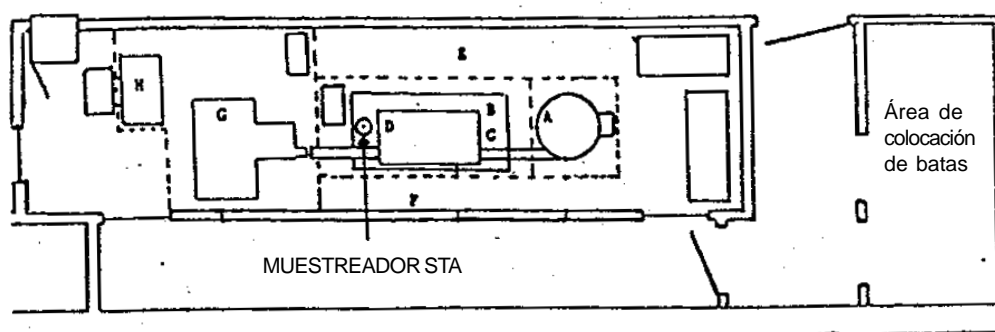
Fecha:
[4/16/93]

pág. 2 de 2

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
ASÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LIOFILIZADOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



1) Placas Rodac, incubar a 30-35 °C _____ días N° de lote de doble bolsa irradiada: _____
Fecha caducidad: _____

Placa No	Ubicación	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
				APROBADO	ALERTA	INTERVENCIÓN
A	Desmezclador					
B	Plataforma inferior					
C	Rueda On Start					
D	Plataforma superior					
E	Piso por fuera de la cortina, norte					
F	Piso por fuera de la cortina, sur					
G	Plataforma de carga de bandejas					
H	Plataforma selladora de calor					

**Criterios de aceptación:
monitoreo de superficie**

área no crítica

Nivel de alerta

≥ 10 UFC/sitio

Nivel de intervención

tres llenados consecutivos en nivel de alerta

crítica (zona sombreada)

≥ 1 UFC/sitio

≥ 3 UFC en un solo sitio o tres llenados consecutivos a nivel de alerta

Si se alcanza el nivel de intervención, llénesse inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-021

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
ASÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LIOFILIZADOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____

2) Placa de muestreador con hendidura, incubar a 30-35 °C por _____ días.

N° de lote de placa STA: _____ Fecha de caducidad: _____

Tiempo de exposición: _____

Placa	Ubicación	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Identidad
	Véase el diagrama en la pág. 1			

(31)

Criterios de aceptación: Placa STA

Nivel de alerta

≥ 0,03 UFC/ft³

Nivel de intervención

≥ 0,1 UFC/ft³ o tres niveles de alerta consecutivos

UFC/ft³ = (número total de UFC/placa)
 (tiempo total de exposición en minutos)

_____ UFC/placa = _____ UFC/ ft³

Criterios satisfechos: (encerrar en un círculo) APROBADO / ALERTA / INTERVENCIÓN

Si se alcanza el nivel de intervención llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-021

Aprobación Depto:
[Firma]

Fecha:
[4/16/93]

Aprobación de CC:
[Firma]

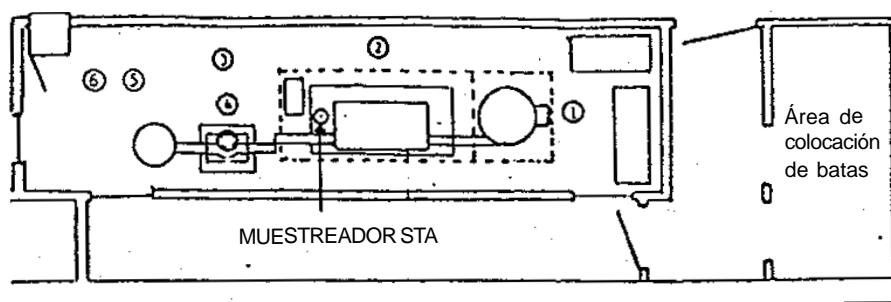
Fecha:
[4/16/93]

pág. 2 de 2

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
ASÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LÍQUIDOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



Placas Rodac, incubar a 30-35 °C por ____ días N° de lote de placa Rodac: _____
Fecha caducidad: _____

Descripción de la ubicación del monitoreo del empleado (véase el diagrama anterior)	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
			Aprobado	Alerta	Intervención
Persona No 1, palma					
Persona No 2, pecho					
Persona No 3, pecho					
Persona No 4, pecho					
Persona No 5, pecho					
Persona No 6, pecho					

(33)

Criterios de aceptación: monitoreo de superficie	Nivel de alerta	Nivel de intervención
área no crítica	≥ 12 UFC/persona	tres llenados consecutivos en nivel de alerta o tres niveles de alerta onsecutivos por persona
crítica (zona sombreada)	≥ 2 UFC/persona	≥ 3 UFC/persona o tres llenados consecutivos a niveles de alerta o tres niveles consecutivos de alerta por persona

Si se alcanza el nivel de intervención, llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

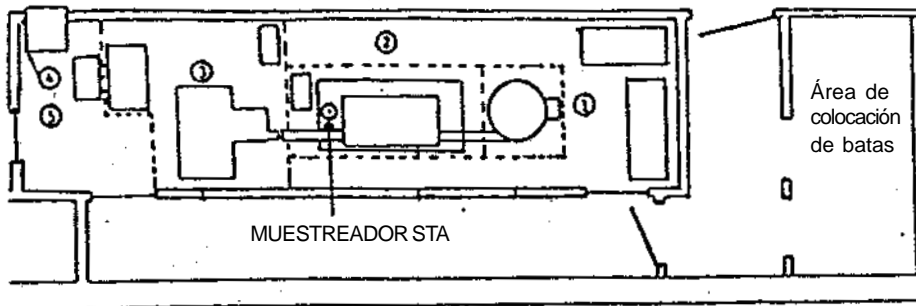
Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-022

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [4/16/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [4/16/93]
------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
MONITOREO MICROBIANO DEL AIRE DURANTE LAS OPERACIONES DE LLENADO
ASÉPTICAS: BG-34
PRODUCTOS LIOFILIZADOS**

Nombre del producto: _____

Lote N°: _____ Fecha de llenado: _____



Placas Rodac, incubar a 30-35 °C por ____ días N° de lote de placa Rodac: _____
Fecha caducidad: _____

Descripción de la ubicación del monitoreo del empleado (véase el diagrama anterior)	Total de UFC/placa	No de colonias (moho)	Criterios cumplidos (marcar 1)		
			Aprobado	Alerta	Intervención
Persona No 1, palma					
Persona No 2, pecho					
Persona No 3, pecho					
Persona No 4, pecho					
Persona No 5, pecho					
Persona No 6, pecho					

**Criterios de aceptación:
monitoreo de superficie**

área no crítica

Nivel de alerta

≥ 12 UFC/persona

Nivel de intervención

tres llenados consecutivos en nivel de alerta o tres niveles de alerta onsecutivos por persona

crítica (zona sombreada)

≥ 2 UFC/persona

≥ 3 UFC/persona o tres llenados consecutivos a niveles de alerta o tres niveles consecutivos de alerta por persona

Si se alcanza el nivel de intervención, llénese inmediatamente el formulario N° IPQC-025 "Monitoreo ambiental: niveles de alerta/intervención alcanzados" y notifíquese de inmediato a GC.

