



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA  
DE BIOTECNOLOGÍA**



**“APLICACIÓN DEL CONTROL DE CALIDAD  
EN UNA PLANTA FARMACÉUTICA”**

**INFORME TÉCNICO DE LA OPCIÓN CURRICULAR  
EN LA MODALIDAD DE ESTANCIA INDUSTRIAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
INGENIERA FARMACÉUTICA**

**P R E S E N T A  
DE LA CRUZ MIGUEL ROSARIO**

**ASESORA EXTERNA:** Q.F.B Neyra Yolanda Arias Denis

**ASESORA INTERNA:** Q.F.B Bautista Ramírez Maria Esther

México, D. F.

Mayo de 2008

## Agradecimientos

- A Dios

Por a verme guiado, por todo lo que me ha dado durante toda mi vida, por cuidarme y cuidar a mi familia que es lo más importante para mí.

- A mi mamá

Por todo el esfuerzo, la vida y la educación que me ha dado. Gracias!

- A mis hermanos

Por el apoyo moral, por soportar todos los días de mal humor por el apoyo económico que me han dado a Basilio, Hilda, Angelina, MA. Carmen y Axel.

- Sobrinos

A los seis que me han dado mis hermanas y al que viene en camino por ayudarme tanto y quiero que sepan que siempre voy a estar con ustedes.

- A Sra. Irma y Mirna

Gracias por todo el tiempo que me ayudaron, que me escucharon, y me dieron tanto apoyo, que nunca me olvidare de ustedes, a Aldo Ricardo y a Sr. Rey.

- A mis todos mis profesores

Por enseñarme lo que se en el transcurso de mis años de escolaridad.

- A mis amigos

Por darme durante muchos años su amistad y estar cuando los necesito. A Jaz, Gis, Fabián, José Luis, Chávez, Adrián, miguel y a Nadia.

**Gracias!!**

## Índice:

1.1 Antecedentes.....	4
1.1.2 El objetivo de la secretaria de salud .....	4
1.2 Marco teórico .....	5
1.2.1 Calidad.....	5
1.2.2 Garantía de la calidad.....	6
1.2.3 Control de calidad.....	7
1.2.4 Política de calidad farmacéutica .....	9
1.3 Control estadístico de la calidad .....	10
1.3.1 Muestreo .....	11
1.3.2 Especificación de los datos del muestreo.....	11
1.3.3 Terminología.....	12
1.3.4 Procedimiento para disponer del lote. ....	12
2. Microbiología .....	15
2.1 Recuento de microorganismos aerobios .....	15
2.1.2 Determinación de organismos mesofílicos aerobios, mohos y levaduras. ....	16
2.2.1 Procedimiento.....	18
2.3 Bacterias patógenas.....	18
2.4 Identificación bacteriana.....	20
2.4.1 Clasificación de los métodos de identificación microbiana .....	20
2.5 Área de microbiología.....	23
2.5.1 Determinación de los límites de Control .....	23
3.0 Historia de la empresa farmacéutica .....	24
3.1 Cápsulas de gelatina .....	26
3.2 Materias primas .....	27
3.3 Proceso de producción .....	28
3.4 Visión: .....	31
3.5 Misión: .....	31
4.0 Objetivos.....	32
4.1 Objetivo general.....	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
5.0 Justificación .....	33
6.0 Metodología:.....	34
6.1 Monitoreo ambiental .....	34
6.1.2 Procedimiento.....	35
6.2 Monitoreo de superficie .....	36
6.2.1 Procedimiento:.....	36
6.3 Monitoreo de personal .....	37
6.3.1 Procedimiento.....	37
6.4 Monitoreo de equipos .....	38
6.4.1 Procedimiento.....	38
6.5 Ensayos microbiológicos para el producto final (cápsulas) .....	40
6.5.1 Procedimiento para la determinación de organismos mesofílicos aerobios, mohos y levaduras.....	40
7.0 Resultados.....	44
7.1 Resultados del monitoreo ambiental .....	44
7.2 Resultados del monitoreo de personal .....	46
7.4 Ensayos para el producto terminado .....	50
8.0 Análisis de resultados.....	52

9.0 Conclusiones .....	52
10.0 Sugerencias para estancias futuras .....	53
Anexo.....	54
Instrucciones.....	58
Crecimiento.....	59
Instrucciones.....	60
Características de las colonias .....	61
Instrucciones.....	62
11.0 Referencias bibliografía: .....	65

### Índice de cuadros

Cuadro 1 Causas de la variación en un proceso.....	13
Cuadro 2 Condiciones de crecimiento .....	16
Cuadro 3 Límites de especificación para el monitoreo ambiental.....	30
Cuadro 4 Límites de especificación para el monitoreo de superficie.....	31
Cuadro 5 Límites de especificación para el monitoreo de personal.....	33
Cuadro 6 Condiciones de crecimiento.....	36
Cuadro 7 Límites de especificación para la conteo de UFC en producto terminado.....	36
Cuadro 8 Conteo de UFC del monitoreo ambiental.....	39
Cuadro 9 Conteo de UFC del monitoreo de personal.....	41
Cuadro 10 Conteo de UFC del monitoreo de superficie.....	43
Cuadro 11 conteo de UFC del producto terminado .....	45

**Índice de figuras:**

Figura 1: Procesos que competen a la política farmacéutica.....	10
Figura 2 Cápsulas de gelatina blanda de vitamina E.....	27
Figura 3 Procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda..	29
Figura 4 Área de encapsulado.....	29
Figura 5 Área de secado.....	30
Figura 6 Diagrama de proceso para la producción de cápsulas de gelatina blanda.....	31
Figura 7 Equipo de monitoreo ambiental (BIOTEST) .....	35
Figura 8 Luminómetro utilizado para el monitoreo de equipos.....	40
Figura 9 Hisopo que se utiliza para el monitoreo de equipo.....	40
Figura 10 Esquema del procedimiento para la siembra de Mesofílicos aerobios, hongos y levaduras .....	43
Figura 11 Grafica de monitoreo ambiental la cual nos indica el control de los UFC.....	46
Figura 12 Comportamiento del monitoreo del personal, muestra los límites de control y especificación.....	48
Figura 13 Comportamiento Grafica del monitoreo de superficie se muestran los límites de control y especificación.....	50
Figura 14 Comportamiento del conteo de las unidades formadoras de colonias en el producto terminado, muestra los límites de especificación y de control.....	52

## **1. Introducción**

### **1.1 Antecedentes<sup>1</sup>**

Una de las prioridades del ser humano es la mantenerse en óptimo estado de salud física y mental. Por lo que la sociedad, se ha abocado a crear los medios apropiados y necesarios para lograr este fin.

En nuestro país, esta responsabilidad recae en la Secretaria de Salud. En 1943, se creó la Secretaría de Salubridad y Asistencia, culminando así los esfuerzos para unificar el mando de los servicios de salud.

El 15 de octubre de 1943, el Presidente Constitucional de los Estados Unidos Mexicanos, General Manuel Ávila Camacho, expidió el siguiente decreto:

"Artículo 1º. Se crea la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en la que se fusionan la Secretaría de Asistencia Pública y el Departamento de Salubridad Pública".

En 1984 la SSA fundó el Centro de Investigaciones en Salud Pública (CISP) como herramienta para impulsar la investigación para el desarrollo sectorial e incluyó de manera prominente a la ISS. El CISP cumplió un importante papel en la reforma estructural del sector salud de los ochenta impulsando la coordinación sectorial, el desarrollo de la atención primaria y la descentralización. Por otra parte, en 1986 la Escuela de Salud Pública de México inauguró el Programa Avanzado de Sistemas de Salud (PROASA).

#### **1.1.2 El objetivo de la secretaria de salud<sup>1</sup>**

La Secretaría de Salud establecer los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación los medicamentos para que certifique la calidad de sus productos que ofrecen a la sociedad.

La Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de las industrias farmacéuticas, empleando como marco de referencia las presentes Normas:

- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, buena practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, establece las exigencias mínimas obligatorias para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos distribuidos en el país, con el objetivo de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

- Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993, "Etiuetado de medicamentos"
- Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, "Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996)"
- Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-1993, Sistema General de Unidades de Medida.
- Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA-1998, requisitos sanitarios que deben cumplir, los fabricantes distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano.
- Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

## 1.2 Marco teórico

### 1.2.1 Calidad<sup>2</sup>

La calidad de un producto es una fijación mental del consumidor que asume conformidad con un producto o servicio determinado, que solo permanece hasta el punto de necesitar nuevas especificaciones.

Para productos farmacéuticos se define:

"La calidad de los productos farmacéuticos es la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente a bienestar, efectividad y aceptación"

Calidad de un fármaco o de un medicamento. Cumplimiento de especificaciones establecidas que garantizan la identidad, pureza, potencia y cualquier otra propiedad química, física o biológica que asegure su aptitud de uso.

Consiste en verificar que el producto no esta defectuoso al finalizar el proceso de fabricación del mismo.

Este proceso implica que todo producto que no cumpla las características mínimas será eliminado, para controlar la calidad de un producto se realizan inspecciones o pruebas de muestreo para verificar que las características del mismo sean óptimas.

La calidad para:

Materias primas: La calidad de nuestras materias primas es el primer paso para lograr la funcionalidad y efectividad de nuestros productos.

Productos: Los productos cumplen con todas las normas exigidas por la Secretaría de Salud y las autoridades competentes en cada caso. Su fabricación se realiza bajo un estricto control de calidad que cumple con la Norma Oficial Mexicana (NOM-59-SSA-1993 de buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica, dedicados a la elaboración de medicamentos).

Al ser medicamentos, su seguridad y eficacia está regulada y validada por la Secretaría de Salud y los numerosos estudios que ellos exigen para su registro.

Llevar acabo correctamente un sistema de calidad para prevenir o reducir el número de productos rechazados y defectuosos que entran al mercado.

### **1.2.2 Garantía de la calidad**

La garantía de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa. Para asegurar la calidad es necesaria la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía de calidad

El sistema de Garantía de Calidad debe asegurar que:

Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiéndose de los protocolos y registros correspondientes.

- a) Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- b) Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas y divulgadas.



- c) Se tengan requisitos establecidos para el abastecimiento y utilización de la materia prima, materiales de envase y empaque y en la preparación de los productos.
- d) Se realiza una evaluación y aprobación de los diferentes proveedores.
- e) Se realizan todos los controles necesarios de los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- f) El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- g) Exista un procedimiento para la recopilación de la documentación del producto que se ha elaborado.
- h) Los medicamentos no se venden o suministran antes de que una persona calificada haya aprobado que cada lote de producción se ha fabricado y controlado de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- i) Se tomen medidas adecuadas para asegurar, que los medicamentos sean almacenados y distribuidos de manera que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.
- j) Existe un procedimiento de auto inspección y auditoria de la calidad que evalúa
- k) periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Garantía de Calidad.
- l) Existan procedimientos, programas y registros de los Estudios de Estabilidad de los productos, los cuales garanticen las condiciones apropiadas de manejo, almacenamiento fecha de expiración.
- m) Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento

**Nota:** De todos los puntos del sistema de garantía de calidad solo los que se encuentran subrayados son de nuestro interés

### 1.2.3 Control de calidad<sup>2</sup>

Se define como el conjunto de actividades necesarias para el logro de la calidad.

Para el Dr. Ishikawa<sup>2</sup> un autentico control de calidad consiste en desarrollar, diseñar producir y servir un producto o servicio de calidad.

Control de calidad como parte de Buenas Prácticas de Manufactura, debe de contar con la documentación necesaria que asegure que el suministro de materiales y la comercialización de productos, se realice hasta que su calidad haya sido aprobada.

El laboratorio fabricante debe contar con una unidad de Control de Calidad la cual no debe limitarse a operaciones de laboratorio, sino que debe intervenir en todas las decisiones que afecte la calidad del producto.

La unidad de Control de Calidad debe ser independiente de producción y estar bajo la responsabilidad de un profesional calificado. Contará con los recursos adecuados que garanticen que todas las decisiones se realicen de forma confiable.

La unidad de control de calidad tendrá, entre otras obligaciones las siguientes:

Establecer, validar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, conservar las muestras de referencia de materiales y productos, garantizar el etiquetado correcto de los envases, de materiales y productos, realizar la estabilidad de los productos, participar en la investigación de reclamos relativos a la calidad del producto y cualquier otra actividad pertinente a las operaciones de control de calidad, estas se realizarán de acuerdo a procedimientos escritos y deben quedar registradas.

Una vez de haber cumplido con todo el procedimiento se llevara acabo la aprobación de cada lote de productos terminados, debe realizarlo la persona responsable de la misma, después de evaluar debidamente que, dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas, incluyendo las condiciones de producción, análisis en proceso y la documentación para su aprobación final.

