

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Proyecto de acreditación para Servicio Social

**“Evaluación de los elementos de un sistema crítico, para garantizar
la calidad de Hemoderivados inyectables”**

Realizado en Genbio S.A de C.V.

Presenta:

Ana Elena Ceballos García

Matricula: 2192051088

Asesor Externo:

Lic. María Elena Trujillo Macal
Ced. Prof: 1753704

Asesor Interno:

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez
No. Eco: 17902



Asesores

Asesor Externo

Lic. María Elena Trujillo Macal
Gerente de Calidad y Responsable Sanitario
Ced. Prof: 1753704

Asesor Interno

Dra. Norma Angélica Noguez Méndez
Coordinadora de la Licenciatura de
Química Farmacéutica Biológica
No. Eco: 17904

Índice

Introducción	4
Justificación	6
Objetivos	6
Tendencias de sistemas críticos	7
Pruebas establecidas en tendencias de sistemas críticos	10
<i>Conductividad</i>	10
<i>Limites microbianos</i>	10
<i>Endotoxinas</i>	11
<i>pH</i>	11
<i>Carbono Orgánico Total (TOC)</i>	11
Metodología	12
Resultados	12
<i>Agua potable (WPO)</i>	12
<i>Agua purificada (WPU)</i>	13
<i>Agua para fabricación de inyectables</i>	15
<i>Vapor puro</i>	18
<i>Sistema HVAC</i>	21
Discusión	23
Conclusiones	25
Referencias	26

Abreviaturas

TOC: Carbono Orgánico Total	MPa: Mega pascal
WFI: Agua para fabricación de inyectables	µS/cm: microSiemens sobre <i>cm</i>
WPO: Agua potable	ppm: Partes por millón
WPU: Agua purificada	UFC: Unidades Formadoras de Colonias
°C: Grado centígrado	mL: Mililitro
T/h: Temperatura sobre humedad	HR: Humedad Relativa
UMA: Unidades Manejadoras de Aire	

Introducción

En la industria farmacéutica la calidad de los medicamentos es un factor crítico que influye directamente en la seguridad y efectividad de los tratamientos, en este contexto, la importancia de contar con sistemas críticos como el suministro de agua, la generación de vapor y los sistemas de ventilación no puede ser subestimada, ya que resulta vital para evitar contaminaciones y asegurar la integridad de los productos farmacéuticos. Estos sistemas desempeñan un papel esencial al proporcionar las condiciones controladas y áreas estériles necesarias para la obtención de medicamentos de alta calidad.

Los productos hemoderivados ocupan un lugar esencial en la medicina moderna debido a su significativa importancia en diversas situaciones clínicas como enfermedades hematológicas, trastornos de coagulación y situaciones médicas que requieren reposición de sangre o componentes sanguíneos. Los hemoderivados son obtenidos de algunos componentes sanguíneos especialmente el plasma, que es la porción líquida de la sangre, posee un color amarillo translúcido, es más denso que el agua y contiene proteínas como: globulinas, albúminas y lipoproteínas que se extraen industrialmente.¹


Para la obtención de plasma se debe proceder al fraccionamiento de sangre la cual proviene de donantes saludables, las unidades de plasma proceden de bancos de sangre que garantizan el cumplimiento de la normativa vigente indicada para la fabricación de productos derivados de plasma. Posteriormente es utilizado como materia prima donde se llevan a cabo procesos de crio-precipitación y pruebas serológicas donde finalmente es exportado a GENBIO S.A de C.V.²

La producción del proceso de fabricación de hemoderivados incluye etapas como:


 Descongelamiento.


 Mezcla de plasma.

 Fraccionamiento.

 Purificación.



 Inactivación y remoción de virus.

 Formulación, llenado y acondicionamiento.