Operario: _____ Fecha: _____ Examinado por: _____ Fecha: _____

Ingresado en la computadora de llenado y distribución por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/90 PON D4 IPQC-023

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [4/16/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [4/16/93]
-------------------------------------	----------------------------	-------------------------------------	----------------------------

APÉNDICE II
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD

FORMULARIO DE LIBERACIÓN DE PLACAS

_____ placas de contacto del lote N° _____ se entregaron a _____

_____ placas de asentamiento del lote N° _____ se entregaron a _____

_____ placas TSA o tiras del lote N° _____ se entregaron a _____

y fueron liberadas para su uso basándose en las siguientes pruebas:

Esterilidad _____

Inspección visual _____

Tasa de contaminación (%) para los lotes especificados anteriormente

Placas Rodac _____ de asentamiento _____ TSA _____

Fecha de caducidad _____

Finalidad de uso _____

N° de lote de producto _____

Operario N° 1 _____ Fecha: _____

Operario N° 2 _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Rev. _____ 9/93 _____ Sustituye a: _____ 3/93 _____ PON _____ D4.F1a _____ IPQC-024

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [10/12/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [10/12/93]
------------------------------	----------------------	------------------------------	----------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTOS DE CC/GC
MONITOREO AMBIENTAL: NIVELES DE ALERTA/INTERVENCIÓN ALCANZADOS**

Nombre del producto: _____ Lote N°: _____

Fecha: _____

Duración del llenado _____

Categoría ambiental	Sitio de muestreo	Nivel alcanzado (encerrar en un círculo)	Frecuencia (encerrar en un círculo)		
STA/SMA		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (superficies) crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (superficies) no crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (personal) crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.
Rodac (personal) no crítica		Alerta / Intervención	1o.	2o.	3o.

(35)

Información sobre el microorganismo:

- Cantidad: _____ UFC/placa o _____ UFC/ft³ después de
_____ días de incubación a _____ °C.
- Ubicación sobre la placa: _____
- Identidad: _____
- La identidad se confirmará después: S / N NC (no corresponde)
- Parte de la base de datos de los MPHBL: S / N si no, explicar

Formulario rellenado por: _____ Fecha: _____

Enviar formulario a garantía de la calidad _____ Fecha: _____

Rev. _____ 3/93 Sustituye a: _____ 11/90 PON _____ D4 IPQC-025

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTOS DE CC/GC
MONITOREO AMBIENTAL: NIVELES DE ALERTA/INTERVENCIÓN ALCANZADOS**

La presente sección deberá ser cumplimentada por garantía de la calidad:

Se necesitan medidas inmediatas

- Enviar copias de los datos a todos los miembros del GMA Sí / No
- Iniciar investigaciones de OC y llenado Sí / No
- Detener las operaciones de llenado Sí / No
- Otras medidas (especificar): _____

Criterios de aceptación

Place	Nivel de alerta	Nivel de intervención
Muestreador STA	$\geq 0,03$ UFC/ft ³	$\geq 0,1$ UFC/ft ³ o tres niveles de alerta consecutivos
Monitoreo de superficies: área no crítica	≥ 10 UFC/sitio	tres llenados consecutivos a nivel de alerta
área crítica	≥ 1 UFC/sitio	≥ 3 UFC en un solo sitio o tres llenados consecutivos a nivel de alerta
Monitoreo de superficies: área no crítica	≥ 12 UFC/persona	tres llenados consecutivos a nivel de alerta o tres niveles de alerta consecutivos por persona
área crítica	≥ 2 UFC/persona	≥ 3 UFC por persona o tres llenados consecutivos a nivel de alerta o tres niveles de alerta consecutivos por persona

(29)

cc. Greg McNeil, Donna Welch, Kamram Simani, Maher Bishara,
Dr. Jeanne Leszczynski, Dr. Roger Anderson

Rev. 3/93 Sustituye a: _____ PON D4 IPQC-025

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [4/16/93]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [4/16/93]
------------------------------	---------------------	------------------------------	---------------------

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD**

FORMULARIO DE LIBERACIÓN DE PLACAS

_____ placas de contacto del lote N° _____ se entregaron a _____

_____ placas de asentamiento del lote N° _____ se entregaron a _____

_____ placas TSA o tiras del lote N° _____ se entregaron a _____

y fueron liberadas para su uso basándose en las siguientes pruebas:

Esterilidad _____

Inspección visual _____

Tasa de contaminación (%) para los lotes especificados anteriormente

Placas Rodac _____ de asentamiento _____ TSA _____

Fecha de caducidad _____

Finalidad de uso _____

N° de lote de producto _____

Operario N° 1 _____ Fecha: _____

Operario N° 2 _____ Fecha: _____

Examinado por: _____ Fecha: _____

Rev. 3/93 Sustituye a: 11/93 PON D4.F1a IPQC-024

Aprobación Depto:
[Firma]

Fecha:
[4/16/93]

Aprobación de CC:
[Firma]

Fecha:
[4/16/93]

4) Programa de control de plagas

PON: <u>10GN003</u> Rev.: <u>nueva</u> Pág. <u>1</u> de <u>2</u>		
Procedimiento: <u>Programa de control de plagas</u>		
LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD PÚBLICA DE MASSACHUSETTS PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMALIZADO		
División: <u>Ingeniería</u>	Rev.: <u>nueva</u>	PON: <u>10GN003</u>
Redactado por: <u>Dodds-Frerichs/D. Welch</u>	Fecha: <u>12/12/95</u>	Sustituye a: <u>ninguna</u>
Aprobación de Depto.: <u>[firma]</u>	Fecha: <u>13/12/95</u>	Pág. <u>1</u> de <u>2</u>
Aprobación de GC: <u>[firma]</u>	Fecha <u>12/13/95</u>	Vigente desde: <u>12/13/95</u>
Procedimiento: <u>Programa de control de plagas</u>		
I. Finalidad		
La finalidad del presente PON es describir el programa de control de plagas del edificio de los laboratorios de productos biológicos, según lo señalado por 21 CFR 211.56.		
II. Alcance		
El procedimiento descrito se aplica únicamente al edificio de los laboratorios de productos biológicos.		
III. Responsabilidad		
Al jefe de ingenieros le cabe la responsabilidad de cerciorarse de que el presente PON sea cumplido, y revisarlo cuando sea necesario.		
IV. Equipo		
Exterior		
1. TEMPO 20 WP (ciflutrina 20% E.P.A. N° 312-377)		
2. Saga (ciano 40% E.P.A. N° 432-755)		
3. Maxforce, cebo para hormigas (hidrametilnona 1% E.P.A. N° 64248-6)		
4. Ficam D 1% polvo (Bendiocarb 1% E.P.A. N° 45639-3)		
Interior		
1. Trampa de feromonas para cucarachas marca Victor		
2. Caja con cebo de Maxforce Roach Kil (hidrametilnona 2% E.P.A. N° 64248-1)		
3. Maxforce Roach Killer, gel (hidrametilnona 2,15 % E.P.A. N° 64248-5)		
4. Drax Roach Kil, gel (ácido bórico 33,3% E.P.A. N° 3095-68-9444)		
5. Drax Ant Kil, gel (ácido ortobórico 5% E.P.A. N° 9444-131)		
6. Drax Ant Kil PF (ácido ortobórico 5% E.P.A. N° 9444-135)		
7. Boric (ácido bórico 99% E.P.A. N° 9444-129)		
8. Ficam D 1%, polvo (bendiocarb 1% E.P.A. N° 45639-3)		
9. Saga WP (ciano 40% E.P.A. N° 432-755)		