Cuando se detecte alguna anomalía ya sea en la fabricación del producto se llevara acabo una desviación esto dependerá de los parámetros escritos y se deberán ser investigada y documentada, dando seguimiento a las acciones correctivas

El personal de control de calidad debe tener acceso a las áreas de producción con fines de muestreo, inspección, investigación y otros trabajos relacionados con las Buenas Prácticas de Manufactura.

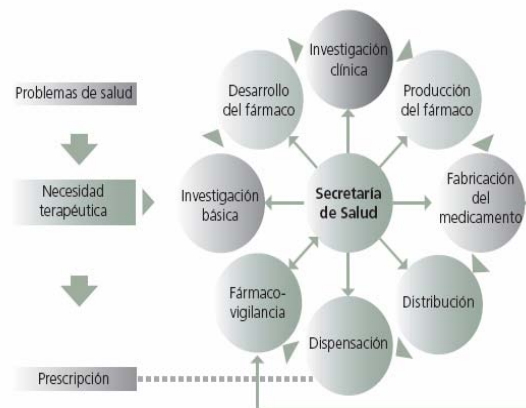
La unidad de control de calidad debe tener como mínimo a su disposición lo siguiente:

- a)** Especificaciones de toda materia prima y material de acondicionamiento.
- b)** Procedimiento para manejo de muestra de retención.
- c)** Metodología analítica para el análisis de materia prima y producto terminado, con su referencia.
- d)** Procedimientos de control y resultados de las pruebas (incluyendo los documentos de trabajo utilizados en el análisis y registros de laboratorio);
- e)** Informes / certificados analíticos

- f) Registro de las condiciones ambientales, cuando aplique.
- g) Procedimientos y registros de validación de los métodos de ensayo.
- h) Procedimientos y registros para la calibración de instrumentos y equipos.
- i) Procedimientos y registros del mantenimiento del equipo.
- j) Procedimiento de selección y calificación de proveedores.
- k) Procedimiento y programa de sanitización de áreas.
- l) Procedimiento para el uso de instrumental.
- m) Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
- n) Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.
- o) Procedimiento para el manejo y desecho de solventes.
- p) Procedimiento para la recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares.
- q) Procedimiento para el lavado de cristalería.
- r) Cualquier otro procedimiento que sea necesario en la unidad de Control de Calidad.

#### 1.2.4 Política de calidad farmacéutica<sup>3</sup>

Una política farmacéutica integral para México fue presentada por el secretario de Salud el 6 de octubre de 2005 se enfocan a cuatro temas: epidemiología e industria farmacéutica mexicana; seguridad, eficacia y calidad de medicamentos; disponibilidad y acceso de medicamentos; e innovación y competitividad de la industria farmacéutica, esta propuesta busca servir como un "marco de convergencia que promueva una actuación articulada de los distintos actores" y como referencia para la discusión y análisis que formule e implemente una nueva PFN (política farmacéutica nacional) acorde con las necesidades actuales de salud de la población en México.



**Figura 1: Procesos que competen a la política farmacéutica**

### 1.3 Control estadístico de la calidad

Para el control de la calidad de las cápsulas de gelatina blandas se inspeccionan todas las “unidades producidas”, es decir hay que realizar un control de calidad al 100%.

En nuestro caso la inspección no puede hacerse al 100%. por que:

La inspección exige un análisis destructivo de las cápsulas.

La inspección de cada unidad, por su complejidad resulta mucho más cara que el propio artículo inspeccionado

La herramienta de control de calidad es la “**estadística**” y a través de ella conocemos cuál es la calidad de un conjunto de unidades a partir de una cierta cantidad, siempre menos que el 100%.

Para ello retiraremos una cantidad, que denominamos “**muestra**”, de la totalidad del producto que queremos analizar. La muestra la inspeccionaremos al 100%, del resultado de este análisis inferiremos mediante técnicas estadísticas cuál es la calidad de la producción.

**Las tablas estadísticas para aceptación** de muestreo consisten en una serie de modelos o planes de muestreo, cada uno destinado a satisfacer diferentes objetivos de la inspección. El muestreo se puede verificar por el procedimiento de pasa/no-pasa (o atributos), o sea, determinar si las unidades en las muestras cumplen con los requisitos de las especificaciones. O También se puede efectuar el examen de las muestras por el sistema de mediciones (por variables), es decir, midiendo la característica de la calidad en cada una de las unidades de la muestra.

Las “**tablas de muestreo**” representan una forma disciplinada para la ejecución del muestreo con relación a la confianza en el procedimiento, en el manejo de los lotes y en los costos relativos. Esta doctrina de muestreo de aceptación se basa en cinco principios definidos de las tablas. En éstas se tiene:

1. Especificación de los datos del muestreo.
2. Protección dada por las tablas de muestreo.
3. Terminología del procedimiento.

4. Procedimiento para disponer del lote.

5. Costos requeridos.

### **1.3.1 Muestreo.**

El procedimiento de muestreo debe contener como mínimo lo siguiente:

- a) El método de muestreo
- b) El equipo que debe utilizarse
- c) La cantidad de muestra que debe recolectarse
- d) Instrucciones para la eventual subdivisión de la muestra
- e) Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra
- f) Identificación de los recipientes muestreados.
- g) Precauciones especiales que deben observarse, especialmente en relación con el muestreo de material estéril o de uso delicado.
- h) Condiciones de almacenamiento
- i) Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo

### **1.3.2 Especificación de los datos del muestreo.**

Consiste en indicar el tamaño de las muestras que se deban de tomar, las condiciones bajo las cuales se debe de seleccionar la muestra y las condiciones bajo las cuales se debe de aceptar o rechazar un lote.

En algunos productos, en los que el muestreo lo permita, se podrá tolerar que solo un pequeño porcentaje de piezas defectuosas pase a la línea de producción, para ser retiradas en ella.

Protección dada por las tablas de muestreo.

El valor del riesgo que aportan los planes de muestreo de una tabla determinada, de rechazar un lote de buena calidad o aceptar un lote malo. Lo mas concreto que el muestreo puede ofrecer, son los riesgos característicos, como:

1) Dejar pasar un lote que no satisfaga, como si fuera bueno.

Implica el riesgo del consumidor que es la probabilidad, para que un plan de muestreo dado, de que acepte un lote con un valor numérico designado (beta) el cual se expresa en % con esto se determine el nivel de calidad limitante (NCL).

2) Rechazar un lote bueno, como si fuera insatisfactorio.

“Errores estadísticos del Muestreo” o riesgo del productor es la probabilidad, para un plan de muestra dado, de que no se acepte un lote. Este valor designado es NCA (nivel de la calidad aceptable) para el plan. El riesgo del productor se expresa en base porcentual; así, una tabla de muestreo dada puede tener un 5% de riesgo del productor. El riesgo del productor en términos de muestreo se denomina **riesgo (alfa)** en el plan de muestreo.

### 1.3.3 Terminología.

Unidad mal conformada:

Una variedad o servicio que se aparta cuando menos en una forma de la característica de calidad en su nivel esperado, y que ocurre con suficiente severidad para ocasionar que un producto o servicio asociado no cumpla con un requisito especificado.

Unidad defectuosa:

Una unidad de producto o servicio que se aparta cuando menos en una forma de la característica de calidad en su nivel esperado, y que ocurre con severidad suficiente para ocasionar que un producto o servicio asociado no satisfaga los requisitos de uso normal o los razonablemente predichos; o que tiene varias imperfecciones que combinadas ocasionan que la unidad no satisfaga sus requisitos de uso normales o razonablemente predichos.

### 1.3.4 Procedimiento para disponer del lote.

Una serie de reglas que establecen lo que debe de hacerse con los lotes después de que haya terminado el muestreo, “Si el número de unidades defectuosas no se excede del número especificado en la tabla, se acepta el lote. De lo contrario, se rechaza, o bien, se procede a una inspección 100% de todo el lote “.

Costos Requeridos.

Esto significa el promedio del costo que es necesario para aceptar o rechazar un lote.

Clasificación de defectos para el muestreo.

Defectos críticos:

- Ocasionar u origina condiciones de peligro para los individuos que utilizan o mantienen el producto.
- Pueden afectan a las características, a las cualidades, o al rendimiento del producto.
- Afectan la seguridad funcional del producto

Defectos mayores:

- Pueden afectar a las cualidades y rendimientos del producto (calidad deseada del producto) en un volumen que no permita clasificarlos como críticos
- Se ve afectando el costo de la unidad terminada no puedan considerarse como críticos, o cuando se estime que la probabilidad de un aumento apreciable del costo será muy mínimo.

Defectos menores:

- Afectan a las cualidades, a la calidad o al rendimiento del producto.
- Se considera necesaria su eliminación, los gastos que originan afectan de un modo insignificante al costo de la unidad terminada.
- Son aquellos cuya eliminación no se considera necesaria sin que por ello quede afectada la calidad del producto.

### **Grafica de control**

Se puede definir a la gráfica de control como un método gráfico para evaluar si un proceso está o no en un "estado de control estadístico", es una comparación gráfica cronológica (hora a hora, día a día) de las características de calidad reales del producto, parte o unidad, con límites que reflejan la capacidad de producirla de acuerdo con la experiencia de las características de calidad de la unidad.

Para lograr que un producto este dentro de las especificaciones de calidad es necesario controlar el proceso que incluyen factores que se encuentra en variación:

Maquinaria

Métodos analíticos

Materias Primas

Condiciones Ambientales

Mano de Obra

De estos puntos ya mencionados mi labor fue controlar las condiciones ambientales del proceso en las áreas de producción.

Existen dos tipos de variables que influyen en el comportamiento del proceso:

Variables no asignables (aleatorias o accidentales).

Es un conjunto de causas, cada una de las cuales provoca un pequeño efecto en la variación total, que no pueden ser identificadas, ya sea por desconocimiento de su origen o porque no resultaría económico. No se pueden controlar ni eliminar, son debidas al proceso mismo (son variaciones naturales).

Variables asignables (o atribuibles)

Son aquellas que pueden ser identificadas, y que resulta económico descubrir y eliminar. Se pueden controlar y eliminar, se deben al factor humano, a la temperatura, la materia prima, maquinaria, etc. (son variaciones no naturales).

#### Cuadro 4 Causas de la variación en un proceso

<b>CAUSAS DE VARIACIÓN DE UN PROCESO</b>	
<b>CAUSAS NO ASIGNABLES NATURALES</b>	<b>CAUSAS ASIGNABLES NO NATURALES</b>
Variaciones debidas al material	Material defectuoso
Variaciones de la maquinaria o equipo	Falta de capacitación de los trabajadores (error del operador)
Errores humanos o esporádicos	Ajustes mal realizados de partes de la maquinaria
Inexactitud de los ajustes	Falla de la maquinaria o equipo
	Desgaste de la herramienta



## 2. Microbiología

La Microbiología, el estudio de los organismos microscópicos, deriva de 3 palabras griegas: mikros (pequeño), bios (vida) y logos (ciencia) que conjuntamente significan el estudio de la vida microscópica.

El control microbiológico es un aspecto fundamental para la fabricación de fármacos uno de los objetivos son:

- Cuantificar organismos indicadores (Bacterias mesofilicas aerobias y mohos y levaduras)
- Identificar las bacterias patógenas que puedan estar presentes en fármacos y productos farmacéuticos.
- Realizar pruebas de identificación de los microorganismos.

### 2.1 Recuento de microorganismos aerobios

**Las bacterias mesofílicas aerobias** son las que crecen entre los 20 y  $35 \pm 2^{\circ}$  C, de 24 a 48 horas, en agar cuenta estándar, también se les conoce como cuenta total aerobia, o cuenta en placa aeróbica y esta compuesta por cocos o bacilos Gram positivos, Gram negativos, así como un amplio grupo de especies como: cromógenos, proteolíticos, fermentativos, lipolíticos, psicrotrofos, patógenos, saprofitos, etcétera.

En muchos fármacos este grupo de microorganismos arroja los máximos recuentos, aunque dependiendo de la naturaleza de los excipientes, como las condiciones higiénicas de sus áreas y en la elaboración del producto.

También llamadas bacterias indicadoras ya que se utilizan como indicadoras de la calidad sanitaria, del agua potable, equipo y otros productos, así como indicadores de la posible presencia de microorganismos patógenos.

**2.1.2 Determinación de organismos mesofílicos aerobios, mohos y levaduras.****Procedimiento:**

1. Pesar 10 gramos de la muestra en condiciones de esterilidad.
2. Realizar diluciones hasta  $10^{-4}$  (según se requieran) en frascos que contengan 90 mL de agua peptonada al 0,1 %.
3. Colocar 1 mL de la dilución que le indiquen en una caja de Petri y realizar el procedimiento por duplicado.
4. Agregar de 12 a 15 mL de agar cuenta estándar, mantenido a  $45^{\circ}\text{C}$ .
5. Homogenizar mediante 6 movimientos de derecha a izquierda, 6 en el sentido de las manecillas del reloj, 6 en el sentido contrario y 6 de atrás a adelante, sobre una superficie lisa y horizontal hasta lograr una completa incorporación del inculo en el medio, cuidar que el medio no moje la cubierta de la caja.