La preservación de plasma se debe demostrar en el informe de cadena de frío, los contenedores de plasma deben tener una temperatura por debajo de -25°C , esta temperatura es crítica para evitar algún tipo de desnaturalización de proteínas o contaminación microbiana. A la mezcla de plasma homogénea se les realizan pruebas serológicas para detectar la presencia de anticuerpos por la presencia de virus como: Hepatitis de tipo A, B y C, VIH-1 y 2, sífilis, *trypansomoma cruzi* y parvovirus; las pruebas se realizan siguiendo lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012³ “Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos”, la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)⁶ y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La tecnología de producción está basada en el método de Cohn el cual consiste en la precipitación de proteínas en función de su punto isoeléctrico con base a la concentración de etanol, pH, fuerza iónica y temperatura. Se deberán realizar validaciones de los procesos para demostrar la consistencia y calidad en la fabricación de los diferentes productos en garantía de la integridad y actividad biológica, además de una calificación de los equipos. ²

Actualmente, la evaluación de los elementos de un sistema crítico se enfrenta a desafíos significativos, esto incluye la complejidad de los equipos y tecnologías utilizadas en la producción además de la necesidad de cumplir con regulaciones y estándares estrictos garantizando la trazabilidad y control exhaustivo de cada etapa del proceso.

La falta de una evaluación adecuada de los elementos de los sistemas críticos puede dar lugar a la aparición de defectos en los hemoderivados inyectables, presentando un riesgo para la salud de los pacientes y la reputación de la organización. Por lo tanto, es fundamental abordar el tema y desarrollar un enfoque sistemático y riguroso para la evaluación de sistemas críticos a fin de garantizar la calidad cumpliendo los estándares regulatorios. En el presente trabajo se abordará la evaluación y seguimiento de sistemas



críticos para la producción de Albúmina Sérica Humana (HSA) al 20% e Inmunoglobulina Normal Endovenosa (IgG) al 5% garantizando la calidad del producto terminado.

Justificación

Los hemoderivados inyectables son utilizados en el tratamiento de diversas condiciones médicas como quemaduras severas, tratamientos de hemofilia, padecimientos de esclerosis múltiple, entre otros; por lo que cualquier incumplimiento en la especificación y en la calidad del producto puede poner en riesgo la salud y seguridad de los pacientes; la evaluación de los sistemas críticos permite identificar posibles fallas que podrían afectar la calidad del producto permitiendo implementar medidas correctivas y preventivas para garantizar la seguridad del paciente.

Existen regulaciones y estándares estrictos a nivel nacional e internacional que establecen requisitos específicos. La evaluación de los elementos de los sistemas críticos ayuda a asegurar el cumplimiento de estas normativas, garantizando que los procesos de fabricación cumplan con los estándares de calidad establecidos y minimizando el riesgo de incumplimiento regulatorio.




Objetivos

Objetivo general

Evaluar los elementos que conforman los sistemas críticos, para garantizar el cumplimiento de los atributos y parámetros de calidad en los productos hemoderivados, garantizando medicamentos seguros para el paciente.



Objetivos específicos

-  Identificar que los sistemas críticos dentro de la empresa como: agua (potable, purificada y para fabricación de inyectables), vapor puro y sistemas de ventilación (HVAC (Heating, Ventilating, Air Conditioned)) cumplan con los parámetros de calidad establecidos en la FEUM y en la normatividad vigente.
-  Monitorear los sistemas críticos para establecer las tendencias de cambio que puedan ocurrir en los procesos de producción del medicamento.
-  Evaluar los datos de las gráficas proporcionadas de cada sistema crítico para proponer las posibles causas de los cambios sucedidos.

Tendencias de sistemas críticos

Los sistemas críticos dentro de la industria farmacéutica se definen como aquellos sistemas auxiliares que tienen impacto directo en los procesos y productos, como son: Sistema de agua, vapor puro, temperatura y humedad.

Los sistemas de ventilación son considerados críticos en la fabricación de medicamentos por que garantizan la calidad de los productos y evitan la contaminación de estos durante los procesos de producción, según la “NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos” emitida por la Secretaria de Salud de México para garantizar el cumplimiento de los atributos y parámetros de calidad.²

Cada sistema se evalúa en un periodo de tiempo según lo indique la normativa, de tal manera que cada resultado uno se va registrando para posteriormente realizar las gráficas correspondientes de cada sistema para así evaluar y/o reportar en el informe de cada sistema. Los muestreos se llevan a cabo siguiendo un programa y plan de muestreo, número de muestras y frecuencia para cada operación unitaria o atributo. El número de muestras debe ser adecuado para proveer la suficiente información estadística, basado en el análisis de riesgo relacionado con el atributo de calidad evaluado.