V. Procedimiento

1. Una empresa de control de plagas que cuente con la licencia correspondiente rociará todo el perímetro exterior del edificio de los laboratorios de productos biológicos tres veces al año (abril, junio y agosto) con uno de los plaguicidas mencionados anteriormente.
2. El interior del edificio de los laboratorios de productos biológicos será monitoreado mediante trampas adhesivas o trampas de cucarachas. Las trampas se colocarán en los puntos señalados en el plano adjunto.
3. Las trampas serán inspeccionadas por la empresa de control de plagas con licencia, al menos una vez al mes. Si se encuentran plagas, se hará una anotación en el registro de control de plagas, junto con la medida recomendada. El jefe de ingenieros notificará a garantía de la calidad para analizar la medida recomendada. Garantía de la calidad documentará en el registro de control de plagas si la medida recomendada se aprobó o no.
4. Además, si se observan otras plagas, se notificará a ingeniería y habrá que llenar la parte superior del registro de control de plagas (IPEN-004).
5. Todas las actividades, los plaguicidas usados y los resultados se notificarán en el registro de control de plagas (IPEN-004)

VI. Documentación

Formulario IPEN-004

VII. Secuencia de revisiones

Rev. N°	Vigente desde	Cambio
nueva	12/13/95	documento nuevo

**5) Valoración de proteína BCA.
Prueba de productos residuales en equipo y superficies limpiados**

PON: A29 Rev.: A Pág. 1 de 5
Procedimiento: Valoración de proteína BCA. Prueba de productos residuales en equipo y superficies limpiados

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMALIZADO**

División: Garantía de la calidad Rev.: A PON: A29

Redactado por: R. Anderson Fecha: 3/95 Sustituye a: 4/95

Aprobación de Depto.: [firma] Fecha: 3/3/95 Pág. 1 de 5

Aprobación de GC: [firma] Fecha 12/13/95 Vigente desde: 3/3/95

Procedimiento: Valoración de proteína BCA. Prueba de productos residuales en equipo y superficies limpiados

I. Finalidad

El presente PON se utiliza durante la validación de los procesos de limpieza utilizados por los departamentos de producción.

Se recogen muestras del agua de enjuague y de hisopos y se remiten a CC para su análisis. CC utilizará una valoración de proteínas, mediante reactivos BCA de Pierce, para determinar si hay productos residuales en el agua del enjuague posterior a la limpieza o en hisopos de superficies limpiadas.

II. Alcance

El método que se describe en el presente PON se aplica en situaciones en que hay que validar la limpieza de cualquier equipo de producción o superficie de laboratorio.

III. Responsabilidades

Los analistas de CC son los responsables de seguir el presente PON. A los supervisores de CC les compete velar por el cumplimiento de este PON, y porque se actualice según sea necesario.

IV. Materiales y métodos

A. Equipo

Espectrofotómetro Hitachi U-2000
Tubos de ensayo de 12 x 75 mm
Pipetas para muestras de 10-100 ml y 2 ml
Baño de agua fijado a 60 °C

IV. Materiales y métodos (continuación)

B. Reactivos

1. Reactivo para la valoración de proteína BCA, de Pierce Chemical Co.
2. Solución de NaCl 0,15 M
3. Dodecilsulfato sódico (SDS) al 1% en 50 mM de Na_3PO_4
4. Solución madre de proteínas usada como patrón.
Diluir MVZIG-50 a 0,5 mg/ml con solución de NaCl 0,15 M valiéndose de pipetas volumétricas exactas o un instrumento equivalente.
Guardar alícuotas de 0,25 ml de la solución a $-20\text{ }^\circ\text{C}$.
5. Solución madre de proteínas usada como testigo
Diluir ISG-96 a 0,5 mg/ml con solución salina 0,15 M valiéndose de pipetas volumétricas exactas o un instrumento equivalente.
Guárdense alícuotas de 0,1 ml de la solución a $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

C. Procedimiento

1. Preparar el reactivo de trabajo BCA mediante la combinación de 50 partes de reactivo A, 48 partes de reactivo B y 2 partes de reactivo C. Por cada tubo de ensayo se usan dos ml de reactivo de trabajo. El reactivo de trabajo se conserva estable durante un día.
2. Preparar la solución patrón de proteína de trabajo. Diluir 0,2 ml de la solución madre patrón con 4,8 ml de SDS al 1,0% en 50 mM de Na_3PO_4 . El patrón de trabajo es de 20 mg/ml, y se conserva estable por un día.
3. Preparar la solución testigo de proteína de trabajo. Diluir 0,05 ml de la solución madre testigo con 5,0 ml de SDS al 1% en 50 mm de Na_3PO_4 . El testigo de trabajo tiene 5 mg/ml, y se conserva estable por un día.
4. Prepare los tubos de ensayo para los patrones, testigos y muestras de la solución de proteína según lo indicado en el cuadro 1. La valoración del testigo se hará por triplicado.
 - a. Muestras de agua de enjuague: valorar 1 ml neto. Valorar la muestra por triplicado.
 - b. Muestras de hisopos:
 - 1) Los hisopos se tratan con 1,5 ml del reactivo solubilizante (véase el PON C26 de CC). Mézclense el hisopo y el reactivo solubilizante antes de retirar el hisopo. Póngalo aparte durante una hora a temperatura ambiente. Valorar 1ml de muestra limpia: solo se puede efectuar una valoración por muestra de hisopo.
 - 2) Cada valoración incluirá tres hisopos no utilizados que se hayan tratado paralelamente con el reactivo solubilizante.

IV. Materiales y métodos (continuación)

Cuadro 1

TUBO NO	VOLUMEN		PROTEÍNA (mg/ml)
	Patrón de proteína (ml)	SDS al 1,0% en 50 mM Na ₃ PO ₄ (ml)	
1	0	1.0	0
2	0.1	0.9	2
3	0.25	0.75	5
4	0.5	0.5	10
5	0.75	0.25	15
6	1.0	0	20
Testigo (ml)		(ml)	
10	1.0	0	5
11	1.0	0	5
12	1.0	0	5
Muestra* (ml)		(ml)	
13	1.0	0	
14	1.0	0	
15	1.0	0	

(38)

*La muestra puede ser: a) 1 ml de agua de enjuague; b) 1 ml de agente solubilizante de un hisopo no utilizado; o c) 1 ml de reactivo solubilizante de una muestra de hisopo.