**Cuadro 5 Condiciones de crecimiento<sup>7</sup>**

GRUPO BACTERIANO	TEMPERATURA	TIEMPO DE INCUBACIÓN
Termofílicos aerobios	$55 \pm 2^{\circ}\text{C}$	$48 \pm 2\text{ h}$
Psicrotróficos	$20 \pm 2^{\circ}\text{C}$	3 - 5 días
Mesofílicos aerobios*	$35 \pm 2^{\circ}\text{C}$	$48 \pm 2\text{ h}$
Psicrofílicos	$5 \pm 2^{\circ}\text{C}$	7 - 10 días

En la lectura seleccionar aquellas placas donde aparezcan entre 25 a 250 UFC, para disminuir el error en la cuenta.

Contar todas las colonias desarrolladas en las placas seleccionadas (excepto las de mohos y levaduras), incluyendo las colonias puntiformes. Hacer uso del microscopio para resolver los casos en los que no se pueden distinguir las colonias de las pequeñas partículas de alimento.

## **2.2 Levaduras y mohos**

Las levaduras y mohos constituyen un grande y diverso grupo de microorganismos consistiendo de varios miles de especies. Se pueden detectar fácilmente en suelo, aire y alimentos. Su naturaleza es heterotrófica y tienen la habilidad para adaptarse a intervalos amplios de condiciones ambientales, son encontrados frecuentemente como contaminante de medicamentos y equipos mal sanitizados.

A diferencia de las bacterias, los mohos y levaduras pueden iniciar su desarrollo desde un intervalo amplio de pH, que va de 2 hasta 9 algunos mohos pueden cambiar el pH inicial del medicamento a uno más favorable para su crecimiento, generalmente de 4 a 6 con una temperatura de 5° a 35° C.

Los mohos y levaduras pueden causar diversos grados de descomposición a los alimentos como manchas de pudrición, costras, viscosidad y coloraciones.

Numerosos mohos pueden producir micotoxinas, aflatoxinas y fumonisinas en un alimento y esto constituye un riesgo potencial para la salud de los consumidores.

Los alimentos implicados en la contaminación por mohos son: las salsas, harinas, granos, leguminosas, especias, mantequilla, margarina, leche en polvo, etcétera.

Las levaduras tienen interés en las bebidas no alcohólicas embotelladas, melazas y mieles.

Es de gran importancia cuantificar los mohos y levaduras en los productos<sup>3</sup>, puesto que al establecer la cuenta de estos microorganismos, permite su utilización como un indicador de prácticas sanitarias inadecuadas durante la producción y el almacenamiento de los productos, así como el uso de materia prima inadecuada.

**2.2.1 Procedimiento:**

1. Pesar 10 gramos de la muestra en condiciones de esterilidad.
2. Realizar diluciones hasta  $10^{-4}$  en frascos que contengan 90 mL del caldo al 0,1 %.
3. Colocar 1 mL de la muestra o dilución correspondiente en una caja de Petri, realizar el procedimiento por duplicado.
4. Enfriar el agar papa dextrosa a  $45^{\circ}\text{C}$ , acidificar con 1,5 mL de ácido tartárico al 10 %, por cada 100 mL de medio.
5. El tiempo transcurrido desde el momento en que la muestra se incorpora al diluyente hasta que finalmente se adiciona el medio de cultivo a las cajas, no debe exceder de 20 minutos.
6. Dejar solidificar e incubar una serie de placas a  $28^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas para hongos y la otra serie a  $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$  durante 48 horas para levaduras.

**2.3 Bacterias patógenas.**

*Salmonella* es el nombre de un grupo de bacterias. Es una bacteria Gram negativa, aeróbica facultativa, en forma de bacilo, que no forma endosporas, suelen ser móviles y fermenta la glucosa produciendo ácido y gas. Su hábitat normal es el tracto intestinal del hombre y de animales. Todas las salmoneras causan salmonelosis o gastroenteritis en el hombre. Los síntomas incluyen fiebre, diarrea, cólicos abdominales y dolor de cabeza. Los síntomas suelen durar entre 4 y 7 días. La mayoría de las personas mejora sin tratamiento. Puede ser más grave entre los ancianos, niños pequeños y personas con enfermedades crónicas. Si la *Salmonella* penetra en el torrente sanguíneo, puede desarrollarse un cuadro serio y hasta riesgoso para la vida. El tratamiento habitual es a base de antibióticos.

*Staphylococcus aureus* es un microorganismo que posee características particulares de virulencia y resistencia a los antibióticos. En los humanos causa una amplia variedad de enfermedades infecciosas. Es una bacteria en forma de coco, Gram positiva, inmóvil, facultativa, crece con facilidad en diferentes medios de cultivo, desde el punto de vista

metabólico fermenta carbohidratos y produce pigmentos, hemolizan la sangre, coagulan el plasma y producen diversas enzimas y toxinas extracelulares

Las infecciones por *S. aureus* comienzan por la llamada colonización, la cual puede ocurrir tanto en niños como en adultos. La bacteria se encuentra generalmente en las fosas nasales y en ocasiones en la piel o en la ropa, y de estos sitios *S. aureus* puede transmitirse a otras regiones del cuerpo o membranas mucosas. Si la piel o mucosas se rompen por trauma o cirugía, *S. aureus* que es un patógeno oportunista, puede acceder al tejido cercano a la herida provocando daño local o enfermedades de amplio espectro.

La *Pseudomonas* es un bacilo Gram negativo móvil, que pertenece a la familia Pseudomonadaceae. Es relativamente ubicua y comúnmente se la encuentra en el polvo, el agua, las plantas y verduras, medio ambiente marino y animales.

Puede crecer bien en diferentes medios y soporta gran variedad de condiciones físicas. Si bien su predilección son los ambientes húmedos la *P. aeruginosa* es primariamente un patógeno hospitalario y causa enfermedad en forma frecuente a huéspedes normales.

Los factores que contribuyen a la patogénesis y virulencia incluyen la capacidad de adherencia, producción de toxinas y producción de glycocalix.

Las infecciones comunes producidas por *Pseudomonas* incluyen bacteriemias – particularmente importantes en huéspedes inmunocomprometidos- otitis externa y media, infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario, e infecciones de herida en pacientes quemados. También puede causar infecciones del sitio quirúrgico y han sido responsables de epidemias del sitio quirúrgico.

Otras infecciones como osteomielitis, artritis, infecciones de piel, infecciones gastrointestinales, del sistema nervioso central – generalmente seguidas de una cirugía- endocarditis, abscesos han implicado a la *Pseudomonas*.

Las pseudo infecciones se han reportado frecuentemente en pacientes con broncoscopías donde se utilizaron endoscopios.

*Escherichia. coli* <sup>19</sup> es un tipo de bacteria que vive en el intestino la mayoría de las bacterias son inofensivas. Sin embargo, algunos tipos pueden producir enfermedades y causar diarrea. El peor tipo de *E. coli* causa una diarrea hemorrágica y a veces puede

causar insuficiencia renal y hasta la muerte. Estos problemas tienen más probabilidades de ocurrir en niños y en adultos con sistemas inmunológicos debilitados.

Se pueden adquirir infecciones por *E. coli* al consumir alimentos que contienen la bacteria. Para ayudar a evitar la intoxicación por alimentos y prevenir infecciones, manipule la comida con seguridad. Cocine bien las carnes, lave las frutas y verduras antes de comérselas o cocinarlas, y evite la leche y los jugos sin pasteurizar. También puede adquirir la infección al tragar agua en una piscina contaminada con desechos humanos.

## **2.4 Identificación bacteriana<sup>6</sup>**

Identificación bacteriana preliminar puede efectuarse observando las características de las colonias y la morfología microscópica, pero la caracterización final de un aislamiento bacteriano desconocido en género y especie se logra mediante la detección de ciertos sistemas enzimáticos exclusivos de cada especie.

En el laboratorio estos sistemas se detectan inoculando una pequeña porción de la colonia aislada en una serie de medios de cultivos que contienen sustratos específicos, e indicadores químicos que detectan los cambios de pH o la presencia de un subproducto.

### **2.4.1 Clasificación de los métodos de identificación microbiana**

Los métodos más utilizados para la identificación microbiana, los podemos clasificar en:

#### **1. Métodos basados en criterios morfológicos**

Los rasgos morfológicos (estructurales) han ayudado a los taxonomistas por muchos años a clasificar organismos. Los organismos superiores tienen rasgos anatómicos tan diferentes que pueden ser fácilmente utilizados en su clasificación, pero con respecto a los microorganismos, éstos lucen bajo el microscopio tan similares que se dificulta su clasificación. Es decir, que estos microorganismos que se ven tan parecidos bajo un microscopio, pueden diferir en propiedades bioquímicas, fisiológicas y/o serológicas. Sin embargo, aun cuando la morfología celular dice poco sobre las relaciones filogenéticas, sigue siendo útil para la identificación bacteriana. Por ejemplo: la presencia de endosporas y su localización resulta de mucha utilidad en la identificación de bacilos esporulados.

## 2. Métodos basados en tinción diferencial

Es posible sacar conclusiones en relación con la morfología de una bacteria, examinando una lámina que fue sometida a un proceso de tinción diferencial. Estos criterios morfológicos encabezan las primeras etapas del proceso de identificación bacteriana. La mayor parte de las bacterias, teñidas con Gram, las podemos clasificar como gram positivas o Gram negativas, otras tinciones diferenciales, como el ácido resistente, se aplican a otro tipo de bacterias, como por ejemplo micobacterias. Un examen microscópico de una lámina teñida por medio de Gram o de una tinción diferencial es útil para obtener una información rápida sobre la calidad de un ambiente clínico. Por otro lado, un médico también puede obtener suficiente información de un reporte técnico de laboratorio para comenzar el tratamiento apropiado de un paciente.

## 3. Métodos basados en pruebas bioquímicas<sup>6</sup>

Las pruebas bioquímicas han sido ampliamente utilizadas para diferenciar bacterias. Estas pruebas se fundamentan en demostrar si el microorganismo es capaz de fermentar azúcares, la presencia de enzimas, la degradación de compuestos, la producción de compuestos coloreados, etc. Aun bacterias fuertemente relacionadas pueden separarse en dos especies diferentes con base a pruebas bioquímicas. Por ejemplo, las bacterias entéricas Gram negativas, forman un grupo muy grande y heterogéneo cuyo hábitat natural es el tracto gastrointestinal de humanos y otros animales. Esta familia, **Enterobacteriaceae**, incluye a varios patógenos que causan síndromes diarreicos. Un gran número de ensayos han sido desarrollados de manera de identificar rápidamente al patógeno, para que posteriormente el médico, con base al reporte, indique el tratamiento adecuado, o para que los epidemiólogos puedan localizar la fuente de la infección.

Existen flujogramas, como el que se describe a continuación para la identificación bacteriana, mediante pruebas bioquímicas de microorganismos. Por ejemplo, la presencia de un coco bacilo Gram negativo, facultativo, fermentador de glucosa, oxidasa negativo, nos indica la presencia de una enterobacteria, para determinar su género podemos seguir el siguiente esquema

Medios de cultivos utilizados:

- Caldo soya tripticaseina
- Caldo lactosado<sup>13</sup>
- Agar centrimida<sup>13</sup>
- Agar MacConkey<sup>12</sup>
- Agar sal-manitol<sup>13</sup>
- Agar verde brillante<sup>13</sup>

La especificación de los medios de cultivos para la identificación bacteriana se puede consultar en los anexos 4-7. Que nos dan sus proveedores al adquirirlos donde nos especifica para cada medio que microorganismo va a crecer.



## 2.5 Área de microbiología

El área de microbiología se encarga de vigilar que las condiciones de trabajo sean las que se marque en las normas y que el proceso de producción este libre de microorganismo que puedan alterar su efecto o provocar alguna anomalía a la humanidad.

El análisis microbiológico tiene como objetivo determinar el conteo de las unidades formadoras de colonias patógenas en:

1. Fundiciones (la gelatina en estado liquido)
2. Cápsulas de gelatina blanda
3. Aire acondicionado (monitoreo ambiental)
4. Áreas de interés (monitoreo de superficie)
5. Personal (monitoreo de manos)
6. Equipo.
7. Verificar el sistema de osmosis inversa (SOI), sistema de agua purificada (SAP), al igual el agua potable de los diferentes tipos de tomas.