Sistema de agua potable

Es la fuente de agua prescrita para la producción de agua para uso farmacéutico, se debe verificar la potabilidad del agua y tomar las medidas necesarias para garantizar la calidad, desde el momento de llegada de abastecimiento de agua potable se realiza el análisis y control de calidad de cloro libre residual (0.0-1.5) y pH (6.5-8.5), el agua puede venir de diferentes fuentes como los servicios públicos o fuentes privadas de distribución de agua.^{2,3}

Sistema de agua purificada nivel I

El agua purificada nivel I generalmente se refiere a un proceso básico de filtración y tratamiento para eliminar impurezas y contaminantes visibles, es principalmente utilizada en la limpieza de equipos, áreas de fabricación y análisis fisicoquímicos, los sistemas de purificación, circulación y almacenamiento de agua deben considerar elementos que eviten la proliferación microbiana esto requiere de un programa frecuente de sanitización y monitoreo microbiológico que garantice la calidad en los puntos de uso.⁶

Se monitorean puntos en el sistema de agua purificada nivel 1 desde la generación, almacenamiento y distribución con la finalidad de evaluar las siguientes pruebas de análisis: Conductividad, límites microbianos, pH y TOC.⁶

Agua para la fabricación de inyectables

Se obtiene a partir del agua potable, donde después se purifica, esta agua purificada se bombea a través de una lámpara UV e ingresa a dos intercambiadores de calor que precalientan el agua purificada, posteriormente se envía al destilador de efecto múltiple obteniéndose agua de grado inyectable que garantiza la eliminación de sustancias químicas, microorganismos y endotoxinas además que no contiene sustancias adicionadas.⁴

La generación, almacenamiento y distribución del sistema de agua para la fabricación de inyectables están conformadas por los siguientes componentes principales: Bomba

de alimentación y recirculación de agua de grado inyectable, destilador múltiple efecto, lámpara U.V, intercambiador de calor y tanque de almacenamiento.⁴

La sanitización del sistema de generación de agua inyectable se realiza automáticamente cuando se enciende el equipo y el loop de distribución de WFI se sanitiza cada 168 horas. Todos los días se muestrea y analiza para posteriormente ser enviada a los 11 puntos de uso de sistema de agua para la fabricación de inyectables. Se realizan pruebas de análisis de pH, conductividad, TOC, límites microbianos y endotoxinas.⁶

Sistema de vapor puro

Este sistema juega un papel esencial pues se requiere en diversas aplicaciones como esterilización, limpieza, secado de equipos y en la producción de medicamentos. Por medio de un punto de uso de agua purificada, pasa al generador de vapor, ingresando agua purificada hasta una presión $\geq 0.2\text{MPa}$, temperatura de $\geq 125^\circ\text{C}$ y un flujo de vapor de $\leq 1.5\text{ T/h}$. El sistema de vapor puro se compone de: Generador de vapor puro y bomba de alimentación y recirculación de vapor puro.^{5,4}

Sistemas de ventilación (Temperatura y humedad).

La función esencial del sistema de ventilación, calefacción y acondicionamiento de aire (HVAC), es contribuir al aseguramiento de calidad y pureza del producto; las áreas de fabricación de medicamentos requieren de un ambiente controlado ya que mediante los caudales de aire y diferenciales de presión establecen una barrera física a la contaminación por partículas, microorganismos y así evitan la contaminación cruzada, esto cobra relevancia en áreas donde el control de microorganismos, es de gran importancia para las áreas donde se efectúan procesos asépticos.²

Está integrado por manejadoras de aire, sistemas de ductos de distribución de aire ambiental, sistemas de filtración, sistemas de extracción, entre otros. Las Unidades Manejadoras de Aire (UMA) desempeñan un rol crucial en los sistemas de aire ambiental ya que permiten controlar las condiciones de acuerdo con las especificaciones a las áreas de producción, garantizando la pureza de aire que ingresa



al área, se puede clasificar dependiendo de la capacidad de retener la mayor cantidad de partículas del menor tamaño posible con eficiencia del 30%, 65% y 95%, adicionalmente, las áreas cuentan con filtros HEPA con una eficiencia del 99.995%.⁵

Los puntos de monitoreo deben estar dentro de los rangos de temperatura especificados, que van desde 18°C hasta 25°C y de humedad, que oscilan entre 30% y 65%.²

Pruebas establecidas en tendencias de sistemas críticos

Conductividad

La conductividad eléctrica en el agua representa la capacidad de los iones para facilitar el flujo de electrones a través de ella. Se relaciona directamente con la disociación de las moléculas de agua en iones, la cual está influenciada por factores como el pH y la temperatura. Además, ciertos gases, especialmente el dióxido de carbono, se disuelven con facilidad en el agua y contribuyen a la formación de iones, lo que también tiene un impacto predecible en la conductividad del líquido.