5. Agregue 2 ml de reactivo BCA de trabajo a cada tubo, haciendo remolino.
6. Incube los tubos de ensayo en el baño de agua a 57 °C durante 60 minutos.
7. Deje que los tubos se enfríen a temperatura ambiente.
8. Programe el espectrofotómetro Hitachi U 2000 para que acepte valores estándar de proteína.
9. Mida la absorbancia de los patrones y testigos a 562 nm por comparación con SDS al 1,0% en solución de 50 mm de Na₃PO₄.

Use el tubo N° 1 como blanco para calibrar el instrumento.

IV. Materiales y métodos (continuación)

10. Para muestras de enjuague:

- a. Si se están valorando muestras de enjuague y de hisopo, mida A_{562} de las muestras de enjuague en primer término.
- b. Anote el contenido de proteína de las muestras de enjuague obtenidas del espectrofotómetro, directamente en el formulario que acompañaba a las muestras. Si no se incluyó este, utilícese el formulario IPQC-279 que se adjunta.

11. Para muestras de hisopo:

- a. Mida A_{562} de muestras de hisopo no utilizado.
- b. Vuelva a ajustar el instrumento usando como blanco la muestra media de las tres muestras de hisopo no utilizado.
- c. Mida a A_{562} de muestras de hisopo.
- d. Antes de registrar el contenido de proteína de las muestras de hisopo, los datos obtenidos del espectrofotómetro se deben elaborar para tomar en cuenta la dilución de la muestra y la recuperación por hisopo. Los datos tendrán que multiplicarse por el siguiente factor, 3, que se deriva según la fórmula siguiente.

$$\text{Factor} = \frac{(1,5 \text{ ml vol. extracción})}{(1.0 \text{ ml vol. ensayo})} \times 2 = 3$$

Donde 2 representa la capacidad del hisopo para recuperar 50% de la proteína de una superficie.

- e. Anote el contenido de proteína de las muestras en el formulario que se adjuntó a las muestras. De no ser así, utilice el formulario IPQC-279 que viene junto con este PON.

V. Especificaciones

1. La curva patrón de proteína debe ser lineal con $r \geq 0,9$.
2. El testigo deberá contener 5 μg de proteína/ml, para poder fijar el intervalo de aceptación.
3. Las muestras deberán contener una concentración de proteína que esté dentro de las especificaciones fijadas por cada departamento de producción y GC.

PON: A29 Rev.: A Pág. 5 de 5
Procedimiento: Valoración de proteína BCA. Prueba de productos residuales en equipo y superficies limpiados

VI. Registros

El formulario de trabajo y todos los datos e impresos del espectrofotómetro generados en relación con el presente PON se presentarán al supervisor de CC para su revisión. Los registros originales de CC se mantendrán en el libro de valoraciones de CC para la valoración BCA. Un ejemplar relleno y revisado del formulario de trabajo se enviará al departamento de producción que corresponda.

VII. Referencia

Strege, M.A., J.J. Dougherty, W.R. Green y A.L. Lagu (1994). Total Protein Analysis of Swab Samples for the Cleaning Validation of Bioprocess Equipment. BioPharm. Nov. 1994 pp 40-42.

VIII. Secuencia de revisiones

Rev. N°	Vigente desde	Cambio
A	3/3/95	Patrón y testigo se preparan ahora en SDS al 1,0% en Na ₃ PO ₄ 50 mM. Reemplazar reactivo solubilizante con SDS al 1,0% en Na ₃ PO ₄ 50 mM.

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
DEPARTAMENTO DE CONTROL DE LA CALIDAD
FORMULARIO DE TRABAJO**

VALORACIÓN DE PROTEÍNA BCA. PRUEBA DE PRODUCTOS RESIDUALES EN EQUIPO Y SUPERFICIES LIMPIADOS

Fecha de la valoración: _____

Reactivo A de BCA: Lote N°: _____ B lote N°: _____ C Lote N°: _____

Resultados:

Testigo: Lote N°: _____ Valoración: _____ µg/ml Valoración válida S / N
(habrá de fijarse el intervalo de aceptación)

Muestras de : _____ Departamento _____

Muestra No:	Enjuague (µg/ml)	Hisopo (µg/100 cm ²)

(39)

Operario _____ Fecha _____ Examinado por _____ Fecha _____

Rev. _____ 3/95 _____ Sustituye a: _____ 4/94 _____ PON _____ A29 _____ IPQC-279

Aprobación Depto: [Firma]	Fecha: [3/3/95]	Aprobación de CC: [Firma]	Fecha: [3/3/95]
-------------------------------------	---------------------------	-------------------------------------	---------------------------

6) Uso de gabinetes de bioseguridad y campanas de flujo laminar

PON: 20GN004 Rev.: Nueva Pág. 1 de 3
Procedimiento: Uso de gabinetes de bioseguridad y campanas de flujo laminar

**LABORATORIOS DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD
PÚBLICA DE MASSACHUSETTS
PROCEDIMIENTO DE OPERACIÓN NORMALIZADO**

División: Vacunas Rev.: Nueva PON: 20GN004

Redactado por: B. E. Rost Fecha: 10/12/95 Sustituye a: Ninguno

Aprobación de Depto.: [firma] Fecha: 10/30/95 Pág. 1 de 3

Aprobación de GC: [firma] Fecha 10/30/95 Vigente desde: 10/30/95

Procedimiento: Uso de gabinetes de bioseguridad y campanas de flujo laminar

I. Finalidad

El uso y los principios de operación adecuados dentro de los gabinetes y campanas de bioseguridad garantiza la seguridad del personal y la integridad del producto para un gabinete de bioseguridad, y garantiza la integridad del producto en caso de una campana de flujo laminar.

II. Alcance

Este procedimiento define la operación adecuada de los gabinetes de bioseguridad y las campanas de flujo laminar, tanto verticales como horizontales. En los procedimientos se define el uso, la limpieza y el mantenimiento preventivo.

III. Responsabilidad

Es responsabilidad del personal de vacunas entender estos procedimientos y aplicarlos. El departamento de ingeniería se encargará de asignar la rotación de desinfectantes y de reparar el equipo según sea necesario. Compete a operaciones de calidad fijar las fechas de la certificación y el mantenimiento preventivo dos veces al año con un vendedor externo.

IV. Equipo

Desinfectante
Gafas protectoras
Guantes desechables estériles

V. Procedimiento

A. Uso y principios de la operación de gabinetes de bioseguridad

1. Los gabinetes de bioseguridad están concebidos para proteger al operario y el producto mediante la circulación dentro de los mismos de aire de clase 100. El aire penetra por la rejilla frontal y sale por la rejilla posterior. El aire de clase 100 dirigido al centro de la superficie de trabajo llega verticalmente a través de los filtros HEPA del centro.
2. Nunca debe trabajarse dentro de estos gabinetes con luz ultravioleta sin usar gafas protectoras.
3. Al trabajar en el gabinete siempre hay que calzarse guantes estériles.
4. Antes de usar el gabinete, compruébese que la lectura magnahélica está por arriba de 0,5 pulgadas. Anótese en el registro de limpieza y uso.
5. Antes de usarlo y después, limpie el gabinete con el desinfectante adecuado (sección C).
6. Trabaje siempre en el centro de la superficie de trabajo. Evite la superficie de las rejillas dentro del gabinete pues estos retornos de aire se consideran zonas sucias dentro de la campana.
7. La lámina de vidrio frontal deslizante tiene un límite superior y uno inferior. Durante la operación del gabinete manténgase siempre la pantalla entre esos límites. Si la pantalla los sobrepasa, se activará una alarma sonora.