### 2.5.1 Determinación de los límites de Control

Para administrar un proceso por medio del uso de una grafica de control es necesario examinar si la capacidad del proceso es adecuada, si el proceso es estable y si los rangos de variación de la característica de control en la gráfica indican conformidad satisfactoria con el estándar requerido del producto.

La grafica de control que se hace para análisis del proceso se compara con los valores estándar. Sí la grafica de control muestra que el proceso está en el estado deseado, entonces las líneas de control se extienden para el control del proceso.

### 3.0 Historia de la empresa farmacéutica

En 1991 Sobel corporativo holandés, adquiere Pharmacaps, Inc., empresa estadounidense matriz de "Gelcaps Exportadora de México", en 1992 adquiere Banner, principal competidor de Pharmacaps, Inc. con plantas en Canadá y en Estados Unidos. Se hace oficial la fusión de estas empresas a las que se les da el nombre de Banner Pharmacaps

Lanzamiento de la línea **pharmacaps®**, medicamentos y suplementos para ser distribuidos en el mercado fue efectuado en el año de 1993.

En 1999 **Sobel** adquiere una planta farmacéutica en Holanda para contar con presencia en Europa. En este mismo año se realiza una sociedad en la India para contar con 2 plantas con participación mayoritaria.

Fundación en el año de 2000 del departamento Private Label (Marcas Privadas), con el objeto de desarrollar marcas propias de empresas locales y trasnacionales.

**Gelcaps Exportadora de México, S.A. de C.V.**, fue fundada en el año de 1917 en lo que es hoy la Planta en Alce Blanco, Naucalpan, Estado de México. El principal negocio era maquilar cápsula de gelatina blanda a otras empresas.

En el año de 1976 se Creó la línea de productos marca **gelcaps®**, que en un inicio fueron: Vitamina E, Lecitina de Soya y Ajo, con lo que se ingresó al mercado naturista.

Con más de 30 años en el mercado. Gelcaps Exportadora de México se ha consolidado como líder indiscutible en México en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda herméticamente selladas, también conocidas como Softgels®

La experiencia adquirida en este período nos ha permitido incursionar en otros mercados tales como Europa, Canadá, América Latina y el Caribe Gelcaps forma parte de Banner Pharmacaps, la división del cuidado de la salud del corporativo holandés SOBEL, grupo de empresas que participan en diferentes sectores industriales. Banner Pharmacaps es uno de los grupos líderes a nivel mundial en cápsulas de gelatina blanda, respaldado por estándares de calidad internacional e investigación constante en formas farmacéuticas de liberación.

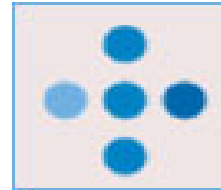
**Líneas de gelcaps**

gelcaps®



Producción de suplementos alimenticios para el cuidado de la salud.

SERVICIOS A TERCEROS



Maquila de productos a diferentes empresas.

pharmacaps®



La línea de medicamentos y suplementos en cápsulas de gelatina blanda.

EXPORTACIONES



Los productos de exportación en América latina o el caribe.

### 3.1 Cápsulas de gelatina <sup>15</sup>

Las cápsulas pueden ser de gelatina dura o rígida, o de gelatina blanda también denominada cápsulas elásticas.

El invento de las cápsulas de gelatina blanda se le atribuye al farmacéutico francés A. Mothes (1833), quien sumergió pequeñas bolsas de cuero, llenas de mercurio, en una solución de gelatina caliente y muy concentrada. Las de gelatina dura se deben al también francés Lehuby (1846).

Las cápsulas constituyen la segunda forma farmacéutica sólida de administración oral más frecuentemente utilizada, después de los comprimidos

Estas dos formulaciones sólidas comparten diversas ventajas, como:

- a) gran estabilidad física, química y biológica
- b) dosificación exacta
- c) liberación fácilmente controlable
- d) bajo costo.

Las cápsulas aventajan a los comprimidos fundamentalmente en los aspectos siguientes:

- Son insípidas y permiten, por tanto, enmascarar características organolépticas desagradables del principio activo como un sabor amargo o un olor malo.
- La composición de la formulación contenida dentro es sencilla: requieren relativamente pocos excipientes
- Protegen el fármaco de agentes externos como el polvo, el aire o la luz (pero no de la humedad).
- Permiten administrar en una sola forma farmacéutica uno o más fármacos en la dosis exacta deseada.
- Facilitan a los pacientes la identificación del medicamento por el color.



**Figura 2 Cápsulas de gelatina blanda de vitamina E**

Entre las principales desventajas de las cápsulas frente a los comprimidos cabe mencionar las siguientes:

- No pueden fraccionarse
- Requieren unas condiciones de conservación especiales en cuanto a humedad y temperatura.
- La fabricación es más costosa.

### 3.2 Materias primas

La materia prima principal utilizada en la elaboración de las cápsulas es gelatina disuelta en agua purificada (S.O.I) Posibles sustancias auxiliares o coadyuvantes según el uso previsto de las cápsulas, son los plastificantes, colorantes conservadores, humectantes y materiales gastrorresistentes

La gelatina se obtiene hirviendo en agua piel y huesos de animales. La viscosidad y el poder gelificante o consistencia de la gelatina son dos propiedades esenciales para la fabricación de las cápsulas.

Los plastificantes proporcionan la elasticidad y la flexibilidad de las cápsulas. Las de gelatina dura tienen menos de un 5%, y las de gelatina blanda, entre un 20% y un 40%. La glicerina es uno de los plastificantes más utilizados.

Los colorantes se utilizan para colorear las cápsulas o como opacificantes como óxido de titanio Los más frecuentes son la eritrosina la indigotina o índigo carmín y el amarillo de quinolina

Los conservadores se añaden para prevenir el crecimiento bacteriano y durante la fabricación. Destacan el dióxido de azufre y los parabenos

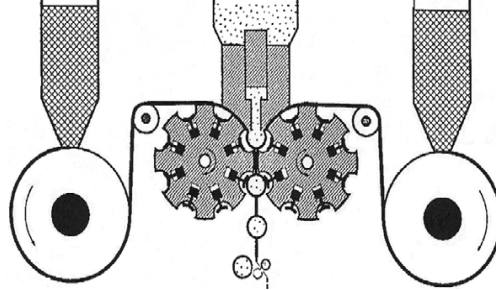
Los humectantes sirven para facilitar la aplicación de los moldes de las cápsulas en la fabricación y para favorecer la disgregación de éstas en el estómago. El más utilizado es el laurilsulfato de sodio.

Los materiales gastrorresistentes se utilizan para controlar la liberación intestinal de las cápsulas. Mezclados con la gelatina, proporcionan una cubierta entérica. Como materiales entéricos pueden mencionarse los derivados de la celulosa y los copolímeros acrílicos

Las cápsulas de gelatina blanda <sup>16</sup> (o elásticas) están formadas por una cubierta de una sola pieza de gelatina, a la que a veces se le agrega glicerina, que engloba un material de relleno generalmente líquido. Pueden tener diversos tamaños y formas, que reciben denominaciones específicas, como perlas, óvulos y cápsulas blandas propiamente dichas. Las cápsulas de gelatina blanda se utilizan sobre todo para fármacos poco solubles en agua o jugo gástrico y, por tanto, de escasa biodisponibilidad en forma sólida, o que requieren una protección eficaz contra la

oxidación o la hidrólisis, puesto que el medio de disolución o dispersión suele ser un aceite.

El método de matrices rotatorias, también llamado de rodillos, de rotación o de Scherer es el más aplicado.



**Figura 3 Procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.**

### 3.3 Proceso de producción

**Área de almacenamiento de materia prima.** En esta área se recibe la materia prima de los distintos proveedores nacionales e internacionales.

**Área de cuarentena:** Acá se toman muestras de las distintas materias primas y se les realizan los respectivos análisis fisicoquímicos y microbiológicos, para su aprobación o rechazo, los cuales pueden durar de 2 a 5 días de acuerdo al tipo de análisis.

**Área de formulación:** Una vez es aprobada la materia prima por parte de control de calidad, se pasa a esta área para realizar el proceso de pesaje de las distintas materias primas con sus excipientes de acuerdo a las fórmulas de cada producto.

**Área de gelatina:** En esta área se realiza la mezcla de los ingredientes para la preparación de la gelatina. Se prepara la base para las cápsulas de gelatina, mezclando los ingredientes fundiéndola y finalmente coloreándola de acuerdo a las necesidades del producto. Luego se prepara el producto a encapsular, mezclando principios activos y excipientes, homogenizando ésta mezcla y luego desairándola si es necesario.



**Figura 4 Área de encapsulado**

**Área de encapsulado:** Acá llega el producto a encapsular y la base de la gelatina para fabricar las cápsulas y se hace el sistema de encapsulación por el sistema de moldes rotativos.

**Área de Secado:** Inicialmente se realiza en tambores rotativos de presecado, entre treinta minutos y una hora dependiendo del tamaño de la cápsula y de las características del producto.

Posteriormente cuando las cápsulas salen de los tambores, se colocan sobre bandejas de fibra de vidrio y se mantienen en condiciones controladas de temperatura y humedad de 24 a 96, dependiendo del tamaño y la naturaleza del producto.



**Figura 5 Área de secado**

**Inspección:** El producto se inspecciona y verificación. Control de Calidad inspecciona las cápsulas bajo técnicas estadísticas de muestreo que le permiten verificar tamaño, forma, color, peso, integridad de sellado, humedad y especificaciones totales del producto.

**Área de acondicionamiento:** En esta área se realiza el proceso de empaque y embalaje del producto para exportación y para los clientes nacionales. Los productos de exportación son pesados, embalados y de allí pasan al área de despachos para ser enviados según programación. Almacén de producto debe almacenarse<sup>20</sup> a 25° C y a una humedad relativa 30-40 %

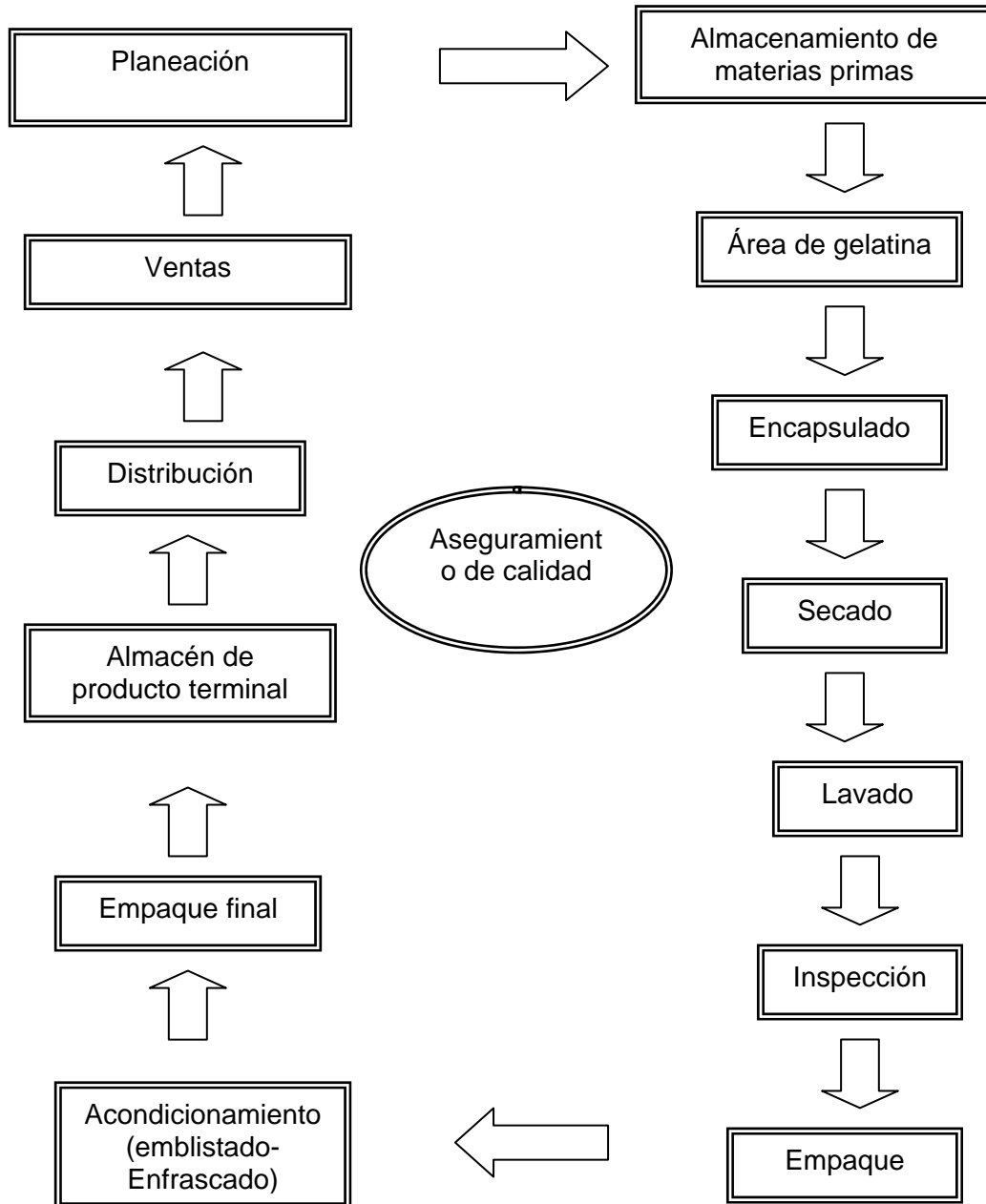


Figura 6 Diagrama de proceso para la producción de cápsulas de gelatina blanda



**3.4 Visión:**

Desarrollar un producto de calidad superior para el cuidado de la salud con le fin de servir a nuestra comunidad global

**3.5 Misión:**

Banner es una corporación global dedicada a la tecnología de liberación de fármacos y de productos propios para el cuidado de la salud, enfocada en mejorar la calidad de vida de nuestra comunidad global.