Es apropiado considerar estos iones y su influencia en la conductividad como una parte intrínseca del agua. Sin embargo, es importante destacar que la presencia de iones inusuales, como estos, puede tener un efecto significativo en la pureza química del agua y, por ende, en su idoneidad para aplicaciones farmacéuticas.⁸

Limites microbianos

Los límites microbiológicos según la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, establece los criterios y las especificaciones para la cantidad y los tipos de microorganismos permitidos en productos farmacéuticos. Estos límites son importantes para garantizar la seguridad y la calidad de los productos. Generalmente, se expresa en unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g) o unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL).

Además de los límites microbiológicos, se establece límites para partículas no viables, como impurezas que no son microorganismos pero que pueden estar presentes en los



productos. Los fabricantes deben cumplir con estos límites y realizar pruebas microbiológicas regulares para garantizar que sus productos cumplan con los estándares de calidad y seguridad establecidos en las farmacopeas aplicables.⁹

Endotoxinas

Las endotoxinas, también conocidas como lipopolisacáridos (LPS), son componentes de la membrana celular de algunas bacterias gramnegativas y pueden causar reacciones inflamatorias graves cuando se introducen en el cuerpo humano. Por lo tanto, la FEUM establece límites y requisitos para controlar y limitar la presencia de endotoxinas en productos farmacéuticos. Proporciona pautas sobre la validación de métodos para la detección y cuantificación de endotoxinas, asegurando que los resultados de las pruebas de endotoxinas sean precisos y reproducibles.¹⁰

pH

Este parámetro es crítico debido a su uso en múltiples etapas del proceso de fabricación, se deben seguir estrictos estándares y protocolos para garantizar que el agua cumpla con las especificaciones de pH necesarias para cada etapa del proceso, controlando y monitoreando con el fin de asegurar la calidad del producto terminado.¹¹

Carbono Orgánico Total (TOC)

Es un parámetro analítico utilizado en la industria farmacéutica y en otros sectores para medir la cantidad total de carbono orgánico presente en una muestra. En la industria farmacéutica, el TOC es un indicador importante para evaluar la calidad del agua, así como la limpieza y la contaminación de los equipos y las superficies utilizadas en la fabricación de productos farmacéuticos. De igual manera se puede utilizar la prueba de sustancias oxidables que se utiliza para determinar la presencia o la cantidad de sustancias en una muestra que pueden ser oxidadas, es decir, que pueden perder electrones en una reacción química de oxidación.¹¹



Metodología

El proyecto se llevará a cabo en las instalaciones de Genbio ubicado en la Calle Arturo Montiel No. 395, Zona industrial Chalco, Chalco, Estado de México, con una duración de seis meses en el área de Aseguramiento de Calidad.

Durante este período se llevará a cabo el seguimiento de los sistemas críticos de la empresa como lo son HVAC, agua (potable, purificada nivel 1 y grado inyectable), vapor puro, temperatura y humedad relativa. Cada monitoreo se realizará en periodos de dos meses realizando gráficas de tendencias de sistemas críticos utilizando el Software Minitab y Excel, en el cual se mostrará el comportamiento y análisis de los datos de cada sistema.

Resultados

Los informes de tendencias de sistemas críticos se realizan cada dos meses donde se señala el comportamiento de dichos sistemas ante las condiciones de proceso, cada tres meses se realiza el seguimiento en el Sistema de Gestión de Calidad (SGC), donde se presentan las variaciones de los sistemas y así poder discutir, analizar y proponer mejoras ante el comportamiento de datos. Durante el período de instancia solo se realizará el monitoreo de enero a junio, pues abarca los bimestres donde se estará realizando el proyecto de servicio social, ya que los datos de julio-agosto no se tendrían datos completos para concluir el período marzo-octubre.