B. Uso y principios de operación de las campanas de flujo laminar

1. Las campanas de flujo laminar son de flujo vertical u horizontal. El principio consiste en proporcionar aire de clase 100 por sobre la superficie que rodea al producto. Por consiguiente, se recomienda no tocar el cuello de las botellas y que no haya mucha actividad cerca de las aberturas de las botellas que van a contener o ya contienen el producto.
2. Nunca se debe trabajar en la campana con luz ultravioleta sin usar gafas protectoras.
3. Cuando se trabaja en la campana siempre hay que calzarse guantes desechables estériles.
4. Antes de usarla y después, limpie la campana con el desinfectante adecuado (sección C)

C. Limpieza

Nota: Los gabinetes y las campanas se limpiarán antes de usarlas y después.

Limpieza anterior al uso

1. El departamento de ingeniería asignará el desinfectante que podrá usarse en las campanas y los gabinetes.
2. Diluya el desinfectante en una botella rociadora con la concentración adecuada.
3. Rotule la botella con la solución desinfectante indicando concentración, fecha de preparación, fecha de caducidad (1 mes) y operario.
4. Extraiga todo el contenido de la campana y el gabinete.
5. Rocíe el desinfectante por toda la superficie interior, con excepción de los filtros HEPA.

NO ROCÍE LOS FILTROS HEPA

6. Limpie la superficie con un paño que no deje pelusa, por ejemplo, Crew Wipes.
7. Anote la limpieza anterior al uso en el registro asignado al aparato.

V. Procedimiento (continuación)

Limpieza posterior al uso

1. Retire de la zona de trabajo el equipo y los suministros contaminados.
2. Todo equipo contaminado o sucio se colocará en el recipiente sellado situado cerca de la campana o gabinete.
3. Rocíe el desinfectante en toda la superficie interior, con excepción de los filtros HEPA.

NO ROCÍE LOS FILTROS HEPA

4. Limpie la superficie con un paño que no deje pelusa, por ejemplo, Crew Wipes.
5. Anote la limpieza posterior al uso en el registro asignado al aparato.

D. Mantenimiento preventivo

1. Cada campana y gabinete será certificado por un vendedor externo dos veces al año.
2. Los gabinetes de bioseguridad tienen rejillas dentro de la zona de trabajo. Estas rejillas se retiran y limpian dos veces al año.
3. Anote en el registro de uso estas limpiezas de mantenimiento preventivo.
4. Todo mantenimiento efectuado en el aparato se anotará en el registro de uso.

V. Documentación

1. Formulario IPVP-458 "*Registro del equipo: limpieza y uso*"
2. Certificación del vendedor externo archivada con GC
3. Etiqueta adhesiva de certificación sobre cada aparato.
4. PON N° 11GN003, "*Calibración de artículos de los laboratorios de productos biológicos por empresas externas*"

VI. Secuencia de revisiones

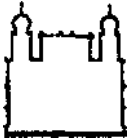
Rev. N°	Vigente desde	Cambio
Nueva	10/30/95	Documento nuevo.

Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil
1) Control de procedimientos de operación normalizados



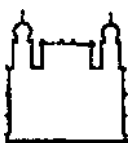
Ministério da Saúde
 Fundação Oswaldo Cruz
 Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD				
TÍTULO: CONTROL DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN NORMALIZADOS			NÚMERO 106300.004	
Resumen				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Objetivos 2. Área de aplicación 3. Referencias 4. Definiciones 5. Abreviaturas 6. Responsabilidades 7. Requisitos generales 8. Apéndice A. Lista modelo de distribución de PON B. Hoja modelo de aprobación C. Hoja de aprobación. 				
1. Objetivo				
<p>Por la presente se establecen los métodos para controlar la distribución y el archivo de los procedimientos de operación normalizados y sus modificaciones.</p>				
2. Área de aplicación				
<p>El presente procedimiento se aplica a todos los procedimientos de operación normalizados aplicados en Bio-Manguinhos.</p>				
3. Referencias				
<p>En la elaboración del presente PON se consultaron como referencias: PON 106300.003: Comprobación, aprobación y liberación de PON. Manual de calidad de Bio-Manguinhos, capítulo 13. Norma 001 de FIOCRUZ: Elaboración de normas y procedimientos de operación normalizados.</p>				
Palabras clave: SGC, PON, Control			Rev. Nº: 01	Sección del manual 02
Elaborado por:	Verificado por:	Aprobado por:	Fecha: [17/06/96]	Págs. 05



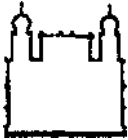
Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD	
TÍTULO: CONTROL DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN NORMALIZADOS	NÚMERO 106300.004
4. Definiciones Para los fines del presente PON se adoptarán las siguientes definiciones: 4.1 Norma: documento sobre calidad recopilado por organismos nacionales e internacionales en el cual se establecen las especificaciones y pautas que habrán de seguirse. Por ejemplo: Organismos acreditantes: nacionales: INMETRO; internacionales: OMS, FDA. Asociaciones/instituciones: nacionales: ABNT; internacionales: ISO, AFNOR, AENOR, EN, BSI Del Ministerio de Salud: FNS 4.2 Procedimiento de operación normalizado: documento del sistema de calidad que se utiliza para detallar las definiciones, tareas y responsabilidades definidas por el manual de calidad para grupos o unidades institucionales de Bio-Manguinhos en el que se establecen los vínculos internos cuando se desarrolla un proceso o un servicio. 4.3 Unidades orgánicas: cada una de las distintas divisiones del organigrama de Bio-Manguinhos. 4.4 Liberación: autorización formal para distribuir un PON o su modificación según la responsabilidad de SGC.	
5. Abreviaturas En el presente PON se usan las siguientes abreviaturas: ABNT: Asociación Brasileña de Normas Técnicas AFNOR: Asociación Francesa de Normas MB: Bio-Manguinhos BSI: Instituto Británico de Normas NE: Norma europea FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos FNS: Fundación Nacional de la Salud INMETRO: Instituto Nacional de Metrología, Normalización y Calidad Industrial	
pág. 2 de 5	



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD	
TÍTULO: CONTROL DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN NORMALIZADOS	NÚMERO 106300.004
5. Abreviaturas (continuación) LD: lista de distribución MC: manual de calidad PON: procedimiento de operación normalizado SGC: servicio de garantía de la calidad UO: unidad orgánica OMS: Organización Mundial de la Salud	
6. Responsabilidades 6.1 SGC Comprobar el presente PON después de la auditoría Elaborar y actualizar el catálogo de PON de BM. Comprobar sistemáticamente que los PON sean adecuados y se mantengan adecuadamente. 6.2 Jefes de UO Crear el hábito de leer los PON recibidos y capacitarse con relación a sus propios PON. Informar a los trabajadores cuando reciban un nuevo PON, y sus modificaciones. Devolver una copia del PON anterior cuando se reciba la forma actualizada. 6.3 El usuario Participar en la capacitación para aprender a usar el PON recién elaborado. Conocer y utilizar los PON elaborados y recibidos por su UO. Después de conocer y utilizar los PON, formular comentarios o recomendaciones sobre su uso, si es necesario, para que puedan modificarse.	
pág. 3 de 5	



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD

**TÍTULO: CONTROL DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN
NORMALIZADOS**

**NÚMERO
106300.004**

7. Requisitos generales

7.1 Distribución de PON.

Después de imprimir y aprobar el PON original, el SGC y la unidad que elaboró el PON determinarán a qué unidades se aplica éste y prepararán una lista de distribución (apéndice A) y las copias necesarias. Todas las copias llevarán estampada la inscripción siguiente:

PROHIBIDA
LA REPRODUCCIÓN

Nº de identificación
de la UO receptora

La distribución interna se hace con una LD en la que figuran todos los datos sobre el PON que se está distribuyendo (apéndice A).