Nuestros empleados están totalmente comprometidos a encontrar soluciones creativas para las necesidades de nuestros clientes, brindar un servicio inigualable y ofrecer productos de la más alta calidad dentro de la industria.

Para lograr esta misión Banner fomenta una cultura que promueve:

- Aprendizaje
- Crecimiento
- Innovación
- Excelencia
- Integridad

#### **4.0 Objetivos**

##### **4.1 Objetivo general:**

Certificar que el proceso de fabricación de las cápsulas de gelatina blanda, cumpla con la normatividad para proporcionar al consumidor un producto de alta calidad.

##### **4.2 Objetivos específicos:**

1. Manejar los PNO'S para lograr que el producto cumpla con las especificaciones de las cápsulas de gelatina blanda.
2. Realizar monitoreo de las áreas de producción, equipo y personal durante la fabricación de cápsulas de gelatina blanda.
3. Comprobar que el producto este bajo control según los limites de especificación.

## 5.0 Justificación

En la industria farmacéutica se requiere que los fármacos cumplan con beneficio al consumidor por cual en el proceso de producción se deben cumplir con ciertos parámetros para lograr un producto de calidad que mejore la vida de la sociedad.

Para obtener la calidad de un producto es necesario ir verificando cada una de las etapas del proceso en mi caso me base en la cuenta microbiana de las áreas de proceso, la aprobación del equipos a usar y la aprobación del producto en basada en sus límites de especificación lo cual ya esta determinada por políticas de la empresa la empresa para su comercialización con el fin de tener un producto que satisfaga las necesidades del consumidor que cumpla con las especificaciones dadas y que no desarrolle efectos adversos en el consumidor.

“La calidad de los productos farmacéuticos es la suma de todos los factores que contribuyen directa o indirectamente, a la seguridad, efectividad y aceptabilidad del producto”.

Para la elaboración de las cápsulas de gelatina blanda se requieren de conocer y llevar a cabo cada uno de los puntos de las normas ya reportadas para lograr el objetivo de la empresa. Debemos conocer el reglamento interno de la compañía y aplicarlo para tener un proceso controlado esto nos quiere decir que las muestras que obtuve estén entre los límites de especificación.

Como ya mencione la calidad de nuestro producto abarca las áreas, los equipos esto es por que se encuentran en contacto con mi producto, el personal y por ultimo analizaremos la calidad de las cápsulas de gelatina blanda con ayuda de los límites de especificación para el producto, es de suma importancia sembrar el producto para detectar la presencia de un microorganismo patógeno esto es que dañe la el bienestar del consumidor. La contaminación de la cápsula de gelatina blanda se da por la humedad, ya que el producto tiene un gran porcentaje de agua es más susceptible a la contaminación microbiana.

Mi labor fue el tener un control de partículas que pudieran dañar la estabilidad del producto en este caso las cápsulas de gelatina blanda y por ende la confiabilidad para el consumidor. El trabajo se desarrollara desde el control del agua hasta el producto terminal.

**6.0 Metodología:**

Realice cuatro tipos de monitoreo:

1. Ambiental
2. Superficie
3. Equipo
4. Personal

**6.1 Monitoreo ambiental.**

Este monitoreo se llevo acabo cada semana en las diferentes áreas clase 10 000, como:

1. Formulaciones 1-4
2. Esclusas
3. Gelatina
4. Maquinas
5. Cuartos de lavado
6. Cuarto de osmosis inversas
7. Almacén de tanques
8. Túneles
9. Inspección

Con ayuda del equipo **RCS (reuter centrifugal sampler) o BIOTEST** se reviso su fundamento el cual se señala en el anexo 1 y su manipulación en el procedimiento normalizado de operación (PNO) de la empresa.



**Figura 7: Equipo de monitoreo ambiental (BIOTEST)**

**6.1.2 Procedimiento:**

1. Colocar un letrero que indica que la zona se esta monitoreando para evitar el paso del personal.
2. Sanitizar las partes del equipo el rotor, capuchón con una vez que se haga es suficiente.
3. Colocar en el rotor del equipo BIOTEST una de las tiras de agar de rosa de bengala y posteriormente de soya tripticaseina (AST). Tener cuidado de no romper el agar y en condiciones estériles, se coloca el capuchón al cuerpo del equipo.
4. Encender el equipo, colocarlo en un punto del área, dar siguiente, el equipo ya se programa a una velocidad 200 rpm.
5. Retirar el capuchón y se saca la tira del rotor y se coloca en su envase.
6. Se repite los pasos 3-5 para la tira de agar AST se realizara en el misma zona del que se monitoreo.
7. Marcar las tiras con la área monitoreada, fecha y turno en el que se realizo
8. Cuando se termina de monitorear las áreas correspondientes se deja limpio el equipo para evitar contaminación.
9. Transportar la muestra para esto se revisa el PNO correspondiente
10. Colocar en las incubadoras correspondientes, para hongos a 25 ° C y bacterias 35 ° C.

Una vez pasado el tiempo de 48 hrs. Se realizara el conteo para determinar si cumple con los límites de especificación<sup>4</sup> ya establecidos los cuales se indican en la tabla 3.

**Cuadro 6 Límites de especificación para el monitoreo ambiental<sup>4</sup>**

LIMITES	UFC / TIRA
Alerta	80
Critico	> 100

## 6.2 Monitoreo de superficie.

El monitoreo de superficie se realizo cada mes se toman tres muestras con hisopos que contiene una solución buffer de fosfato con un pH 7.2, se tomaron muestras a:

1. Pared
2. Piso
3. Borde

### 6.2.1 Procedimiento:

1. Colocar un letrero que indique que la área esta siendo monitoreada
2. Utilizar pinzas de para toma el hisopo y poderlo manipular.
3. Deslizar el hisopo en un área de 5 X 5 cm. en forma vertical y horizontal para obtener mayor precisión
4. Guardar el hisopo en el tubo de ensaye
5. realizar los pasos 1- 4 para las demás muestra y todo se realizara en condiciones estériles
6. Etiquetar las tiras con el nombre del área la zona que se monitoreo (piso, pared o borde), fecha y turno en la que se llevo acabo.
7. Transportar la muestra para esto se revisa el PNO correspondiente
8. Sembrar la muestra con el PNO correspondiente.
9. Aislar el microorganismo con el agar correspondiente esto se hace por estría cruzada.
10. Incubar las cajas de Petri según sea el caso.

Una vez pasado el tiempo de 48 horas Se realizara el conteo para determinar si cumple con los límites de especificación<sup>4</sup> ya establecidos los cuales se indican en la tabla 4.

**Cuadro 4 Límites de especificación para el monitoreo de superficie<sup>4</sup>**

LIMITES	UFC / cm <sup>2</sup>
Alerta	80
Critico	> 100

### 6.3 Monitoreo de personal

Tiene como objetivo el inspeccionar a los trabajadores, verificar que lleven acabo la limpieza adecuada de sus manos como lo indican las Buenas prácticas de manufactura y el respectivo PNO.

#### 6.3.1 Procedimiento:

1. colocar un letrero que indique que la restricción al área mostrando que se esta llevando a cabo el monitoreo de manos.
2. sacra de su estuche la tira de agar, colocarla en una mano de personal deslizándola fuerte hasta cubrir toda el área de la mano cuidando que no se rompa el agar.
3. Monitorear dos veces cada mano con el agar respectivo.
4. Etiquetar las tiras con: nombre del trabajador, fecha, turno e indicar la mano monitoreada (izquierda o derecha).
5. Revisar que el personal una vez terminado el monitoreo se lleve a cabo la limpieza de sus manos.
6. Realizar el registro en su bitácora correspondiente indicando:
  - El nombre de la persona
  - Turno
  - Área en la que labora
  - Su actividad que estaba realizando.
  - Fecha

Se hace el traslado<sup>5</sup> de la muestra como se indica en el PNO correspondiente para que sean incubadas y posteriormente para hacer el recuento.

Una vez obtenido el numero de UFC / tira se registra en la bitácora correspondiente para su control

Nota: en caso de pasar los límites de especificación se mandara una desviación al supervisor del área de que tome medidas adecuadas.

**Cuadro 5 Límites de especificación para el monitoreo de personal**

LIMITES	UFC / TIRA
Alerta	80
Critico	> 100

#### 6.4 Monitoreo de equipos

Tiene como finalidad el supervisar los equipos, verificar que cumplan con los requerimientos de limpieza, para evitar contaminación microbiana. Las muestras que se obtienen se dirigen así:

1. Para el departamento de validación esto es con hisopos sencillos (tubo de ensaye, un hisopo y una solución buffer) los cuales se tienen que sembrar para determinar las unidades formadoras de colonias.

Con el equipo FIREY FLY el cual se describe su funcionamiento en el anexo 2, con la ayuda de un hisopo (su fundamento se describirá en el anexo 3), es una manera mas rápida de realizar el monitoreo.

##### 6.4.1 Procedimiento:

1. colocar el letrero que indique que se esta realizando el monitoreo de equipo y prohíbe el paso.
2. Tomar el hisopo y se monitorea las partes del equipo en una superpie de 5X5 cm. Si la parte es en forma de esfera se monitoreara toda su superficie.
3. Agitar el hisopo para que haga reacción la sustancia que contiene como se describe en su fundamento.
4. Enciender el luminometro previamente programado para cada área y sus respectivos equipos a monitorear
5. Introducir el hisopo en el luminometro y se le da siguiente.
6. El luminometro indicara en la pantalla si el equipo pasa o no pasa y lo guarda en su memoria para llevar un control.





**Figura 8: Luminometro utilizado para el monitoreo de equipos**

**Equipos a monitorear:**

1. Tanques del área gelatinas
2. Tanques del área formulaciones
3. Reactores para fundición de la gelatina.
4. Maquinas de encapsulado
5. Mallas
6. Sistema de SAP



**Figura 9: Hisopo que se utiliza para el monitoreo de equipo.**

### **6.5 Ensayos microbiológicos para el producto final (cápsulas)**

Tienen como objetivo el verificar que el producto tenga la calidad necesaria para que el consumidor obtenga su efecto terapéutico deseado y no un efecto adverso que pueda dañar su salud.