Agua potable (WPO)

Durante el periodo enero-junio de 2023 los datos obtenidos para la prueba de pH del punto de muestreo después de la lámpara UV (09-04-0089) se mantiene dentro de la especificación (figura 1) que abarca de 6.5 a 8.5.

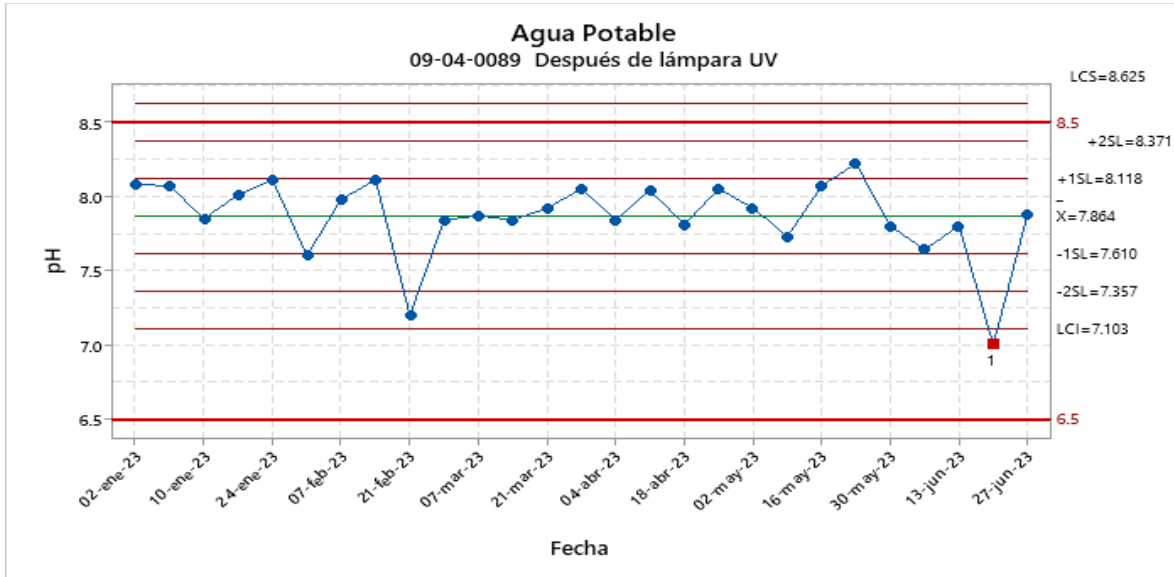


Figura 1. Seguimiento del pH de agua potable del punto de muestreo 09-04-0089 Después de lámpara UV en el período enero-junio.

Se presenta la tendencia de un punto ubicado más allá de tres desviaciones estándar, señalado en la gráfica con el índice (1), no obstante, el sistema se mantiene dentro de los límites de especificación.

Agua purificada (WPU)

Los datos obtenidos durante el monitoreo del sistema de agua purificada nivel I correspondientes a Conductividad en los 11 puntos de muestreo se mantuvieron por debajo de la especificación $\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$, con la excepción de puntos donde se reportaron datos fuera de especificación y se realizó la investigación correspondiente para su seguimiento (figura 2).