La persona encargada de la UO receptora anota la fecha y firma la lista, a fin de comprobar que recibió el PON.

Notas:

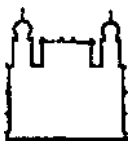
- Los PON se reemplazan en su totalidad, y no solamente las hojas actualizadas.
- Siempre que hay una modificación a un PON, ésta deberá distribuirse según lo señalado en el punto 7.1; también deberá fijarse a la primera página del PON.
- Si se pierde un PON, el jefe de la UO debe informar al FGC, justificando la pérdida y solicitando el replazo.

7.2 Distribución de PON actualizados

Esta distribución se hace según lo señalado en 7.1; también en este caso, la UO receptora deberá devolver la revisión anterior a SGC.

7.3 Fin del PON actualizado

Las copias de la versión anterior devueltos al FGC (véase el punto 7.2) se destruyen y en el original se estampa en rojo la siguiente inscripción:



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD

**TÍTULO: CONTROL DE PROCEDIMIENTOS DE OPERACIÓN
NORMALIZADOS**

**NÚMERO
106300.004**

7. Requisitos generales (continuación)

7.4 PON cancelado

OBSOLETO

El original obsoleto, después de sellado, se archiva en cajas separadas ordenados por numeración ascendente.

Las copias de los PON cancelados serán recogidas y destruidas por SGC.

En cada página del original cancelado se estampará en rojo la siguiente inscripción:

CANCELADO

7.5 Archivo de los PON y el documento de control

Los PON de BM se guardarán en un archivador de documentos tamaño A4, ordenándolos según el número en forma ascendente.

Cada archivo corresponderá a una unidad orgánica de BM con su propio código.

Las LD (apéndice A) se archivarán con el PON correspondiente en el servicio de garantía de la calidad.

7.6 Gestión y protección de los archivos

Los PON originales de BM son guardados por SGC, mientras que las copias que SGC controla y distribuye son guardadas por el jefe de la UO respectiva.

El acceso a los archivos solo se permite a los trabajadores de la UO correspondiente.

APÉNDICE A

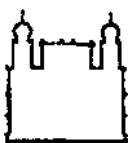
pág. 5 de 5

2) Operación del autoclave de doble puerta con una capacidad de 4500 litros



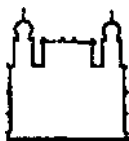
Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD				
TÍTULO: OPERACIÓN DEL AUTOCLAVE DE DOBLE PUERTA CON UNA CAPACIDAD DE 4500 LITROS		NÚMERO 106300.406		
Resumen				
1. Objetivo 2. Área de aplicación 3. Referencias 4. Definiciones 5. Abreviaturas 6. Responsabilidades 7. Requisitos generales 8. Requisitos específicos 9. Apéndice A y B				
1. Objetivo				
El presente PON describe la operación del autoclave de doble puerta con capacidad de 4500 L, fabricado por LUFERCO, modelo 39207, ubicado en las áreas SCP I.				
2. Área de aplicación				
La presente norma se aplica a los autoclaves para la desinfección y esterilización en las áreas SCP I.				
3. Referencias				
Para los fines de la aplicación de la presente norma, se recomienda leer: Norma 103100.301: Preparación de materiales para la esterilización Norma 103100.503: Esterilización mediante el autoclave de doble puerta con capacidad de 4500 L Instrucciones de operación, Modelo 39207, LUTZ FERRANDO				
Palabras clave: Operación del autoclave		Rev. Nº: 01	Sección del manual 09	
Preparado por:	Verificado por:	Aprobado por:	Fecha: [27/05/94]	Págs. 05



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD	
TÍTULO: OPERACIÓN DEL AUTOCLAVE DE DOBLE PUERTA CON UNA CAPACIDAD DE 4500 LITROS	NÚMERO 106300.406
4. Definiciones En la presente norma se usan las siguientes definiciones: 4.1 Lado limpio: ambiente donde hay control microbiológico	
5. Abreviaturas En el texto de la presente norma se utilizan las siguientes abreviaturas: SCP-I: Área 1 de producción y cría	
6. Responsabilidades 6.1 Responsabilidades de los técnicos 6.1.1 Operar el equipo de conformidad con la presente norma. 6.1.2 Llenar el registro del ciclo de esterilización y anotar en los gráficos el número del ciclo y la fecha (Norma 103100.503). 6.1.3 Proporcionar el remplazo del material mencionado en el punto 7 de la presente norma. 6.2 Responsabilidades de los gerentes 6.2.1 Supervisar la operación del equipo. 6.2.2 Evaluar los ciclos de esterilización mediante el análisis de los datos de dicho ciclo (norma 103100.503). 6.2.3 Proporcionar, con el sector correspondiente, las reparaciones del equipo	
pág. 2 de 5	



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD

**TÍTULO: OPERACIÓN DEL AUTOCLAVE DE DOBLE PUERTA
CON UNA CAPACIDAD DE 4500 LITROS**

**NÚMERO
106300.406**

7. Requisitos generales

Para los fines de la aplicación de la presente norma, habrá que contar con los siguientes materiales:

gráfico de temperatura contra tiempo
gráfico de presión contra tiempo
tinta para los registradores de gráficos
guantes de asbesto
llave para el registrador de gráficos
cuaderno del ciclo de esterilización
bolígrafo

8. Requisitos específicos

8.1 Comprobar que el conmutador eléctrico esté encendido (en la posición ON).

8.2 Encender el conmutador de las luces de instrucciones de la puerta

Nota: Este conmutador enciende las luces indicadoras de la puerta. En cada panel (lado limpio y zona de desinfección) hay tres lámparas (roja, verde y amarilla) que indican puerta contraria abierta, puerta contraria cerrada y equipo encendido, respectivamente. Cuando se cierran las puertas, se encienden las lámparas verdes. Cuando una de ellas queda abierta, se enciende la lámpara roja del lado contrario. Hay que prestar atención a estas instrucciones porque el ciclo de operación de esterilización no se puede iniciar con las puertas abiertas. La inmovilización de las puertas funciona automáticamente cuando se abre una puerta o cuando se enciende el equipo.

8.3 Encender el conmutador general del equipo.

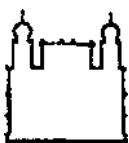
8.4 Comprobar que las válvulas de la bomba de vacío estén abiertas. Generalmente, permanecen así.