#### **6.5.1 Procedimiento para la determinación de organismos mesofílicos aerobios, mohos y levaduras.**

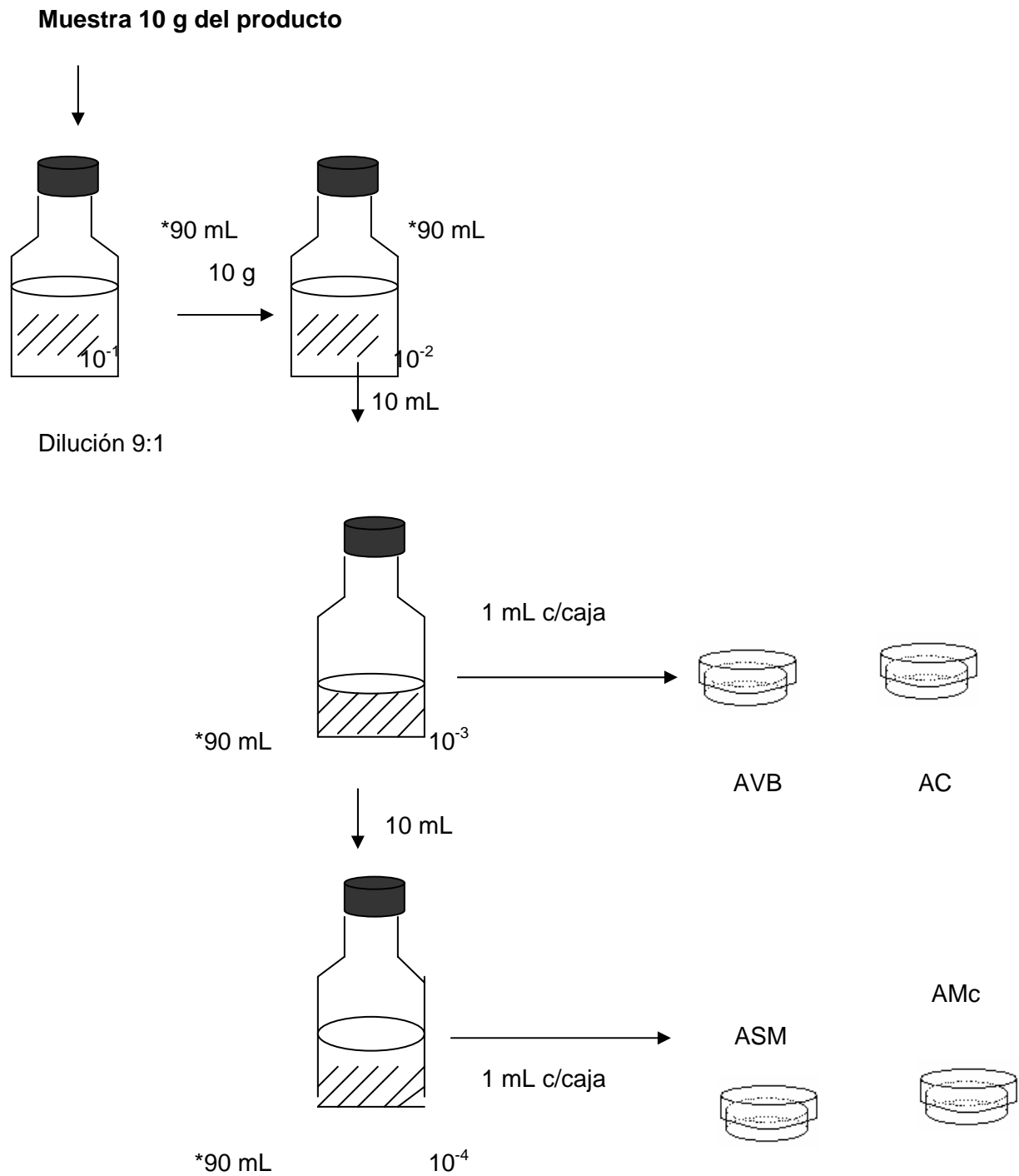
1. Pesar 10 gramos de la muestra en condiciones de esterilidad.
2. Realizar diluciones hasta  $10^{-4}$  (según se requieran) en frascos que contengan 90 mL de agua peptonada al 0,1 %.
3. Colocar 1 mL de la dilución que le indiquen en una caja de Petri y realizar el procedimiento por duplicado.
4. Agregar de 12 a 15 mL de agar ya mencionado, mantenido a  $45^{\circ}\text{C}$ .
5. Homogenizar mediante movimientos de derecha a izquierda, en el sentido de las manecillas del reloj, en el sentido contrario y de atrás a adelante, sobre una superficie lisa y horizontal hasta lograr una completa incorporación del inóculo en el medio, cuidar que el medio no moje la cubierta de la caja.
6. Dejar solidificar el agar y encubar como se indica en la cuadro 5.
7. una vez pasado el tiempo correspondiente, se realizar el recuento de UFC/ mL.
8. Analizar las cantidades y determinar si cumple con los límites de especificación dados como se muestra en el cuadro 6.
9. Si no cumple con las especificaciones se realizara una desviación al área de producción para poner el producto en cuarentena y solicitar otra muestra para realizarles los ensayo microbiológicos nuevamente para que los resultados sean mas confiables

**Cuadro 6 Condiciones de crecimiento**

MICROORGANISMO	TIEMPO DE INCUBACIÓN	TEMPERATURA
Mesofílicos aerobios	35 ± 2° C	48 ± 2 h
Mohos	28° C ±2° C	48 ± 2 h
Levaduras	35 ± 2 ° C	48 ± 2 h

**Cuadro 7 Límites de especificación para la conteo de UFC en producto terminado.**

LIMITES	UFC / TIRA
Limite alerta	80
Limite critico	> 100



**Figura 10 Esquema del procedimiento para la siembra de mesófilicos aerobios, hongos y levaduras**

# RESULTADOS

## 7.0 Resultados

### 7.1 Resultados del monitoreo ambiental

Limite de especificación superior: 100 UFC /cm<sup>2</sup>

Limite de especificación inferior: 0 UFC /cm<sup>2</sup>

Limite de control superior: 50 UFC /cm<sup>2</sup>

Limite de control inferior: 10 UFC /cm<sup>2</sup>

**Cuadro 8 Conteo de UFC del monitoreo ambiental.**

	muestras	UFC / TIRA
GELATINAS	1	15
CUARTO DE LAVADO	2	20
SCRAP	3	45
MAQUINA #4	4	15
ELEVADOR #2	5	19
ESCLUSA #1	6	11
ESCLUSA #2	7	15
CUARTO DE S.O.I	8	29
FIORMULACIÓN #1	9	13
FORMULACIÓN #4	10	15
desviación estándar		10.1985838

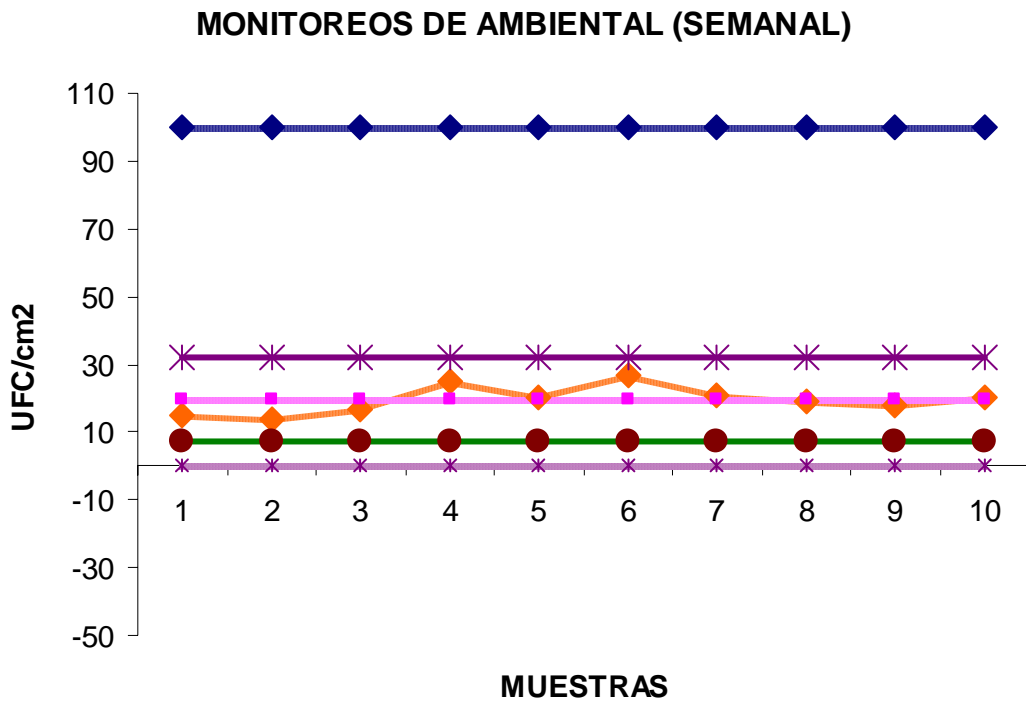


Figura 11 Grafica de monitoreo ambiental la cual nos indica el control de los UFC y muestra los limites de control y especificación de diferentes áreas (muestras)



**7.2 Resultados del monitoreo de personal**

Limite superior: 100 UFC / TIRA

Limite inferior: 0 UFC / TIRA

Limite de control superior: 32UFC / TIRA

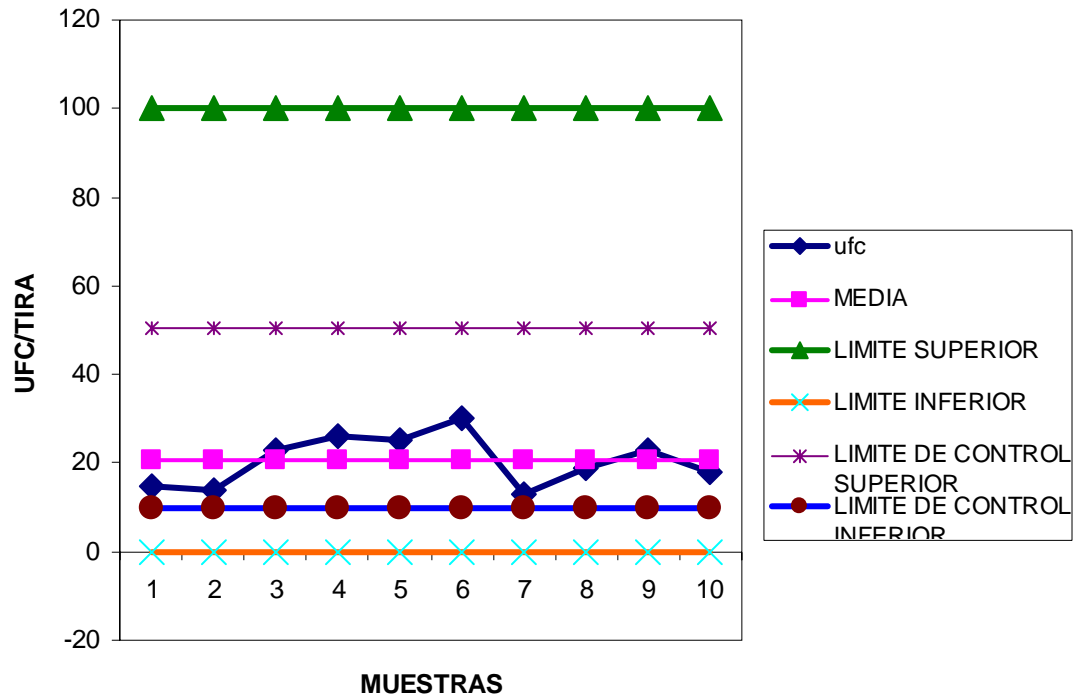
Limite de control inferior: 7 UFC / TIRA