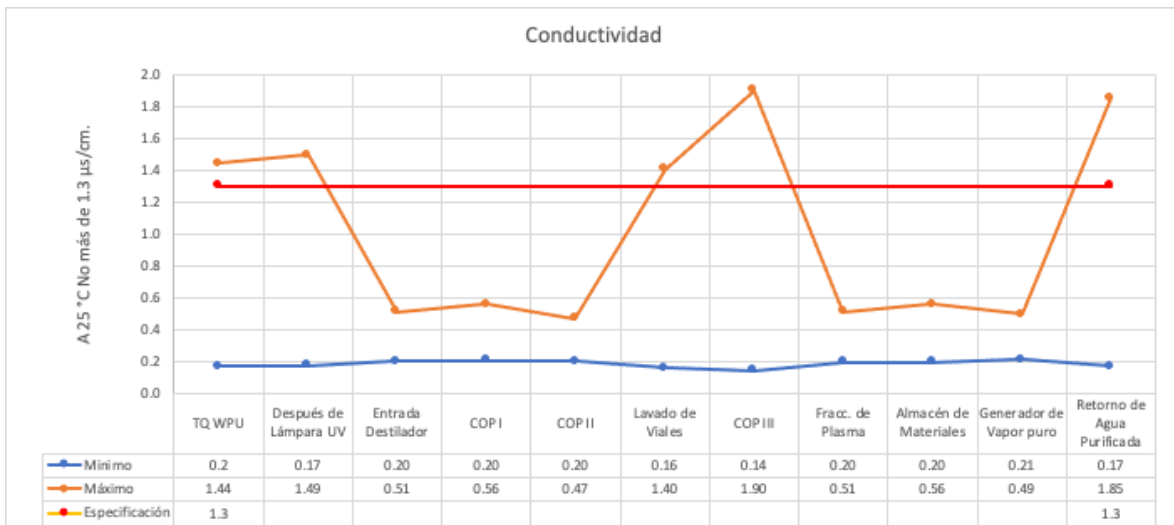


Figura 2. Tendencia correspondiente a la especificación de conductividad de los puntos de muestreo monitoreados del periodo enero-junio de 2023.

Los datos obtenidos durante el periodo enero – junio 2023 del monitoreo del sistema de agua purificada nivel I correspondientes a pH en los 11 puntos de muestreo (figura 3) se mantuvieron por dentro de la especificación 5.0 a 7.0 cumpliendo lo establecido para pH en agua purificada nivel 1 en la FEUM 13.0

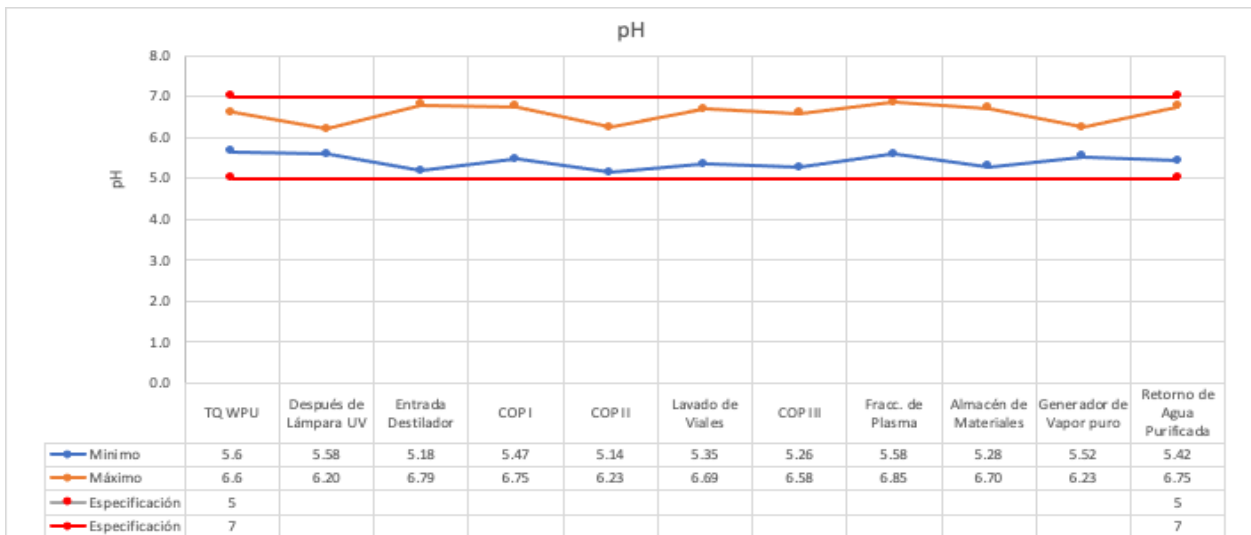


Figura 3. Tendencia correspondiente a la especificación de pH de los puntos de muestreo monitoreados del periodo enero-junio de 2023.

Como se observa en la (figura 4) los datos de TOC (Carbono Orgánico Total) cumplen con la especificación normativa y presentan variaciones en los datos por lo que el sistema de agua purificada en este punto se mantiene bajo control estadístico.