8.5 Verificar si están cerradas la válvula de entrada de vapor y la válvula purgadora. La válvula purgadora automática debe estar siempre abierta.

8.6 Abrir la válvula del vapor.

8.7 Abrir gradualmente la válvula purgadora.

8.8 Purgar durante 15 minutos, y cerrar la válvula al final de dicho periodo.



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD

**TÍTULO: OPERACIÓN DEL AUTOCLAVE DE DOBLE PUERTA
CON UNA CAPACIDAD DE 4500 LITROS**

**NÚMERO
106300.406**

8. Requisitos específicos (continuación)

Nota: La finalidad de este paso es eliminar toda el agua condensada de las cañerías de vapor. Si esto no se hace, la esterilización puede resultar afectada y la vida útil del equipo podría disminuir. Este paso deberá efectuarse antes de comenzar cada ciclo de esterilización.

8.9 Abrir la válvula de entrada de vapor al equipo.

8.10 Regular las instrucciones programables de acuerdo con el ciclo de esterilización que se va a efectuar.

8.10.1 Tipos de instrucciones programables:

- a) Prevacío, cuya finalidad es eliminar el aire frío y la humedad que existen en la cámara interna del equipo.
- b) Prevacío fraccionado, después del prevacío, debido a que podría haber gotas de agua en las superficies internas de la cámara. El prevacío fraccionado inyectará vapor, que provocará la evaporación de las gotas de agua y luego el vacío eliminará el agua evaporada. Este ciclo se repetirá n veces, según el tiempo programado.
- c) Esterilización/despresurización. Esta instrucción programable empezará a funcionar desde el momento en que la cámara interna alcance la temperatura de esterilización seleccionada en el termómetro. El intervalo de despresurización es necesario para que la presión regrese a 0 antes de comenzar el proceso de secado.
- d) Secado. Tiene la finalidad de secar el material durante el vacío.
- e) Secado fraccionado. Ayuda a secar el material, e intercambia el vacío al permitir la entrada de aire filtrado al interior de la cámara.

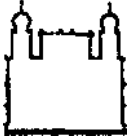
8.11 Regular la temperatura de esterilización en el termómetro (norma 103100.503).

8.12 Bajar los registradores de gráficas. Comprobar que tengan cuerda y tinta.

8.13 Anotar el número de ciclo y la fecha en los discos del registrador de gráficas. Comprobar la secuencia en los ciclos de esterilización (norma 103100.503).

8.14 Oprimir el botón de inicio.

Nota: A partir de este momento el equipo iniciará el ciclo de esterilización automática. Las instrucciones programables se activarán en secuencia. Las luces rojas situadas por arriba del selector de instrucciones programables se encenderá cuando la instrucción correspondiente se esté ejecutando.



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Bio-Manguinhos

MANUAL DE CALIDAD

**TÍTULO: OPERACIÓN DEL AUTOCLAVE DE DOBLE PUERTA
CON UNA CAPACIDAD DE 4500 LITROS**

**NÚMERO
106300.406**

8. Requisitos específicos (continuación)

- 8.15 Al final de cada ciclo de esterilización, cerrar la válvula del vapor.
- 8.16 Abrir gradualmente la válvula purgadora. Mantenerla abierta hasta que se haya eliminado todo el vapor del interior del equipo.
- 8.17 Cerrar la válvula de entrada de vapor al equipo.
- 8.18 Cerrar la válvula purgadora.
- 8.19 Apagar el conmutador general del equipo.
- 8.20 Apagar el conmutador de instrucciones de la puerta.
- 8.21 Levantar los registradores de gráficos.
- 8.22 Limpiar la cámara interna con agua, evitando que partículas sólidas penetren en la rejilla de entrada.

Gerencia General de Biologicos y Reactivos, Secretaria De Salud, Mexico

Nota: Páginas 170-171 de la versión en inglés no están incluidas en este documento.

Apéndice 6: Ejemplo de fórmula maestra para un producto biológico hipotético

La siguiente fórmula maestra es un ejemplo de los detalles, espacios en blanco y casillas de comprobación que se usan para describir el proceso de fabricación y facilitar un formulario para el registro y la verificación del proceso que se efectúa. La presente fórmula maestra no corresponde a un proceso de producción real, sino que se trata de una cosecha hipotética que pasa por varios pasos de producción hasta convertirse en un producto acabado a granel. Se supone en el ejemplo que el producto a granel se elabora todo en un solo día. Si se tratase de una FM para un producto real, todo lote que tardase más de un día en producirse tendría secciones de la FM para cada día, en la que se darían los detalles de la preparación y el proceso de producción de cada uno.

Fábrica de vacunas ABC

Fórmula maestra N°: XYZ Rev. N° 2 Vigente desde: _____ pág. 1 de 8

Nombre del producto: _____ Tamaño del lote: _____

Código del producto: _____ Rendimiento teórico: _____

Redactado por _____ Examinado por: _____

Aprobación de producción: _____ Aprobación de CC: _____ Fecha: _____

Fecha de producción _____ N° de lote _____ Liberación de lote por CC _____

Instrucciones de fabricación

El operario habrá de llenar todos los espacios en blanco y agregar sus iniciales; la persona que verifique lo anterior firmará según se indica. Todos los reactivos y componentes de producción tendrán que ser aprobados por CC, todos los suministros deberán prepararse correctamente y todo el equipo tendrá que ser validado, calibrado según el cronograma y limpiado de conformidad con el PON antes de iniciar la tanda de producción.

1 Preparativos del establecimiento	PON de ref.	Fecha y hora	Iniciales
desinfección			
monitoreo amb.			
cuarto limpio			
área estéril			
limpieza de campana			
comprobación de sistema de aire			

(40)

2 Comprobación del equipo	No de código	Fecha de calibración	PON de ref.	Iniciales
mezcladora				
incubadora				
balanza				
centrífuga				
tanque de nitrógeno				
equipo de filtración				
filtro estéril				
reloj				
campana de flujo laminar				
potenciómetro				
medidor de presión				
baño de agua 1				
baño de agua 2				

(41)

Verificado por _____ Fecha _____

Fábrica de vacunas ABC

Fórmula maestra N°: XYZ Rev. N° 2 Vigente desde: _____ pág. 2 de 8

Nombre del producto: _____ Tamaño del lote: _____

Código del producto: _____ Rendimiento teórico: _____

Fecha de producción _____ N° de lote _____ Liberación del RL por CC _____

3 Comprobación de reactivos	Lote No/fecha caducidad	PON de ref.	liberación por CC	Cantidad requerida
Tampón A-1				
Tampón A-2				
Tampón A-3				
ácido zzz				
sustancia vv				
estabilizador E				
conservador C				

(42)

Iniciales

4 Comprobación de suministros	Fecha de preparación	No de código	PON de ref.	Cantidad requerida
pipetas				
botellas de centrífuga				
barra agitadora magnética				
desinfectante de etanol				
botellas de 2 L				
botellas de 5 L				
tubos estériles				
matraces graduados				
vasos de precipitados para residuos				

(43)