**Cuadro 9 Conteo de UFC del monitoreo de personal**

MUESTRAS	UFC / TIRA
1	15
2	14
3	17
4	25
5	20
6	27
7	21
8	19
9	18
10	20



**MONITOREOS DE PERSONAL (MENSUAL)**



**Cuadro 12 Comportamiento del monitoreo del personal, muestra los limites de control y especificación.**

**7.3 Monitoreo de superficie**

Limite superior: 100 UFC /cm<sup>2</sup>

Limite inferior: 0 UFC /cm<sup>2</sup>

Limite de control superior: 38 UFC /cm<sup>2</sup>

Limite de control inferior: 4 UFC /cm<sup>2</sup>

**Cuadro 10 Conteo de UFC del monitoreo de superficie**

muestras	UFC /cm <sup>2</sup>
1	15
2	14
3	23
4	26
5	25
6	30
7	13
8	19
9	23
10	18

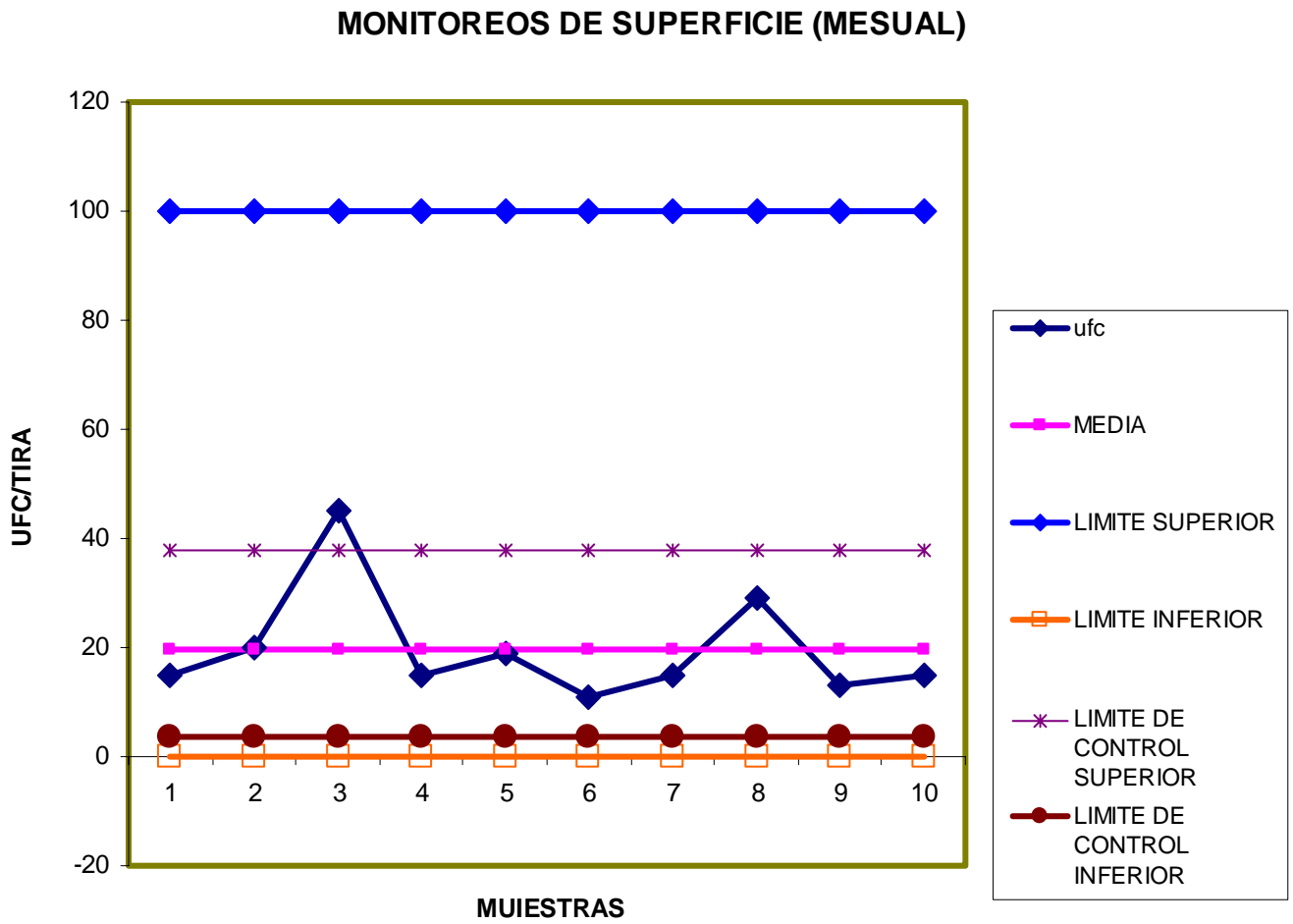


Figura 13 Comportamiento Grafica del monitoreo de superficie se muestran los limites de control y especificación

#### 7.4 Ensayos para el producto terminado



Para cada una de las cajas Petri observa si hubo crecimiento de algún microorganismo, si fue el caso se identifica con la ayuda pruebas bioquímicas para cada bacteria como son Gram positivas y negativas se les hace la tinción Gram.

En nuestro caso la industria farmacéutica, no se acepta el producto o materia prima con ausencia de microorganismos.

Si se llegara a tener el caso de identificar un microorganismo se mandara una desviación para que le producto se ponga en cuarentena y se tomara otra muestra del lote y se realizara el ensayo microbiológico para ver si el primero no fue erróneo.

**8.0 Análisis de resultados**

Se realizaron los cálculos para la determinación de los límites de control para cada monitoreo esto se hizo sacando el promedio de las Unidades Formadoras de colonias, como se pueden ver los resultados del conteo los puntos es tan cercanos a la media esto nos ayuda a ver que no hay gran variación.

Se obtuvo como resultados en el monitoreo ambiental de las diferentes áreas que se muestran en el cuadro 6 el recuento de las unidades formadoras de colonia (UFC) con estos datos realice el cálculo de los límites de control superior e inferior, como se muestra en la figura 6 se logra ver que el monitoreo ambiental se encuentra bajo control ya que ningún punto del conteo de UFC salen de los límites de especificación superior e inferiores.

El monitoreo de superficie y del personal se llevo a cabo mensualmente, los resultados del conteo de unidades formadoras de colonias fue aceptable aunque como se puede ver en el gráfico de control que se muestra en el cuadro 12 que hay un punto fuera del límite de control superior esto no significa que las manos de los operarios estén fuera de control puesto que entra en los límites de especificación.

Para el ensayo a las cápsulas se realizó la identificación de microorganismos patógenos los cuales fueron ausentes de los cuatro principales patógenos.

Como se menciona las cápsulas deben estar almacenadas en condiciones de temperatura y humedad cuidadosas para evitar la contaminación.

Con respecto al monitoreo de equipo no se tiene una gráfica de control ya que se monitorea cada vez que se inicie la fabricación de un producto, en el luminómetro se registra cada actividad realizada, como ya se menciona en el fundamento del equipo solo nos indica si pasa o no pasa según el conteo de equipo.

Cada uno de los monitoreos que se llevan a cabo se realiza para ver en que medio ambiente se está elaborando el producto las condiciones de higiene para tener un control en las áreas y saber si el producto va a cumplir con sus especificaciones.

## 9.0 Conclusiones

- En el desarrollo de la estancia industrial se realizaron varios monitoreos, todos con el objetivo de tener las condiciones adecuadas para la fabricación de las cápsulas de gelatina blandas ya que el producto es muy susceptible a la contaminación ya que contiene el 25% de agua y por lo tanto corre el riesgo de la contaminación microbiana.
- El monitoreo ambiental es el mas frecuente en las áreas ya que cada semana se toman las muestras para llevar un control, con este monitoreo se ve si se esta llevando acabo la limpieza de las área de acuerdo con los PNO correspondientes, la pureza del aire y por lo tanto la eficiencia de los filtro.
- Se levo a cabo los procesos normalizados de operación de cada una de las actividades ya que es importante para prevenir errores como de muestreo que nos arrojen resultados falsos.
- La verificación del control del proceso fue llevado adecuadamente, empezando por la toma de muestras, la siembra de patógenos, aislamiento y el conteo de unidades formadoras de colonias, hasta el calculo de los limites de control.
- Para la aprobación del producto terminado no se tiene limites de cuantificación de los microorganismos se debe tener ausencia de bacterias patógenas por que solo el encontrar una puede causar efectos adversos.

**10.0 Sugerencias para estancias futuras**

Para las siguientes generaciones les recomiendo que cumplan con todo lo que les asignen ya que es muy importante que nuestra escuela no se desacredite, esto es para nuestro bien y para los que viene a tras de nosotros.

Buscar empresas farmacéuticas en las que no les prohíban obtener resultados ya que para esta opción es muy importante tener resultados del desarrollo de las actividades.

Referente a mis practicas es muy laborioso por que cada monitoreo se lleva su tiempo de espera, pero es muy interesante por que estuve en contacto con las distintas área de la planta además que adquieres experiencia.

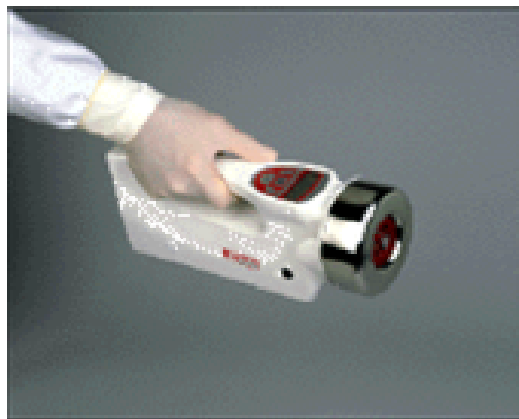
# ANEXOS



## Fundamento

El **RCS (reuter centrifugal sampler)** es un equipo que nos ayuda a muestrear las áreas y sus fundamento es la captura del aire, este tiene una de alta capacidad de flujo para el **recuento de los microorganismos que se encuentran en el aire** revelando el buen funcionamiento de los equipos de tratamiento del aire y la efectividad de las medidas de descontaminación.

El equipo con el que se lleva a cabo el monitoreo ambiental es **BIOTEST** el cual consiste en un rotor y un capuchón, se colocan en las paredes del rotor una tira de agar soya tripticaseína (AST) y agar rosa de bengala, en cada área se toman dos muestras con cada tira, una vez colocada la tira se programa a una velocidad 200 rpm. Captura el aire (1 L / s) haciendo que los microorganismos se adhieran a la tira de agar, una vez terminado el proceso se incuban para luego hacer su conteo de UFC.



## Anexo 2

### Fundamento del luminómetro

El equipo esta basado en la medición de los ATP, consta de una cama obscura e hisopos que es el que lleva acabo la reacción ya que contiene una tableta efervescente la cual contiene un enzima llamada ***luminisceina*** y una solución buffer de fosfato a un pH 7.2 que al romper la válvula del hisopo reacciona para dar la lectura de los ATP

La luminiscencia es la propiedad que presentan algunos materiales y seres vivos de emitir luz cuando son sometidos a determinada temperatura. Esta luz es visible solamente en la oscuridad.

La bioluminiscencia es la emisión de luz fría y visible por parte de algunos seres vivos. Se la observa en varios tipos de organismos, desde bacterias hasta peces, y constituye una forma amplificada de un proceso más general que ocurre en toda célula: la quimioluminiscencia biológica, que convierte en luz la energía contenida en las uniones químicas de compuestos orgánicos. Sin embargo, este proceso tiene poca eficiencia (relación entre el número de moléculas que reaccionan y el número de fotones que se emiten) y el ojo humano no puede detectarlo.

Las reacciones de bioluminiscencia, el compuesto luciferina se oxida (reacción impulsada por la enzima luciferasa) con el oxígeno molecular, formando un peróxido intermediario que se rompe en seguida, lo que genera moléculas-producto, una de ellas en estado excitado o de alta energía cuando esa molécula regresa al estado fundamental, se emite un fotón (luz).

### **Anexo3**

#### **Fundamento:**

**Snapshot** son dispositivos de prueba específicamente diseñados para ser usados en los equipos Lightning y Lightning MVP de Biocontrol, Uni-Lite y Uni-Lite XCEL de Biotrace, y Luminator-T y FireFly de Charm Science.

Los dispositivos contienen reactivos enzimáticos líquidos estables que generan la misma luz por molécula de ATP que los hisopos propios de cada luminómetro .Además, no se requieren cambios en los límites de Aceptado/Rechazado de la escala del equipo.

**Diseño:**

Válvula (Tecnología Snap – Valve).

Hisopo pre - humedecido.

Tableta efervescente

**Vida en Anaquel:**

12 meses refrigerado (2°C - 8°C).

6 semanas a temperatura ambiente (21°C – 25°C).

**Características Principales:**

Rápido y simple de usar.

Tolerante a los cambios de temperatura.

Se pueden hacer los exámenes en superficies húmedas o secas, incluso en líquidos.

Resultados exactos y reproducibles.

**Beneficios:**

Resultados confiables y consistentes.

No hay desperdicio de reactivos.

**Equipos a monitorear:**

Tanques de gelatinas

Tanques de formulaciones

Reactores

Maquinas de encapsulado

Maquinas de inspección

### Anexo 4

#### Agar Cetrimida

Medio utilizado para el aislamiento selectivo de *Pseudomonas aeruginosa* y de otras especies del género.

#### Fundamento

La fórmula de este medio está desarrollada para favorecer la selección de *P. aeruginosa* y estimular la formación de pigmentos. Es éste un medio muy semejante al King A, en el cual el cloruro de magnesio y el sulfato de potasio promueven la formación de pioverdina y piomelanina de *P. aeruginosa*. La cetrimida es un detergente catiónico que actúa como agente inhibidor, libera el nitrógeno y el fósforo de las células de casi toda la flora acompañante, aunque inhibe también algunas especies de *Pseudomonas*.

Fórmula (en gramos por litro)		Instrucciones
Peptona de gelatina	20.0	Suspender 45,3 g del polvo por litro de agua destilada. Agregar 10 ml de glicerina. Dejar reposar 5 minutos. Calentar agitando frecuentemente y hervir durante 1 minuto. Distribuir en tubos o frascos y esterilizar en autoclave 15 minutos a 121°C.
Cloruro de magnesio	1.4	
Sulfato de potasio	10.0	
Agar	13.6	
Cetrimida	0.3	
pH final: 7.2 ± 0.2		

#### Siembra

En superficie, por inoculación directa de la muestra o a partir de un caldo de enriquecimiento (Cerebro Corazón Infusión o Tripteína Soya Caldo).

#### Incubación

De 24 a 48 horas a 35-37 °C, en aerobiosis.

**Resultados**

<b>Microorganismos</b>	<b>Crecimiento</b>
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Bueno - excelente
Escherichia coli ATCC 25922	Inhibido
Staphylococcus aureus ATCC 25923	Inhibido

**Características del medio:**

Medio preparado: ámbar claro, opalescente con precipitado.