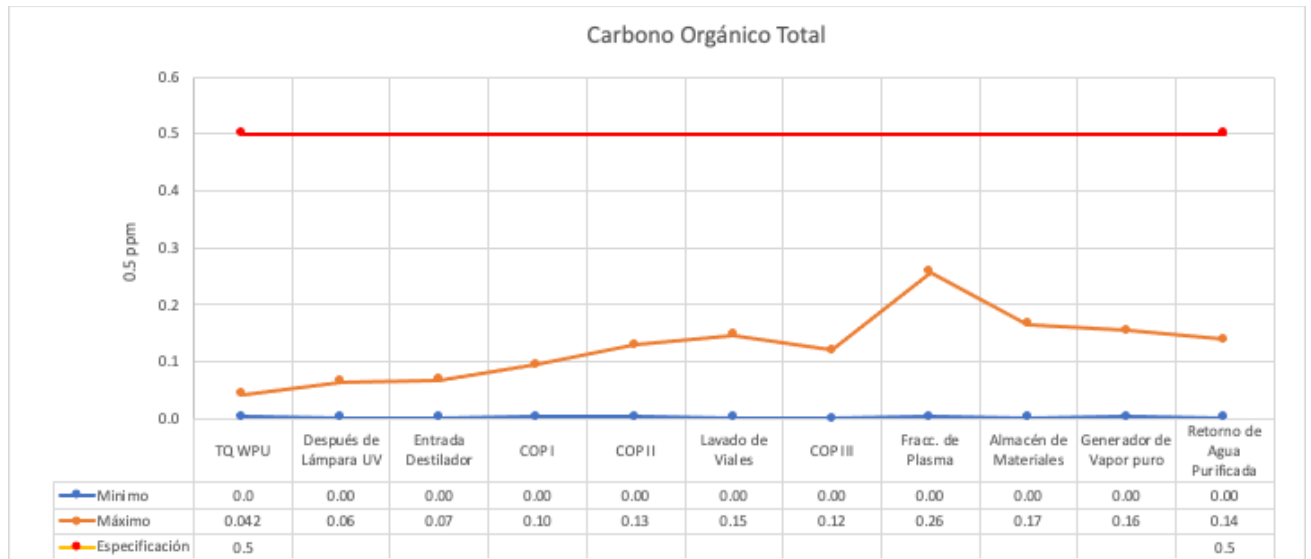


Figura 4. Monitoreo de 11 puntos de muestreo monitoreados de enero a junio de 2023.

Agua para fabricación de inyectables

Los datos obtenidos durante el monitoreo del sistema de agua para la fabricación de inyectables correspondientes a la Conductividad en 9 puntos de muestreo se mantuvieron por debajo de la especificación $\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$, para el caso de los dos puntos restantes; “Tanque de agua inyectable” y “Transfer panel” se realiza la investigación correspondiente con el procedimiento establecido, así como lo establecido para la conductividad de agua para fabricación de inyectables en la FEUM 13.0 (figura 5).