Iniciales

firmado _____ fecha _____

hora _____

preparación verificada por _____ fecha _____

Fábrica de vacunas ABC

Fórmula maestra N°: XYZ Rev. N° 2 Vigente desde: _____ pág. 4 de 8

Nombre del producto: _____ Tamaño del lote: _____

Código del producto: _____ Rendimiento teórico: _____

Fecha de producción _____ N° de lote _____ Liberación del lote por CC _____

B		Iniciales	Verificado
Precipitación	bajo la campana de flujo laminar		por
	agregar sustancias vvv: X,X g x volumen de cosecha (L) = ___ g _____		_____
	agregar barra agitadora magnética estéril []		
	mezclar mientras se agrega lentamente para evitar el calentamiento por encima de 45 °C		
	mezcladora N° _____		
	de _____ (00.00) a _____ (00.00)		
	tiempo transcurrido _____ (00.00)	_____	_____
	temp. máxima alcanzada _____ °C	_____	_____
	cerrar y seguir mezclando por 60 ± min		
	de _____ (00.00) a _____ (00.00)		
	tiempo transcurrido _____ (00.00)	_____	_____
	trabajando bajo la campana, transferir asépticamente a botellas cónicas de centrífuga de 50 ml		
	N° de botellas _____		
	balanceadas [] balance N° _____		
	centrifugar a 3500 rpm x 60 ± 5 min a temperatura ambiente	centrífuga N° _____	
	fijar rpm [] fijar hora [] fijar freno []		
	de _____ (00.00) a _____ (00.00)		
	tiempo transcurrido _____ (00.00)	_____	_____
	abrir las botellas en la campana y desechar el sobrenadante en el vaso de precipitados []	_____	_____

C		Iniciales	Verificado
Lavado			por
	bajo la campana, añadir asépticamente 50 ml de tampón A-1 a cada botella de centrífuga		_____
	cerrar y volver a suspender el sedimento invirtiendo varias veces las botellas		
	centrifugar a 3500 rpm x 20±5 min a temperatura ambiente	centrífuga N° _____	
	fijar rpm [] fijar hora [] fijar freno []		
	abrir las botellas en la campana y desechar el sobrenadante en el vaso de precipitados		

Supervisor _____ Fecha _____

Fábrica de vacunas ABC

Fórmula maestra N°: XYZ Rev. N° 2 Vigente desde: _____ pág. 5 de 8

Nombre del producto: _____ Tamaño del lote: _____

Código del producto: _____ Rendimiento teórico: _____

Fecha de producción _____ N° de lote _____ Liberación del lote por CC _____

D Iniciales Verificado
Solubilización Bajo la campana de flujo laminar por

solubilizar en tampón A-2: agregar 10 ml a cada botella _____

cerrar y volver a suspender el sedimento invirtiendo varias veces la botella _____

incubar a 37 ± 1 °C por 30 ± 5 min incubadora N° _____

comprobar temperatura de incubadora []
hora de inicio _____ (00.00)
hora de finalización _____ (00.00)
tiempo transcurrido _____ min _____

mezclar invirtiendo cada tubo varias veces []

reunir los precipitados solubilizados en un matraz de 2 L []

medir el pH _____ potenciómetro N° _____
6,8-7,5 [] no se requiere intervención
> 7,5 [] ajustar a $7,0 \pm 0,1$ con tampón A-1
< 6,8 [] ajustar a $7,0 \pm 0,1$ con tampón A-2

volumen añadido _____ pH ajustado _____ _____

obtener muestra para prueba de proteínas según el PON N° _____

concentración de proteína por OD280 = _____ mg/ml _____

según PON N° _____ (anexar hoja de datos de la valoración) _____

diluir a una concentración de proteína de 15 mg/ml con tampón A-2

$$\frac{(\text{con'c de prot en mg/ml} \times \text{N}^\circ \text{ de litros de sol de prot})}{15} - \text{N}^\circ \text{ de L de solución de proteína}$$

= volumen de tampón A-2 que se agrega

volumen de tampón A-2 agregado para 15 mg/ml = _____ litros _____

volumen final del producto a granel purificado _____ _____

Supervisor _____ Fecha _____

Fábrica de vacunas ABC

Fórmula maestra N°: XYZ Rev. N° 2 Vigente desde: _____ pág. 6 de 8

Nombre del producto: _____ Tamaño del lote: _____

Código del producto: _____ Rendimiento teórico: _____

Fecha de producción _____ N° de lote _____ Liberación del lote por CC _____

F

Formulación

Iniciales Verificado
por

Todas las operaciones se efectúan bajo la campana de flujo laminar

pesar estabilizador S ($1,0 \text{ g} \times \text{vol de prod a granel purif en L}$) = _____ g _____
concentración de proteína en g/l

agregar el estabilizador S a la solución de proteína _____

agregar la barra agitadora magnética estéril _____

mezclar a temperatura ambiente por 30 ± 5 min mezcladora N° _____

de _____ a _____ (00.00)

tiempo transcurrido _____ (00.00) _____

obtener muestra para determinar la actividad según el PON N° _____

resultados = _____ unidades/ml _____
(anexar los resultados de la hoja de datos de la valoración)

agregar la barra agitadora magnética estéril _____

diluir con tampón A-3 a 100 unidades/ml

actividad total (U) = actividad (U/ml) x volumen (ml)

volumen final (ml) = actividad total/100

volumen requerido (ml) = volumen final - volumen antes de dilución _____

agregar solución de conservador C hasta una concentración final de 0,1%

conc'c de solución de C = 10%

vol que se agregará = $1/100 \times \text{volumen diluido de sol de prot}$ _____

agregar barra agitadora magnética estéril

mezclar a temperatura ambiente por 30 ± 5 min mezcladora N° _____

de _____ a _____ (00.00)

tiempo transcurrido _____ (00.00) _____

transferir al matraz graduado para filtración _____

anotar el vol (litros) del producto acabado a granel _____ Litros _____

Supervisor _____ Fecha _____

Fábrica de vacunas ABC

Fórmula maestra N°: **XYZ** Rev. N° 2 Vigente desde: _____ pág. 8 de 8

Nombre del producto: _____ Tamaño del lote: _____

Código del producto: _____ Rendimiento teórico: _____

Fecha de producción _____ N° de lote _____ Liberación del lote por CC _____

iniciales del
supervisor

Retiro de residuos según PON N° ____ fecha ____ hora _____

operario _____

Limpieza según PON N° _____ fecha _____ hora

operario _____

Rotular las botellas con la inscripción: **“CUARENTENA: EN ESTUDIO”**

Guardar en el área de almacenamiento de cuarentena a una temperatura entre 2-8 °C.

Presentar las hojas del registro de lote cumplimentadas al departamento de CC.

Informar a CC que se pueden recoger las muestras para las pruebas.

Esperar la aprobación de CC antes de liberar el producto para llenado.

Supervisor _____ Fecha _____

Esta parte deberá ser rellenada por el departamento de producción

Preparación []

Purificación del producto acabado a granel []

Aprobado por el gerente de producción o persona designada _____

Fecha _____

Esta parte deberá ser rellenada por el departamento de CC

Fecha de recibo por CC _____

Desviaciones: S [] N [] Aceptado: S [] N []

Lote: Aprobado [] Rechazado []

Aprobado por el gerente de CC o persona designada _____

Fecha _____