### Anexo 5

#### Agar Verde Brillante.

Medio de enriquecimiento altamente selectivo para el aislamiento de *Salmonella* spp., excepto *S. typhi* y *S. paratyphi*, a partir de muestras clínicas, alimentos, y otros materiales de importancia sanitaria. No se recomienda para el aislamiento de *Shigella* spp. Es de un valor excepcional cuando se investiga un gran número de muestras de heces o alimentos, por su alta capacidad de diferenciación de las colonias sospechosas.

#### Fundamento

En el medio de cultivo, la pluripeptona y el extracto de levadura, constituyen la fuente de nitrógeno, vitaminas y minerales. La lactosa y la sacarosa son los hidratos de carbono fermentables, el rojo fenol es el indicador de pH, que vira al amarillo cuando hay producción de ácido a partir de la fermentación de azúcares, el cloruro de sodio mantiene el balance osmótico, y el verde brillante actúa como agente selectivo.

Fórmula (en gramos por litro)		Instrucciones
Pluripeptona	10.0	Suspender 58 g de polvo por litro de agua destilada. Reposar 5 minutos y mezclar calentando a ebullición durante 2 o 3 minutos. Distribuir y esterilizar en autoclave a 118-121°C durante 15 minutos. Secar la superficie del medio por unos minutos en la estufa.
Extracto de levadura	3.0	
Cloruro de sodio	5.0	
Lactosa	10.0	
Sacarosa	10.0	
Rojo fenol	0.08	
Verde brillante	0.0125	
Agar	20.0	
pH final: 6.9 ± 0.2		

#### Siembra

Sembrar en superficie por estriado a partir de una dilución del material a investigar o de un cultivo previo en un medio de enriquecimiento selectivo, como Selenito caldo (B02-120-05) o Tetrionato caldo (B02-145-05). Para el tratamiento de materia fecal se recomienda hacer cultivo primario en medios menos selectivos, como *Salmonella Shigella* agar (B02-138-05), o Mac Conkey agar (B02-114-05).

**Incubación**

Incubar 24 horas a 35-37°C.

**Resultados**

<b>Microorganismos</b>	<b><i>Características de las colonias</i></b>
Escherichia coli ATCC 25922	Amarillo-verdosas sobre fondo amarillento
Salmonella enteritidis ATCC 13076	Rosas, blancas o transparentes sobre fondo rojo
Salmonella typhi	Crecimiento inhibido
Salmonella typhimurium ATCC 14028	Rosas, blancas o transparentes sobre fondo rojo
Shigella flexneri. ATCC 12022	Crecimiento inhibido
Staphylococcus aureus ATCC 25923	Crecimiento inhibido

## Anexo 6

### Agar Mac Conkey

Este medio se utiliza para el aislamiento de bacilos Gram negativos de fácil desarrollo, aerobios y anaerobios facultativos. Permite diferenciar bacterias que utilizan o no, lactosa en muestras clínicas, de agua y alimentos. Todas las especies de la familia Enterobacteriaceae desarrollan en el mismo.

### Fundamento

En el medio de cultivo, las peptonas, aportan los nutrientes necesarios para el desarrollo bacteriano, la lactosa es el hidrato de carbono fermentable, y la mezcla de sales biliares y el cristal violeta son los agentes selectivos que inhiben el desarrollo de gran parte de la flora Gram positiva. Por fermentación de la lactosa, disminuye el pH alrededor de la colonia. Esto produce un viraje del color del indicador de pH (rojo neutro), la absorción en las colonias, y la precipitación de las sales biliares. Los microorganismos no fermentadores de lactosa producen colonias incoloras.

Fórmula (en gramos por litro)		Instrucciones
Peptona	17.0	Suspender 50 g del polvo por litro de agua destilada. Reposar 5 minutos y mezclar hasta uniformar. Calentar suavemente y hervir 1 a 2 minutos hasta disolver. Esterilizar en autoclave a 121°C durante 15 minutos.
Pluripeptona	3.0	
Lactosa	10.0	
Mezcla de sales biliares	1.5	
Cloruro de sodio	5.0	
Agar	13.5	
Rojo neutro	0.03	
Cristal violeta	0.001	
pH final: 7.1 ± 0.2		

### Siembra

- Sembrar en superficie.
- Utilizando la técnica de Pour Plate: sembrar 1 ml de muestra y agregar aproximadamente 15 ml de medio de cultivo fundido y enfriado a 45-50 °C.



**Incubación**

Durante 18-48 horas, a 35-37 °C, en atmósfera aeróbica

**Resultados**

<b>Microorganismos</b>	<b>Colonias</b>
Escherichia coli ATCC 25922	Rojas con halo turbio
Klebsiella pneumoniae ATCC 700603	Rosadas mucosas
Salmonella typhimurium ATCC 14028	Incoloras, transparentes
Shigella flexneri ATCC 12022	Incoloras, transparentes
Proteus mirabilis ATCC 43071	Incoloras, transparentes
Enterococcus faecalis ATCC 29212	Diminutas, incoloras, opacas

**Características del medio**

Medio preparado: rojo púrpura

**Anexo 7****Caldo lactosado.**

El Caldo Lactosado es utilizado para el cultivo de Salmonella y organismos coliformes en agua, productos lácteos, alimentos y productos farmacéuticos.

El Caldo Lactosado frecuentemente es utilizado como un medio de pre-enriquecimiento en la búsqueda de Salmonella en alimentos y derivados lácteos. En alimentos deshidratados o procesados pueden encontrarse salmonellas dañadas y en bajo número; adicionalmente, la presencia de otras bacterias o componentes de los alimentos puede enmascarar el crecimiento y recuperación de las mismas. El preenriquecimiento en un medio no selectivo como el Caldo Lactosado, permite reparar el daño celular y diluir las sustancias tóxicas e inhibitoras proporcionando factores nutricionales especialmente para el desarrollo de Salmonella. El Caldo Lactosado está incluido en varios procedimientos de los Métodos Estándar para el análisis de alimentos, lácteos y otros materiales.

En este medio el extracto de carne y la peptona proporcionan la fuente de carbono y nitrógeno. La lactosa es el carbohidrato fermentable.

Peptona de Gelatina 5.0

Extracto de Carne 3.0

Lactosa 5.0

pH  $6.9 \pm 0.2$

**Método:**

Suspender 13 g del medio en un litro de agua purificada. Calentar con agitación suave hasta su completa disolución y hervir durante un minuto. Dispensar en tubos con campanas de Durham. Esterilizar en autoclave a 121°C (15 libras de presión) durante 15 minutos. Dejar enfriar lo más pronto posible.

**Procedimiento:**

Referirse a los procedimientos y Métodos Estándar para la detección de coliformes en alimentos, aguas, productos lácteos y productos farmacéuticos.

Después de incubar a 35 °C por 18 a 24 horas, examinar en los tubos la presencia de turbidez y formación de gas en la campana de Durham. La turbidez y presencia de gas en cualquier cantidad, es una prueba presuntiva positiva de la presencia de coliformes en la muestra. El resultado deberá ser confirmado con las pruebas adicionales recomendadas por los Métodos Estándar.

**11.0 Referencias bibliografía:**

<sup>1</sup>Secretaria de Salud. 1999. Ley general de Salud. Diario Oficial de la Federación. México. D. F.

<sup>2</sup>Gestión de la calidad, Angel Pola Maseda, editorial Alfaomega y marcombo, edición 1999. Pág. 10

<sup>3</sup>NOM-059-SSA-1993, "Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos".

<sup>4</sup> Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, MGA 0571, límites microbianos, Pág. 489-479

<sup>5</sup> NOM-109-SSA-1994 Bienes y Servicios Procedimiento para la toma, manejo y transporte de muestras para su análisis microbiológico. Secretaria de Salud México.

<sup>6</sup>Pruebas bioquímicas, identificación de bacterias de importancia clínica 3° edición. Medica panamericana.2003 Pág.850

<sup>7</sup>NORMA Oficial Mexicana NOM-089-SSA1-1994, Bienes y servicios. Métodos para la determinación del contenido microbiano en productos de belleza.

<sup>8</sup>NOM-110-SSA-1994 Bienes y Servicios. Preparación y dilución de muestras de alimentos para su análisis microbiológico. Secretaria de Salud México.

<sup>9</sup>NOM-111-SSA1-1994. Método para la cuenta de mohos y levaduras en alimentos. Secretaria de Salud México.

<sup>10</sup>Norma oficial mexicana NOM-092-SSA1-1994, bienes y servicios. Método para la cuenta de bacterias aerobias en placa.

<sup>11</sup><http://www.economia.gob.mx/work/normas/noms/kpronoman/p089ssa1.pdf>

<sup>12</sup><http://www.britanialab.com.ar/esp/productos/b02/maconkeyagar.htm>

<sup>13</sup><http://www.britanialab.com.ar/esp/productos/b02/cetagarbase.htm>

<sup>14</sup><http://cofepris.salud.gob.mx/bv/mj/noms/111-ssa1.pdf>

<sup>15</sup><http://tremedica.org/panacea.html>

<sup>16</sup>Le Hir, A. (1995). Farmacia Galénica, 6 ed., Ed. Masson, Barcelona. Aiache, J. M., Aiache, S. y Renoux, R. (1996). Introducción al estudio del medicamento, 2 ed., Ed. Masson, Barcelona.

<sup>17</sup>Där, A., *Tecnología Farmacéutica*. 4ª ed., Ed. Acribia, España, 1998.

<sup>18</sup>Remington. "Farmacia", 19ª edición, editorial Médica Panamericana, México, 1999.

<sup>19</sup> Pharmaceutical Microbiology, edited by W B Hugo and A D Russell, Blackwell Scientific Publication, fourth edition. Pag 35

<sup>20</sup>Montejo, V., *Tecnología Farmacéutica*. Ed. Acribia. Zaragoza, 1979 Pág 58-66

# “APLICACIÓN DEL CONTROL DE CALIDAD EN UNA PLANTA FARMACÉUTICA”

DE LA CRUZ MIGUEL ROSARIO, Q.F.B. NEYRA YOLANDA ARIAS DENIS \*

Datos de la directora de proyecto: TEL: 30005924 Correo electrónico:  
[Narias@banpharm.com](mailto:Narias@banpharm.com)

Palabras clave: Calidad, límites de especificación y control, bacterias patógenos, monitoreos

**Introducción.** En la industria farmacéutica se requiere que los fármacos cumplan con un beneficio al consumidor por lo cual en el proceso de producción se deben cumplir con ciertos parámetros para lograr un producto de calidad que mejore la vida de la sociedad. Para la elaboración de las cápsulas de gelatina blanda se requiere de conocer y llevar a acabo cada uno de los puntos de las normas ya reportadas para lograr el objetivo de la empresa. Debemos conocer el reglamento interno de la compañía y aplicarlo para tener un proceso controlado.

**Metodología.** Mi labor fue el tener un control de partículas que pudieran dañar la estabilidad del producto en este caso las cápsulas de gelatina blanda y por ende la confiabilidad para el consumidor. Se realizo monitoreo ambiental, superficie, de personal, equipo y del producto terminado, además de consultar los procedimientos normalizados de operación, así como asistir a cursos de capacitación de documentación, buenas practicas de fabricación y seguridad e higiene.

Los tipos de monitoreo que se realizaron fueron en distintos tiempos, el mas frecuente es el monitoreo ambiental ya que se hizo cada semana y por supuesto la aprobación de la limpieza del equipo ya que su periodicidad era muy requerida.

**Análisis y discusión de resultados.** Los resultados obtenidos de los monitoreos fueron aceptables comparándolos con los límites de especificación microbiológicos, los cuales se obtiene de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. También se realizaron

los cálculos para determinar los límites de control de proceso y se graficaron para determinar si cumple con los limites ya establecidos y así lograr cumplir con las normas que rigen a la industria farmacéutica, si no es así tomar las medidas necesarias de corrección.

**Conclusiones.** En el desarrollo de la estancia industrial se realizaron varios monitoreos, todos con el objetivo de tener las condiciones adecuadas para la fabricación de las cápsulas de gelatina blandas ya que el producto contiene el 25% de agua y por lo tanto corre el riesgo de la contaminación microbiana, al igual se realizan para tener bajo control el proceso, por normatividad y para que no tenga un efecto adverso al consumidor

**Agradecimientos.** A mi evaluadora Lourdes Moreno por apoyarme en mi proyecto, a mi asesora Q.F.B Neyra arias por darme facilidades y por apoyarme durante mi estancia y a mi asesora interna María Esther por apoyarme en la realización de este informe técnico

#### **Referencias Bibliográficas.**

\*Secretaria de Salud. 1999. Ley general de Salud. Diario Oficial de la Federación. México. D. F.

\*Pruebas bioquímicas, identificación de bacterias de importancia clínica 3° edición. Medica panamericana.2003 Pág. 850

\*Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, MGA 0571, límites microbianos, pág. 489-479

\*NOM-059-SSA-1993, “Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico-farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”.