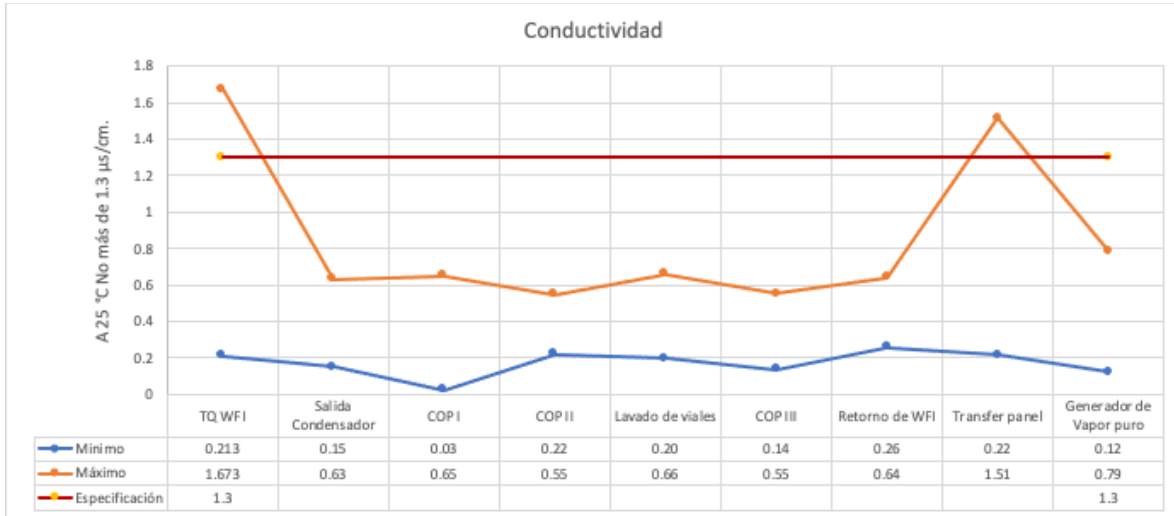


Figura 5. Tendencia correspondiente a la conductividad de agua para fabricación de inyectables, se muestra el monitoreo de los 9 puntos.

Como se indica en la figura 6, durante el seguimiento del sistema de agua utilizado en la producción de inyectables, durante el período de enero a junio de 2023, se observó que los niveles de TOC en los puntos de muestreo se mantuvieron consistentemente dentro del límite especificado de ≤ 0.5 ppm, lo que estuvo en total conformidad con el procedimiento con las directrices establecidas.

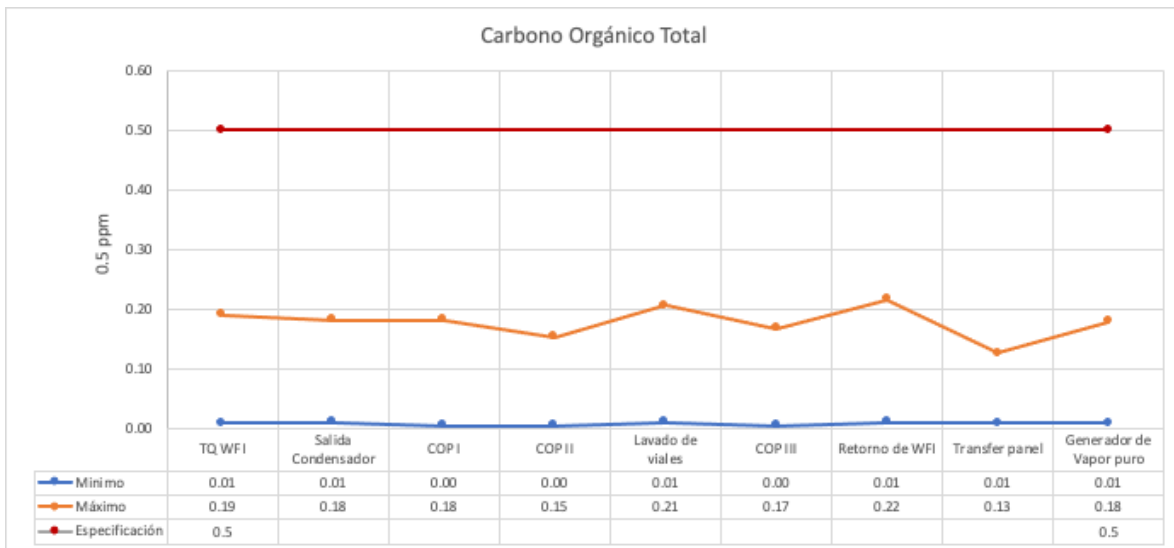


Figura 6. Tendencia correspondiente a la especificación de TOC de los 9 puntos de muestreo monitoreados del periodo enero-junio de 2023.

En la figura 7, se muestra el monitoreo del sistema de agua para la fabricación de inyectables (WFI), se constató que los valores de pH en los ocho puntos de muestreo permanecieron dentro del rango especificado de 5.0 a 7.0, en plena conformidad de la FEUM 13.0



Figura 7. Tendencia correspondiente a la especificación de pH de los 8 punto de muestreo del periodo enero-junio.

Los datos correspondientes a los límites microbianos y las endotoxinas, que se presentan en la Figura 8 y la Figura 9 respectivamente, muestran el comportamiento de los datos de endotoxinas bacterianas y limites microbianos en los 8 puntos de muestreo correspondientes al sistema de agua para la fabricación de inyectables y cumplen con la especificación de ≤ 0.25 UE/mL, presentando una media de 0 y no se presentaron datos atípicos fuera de especificación.

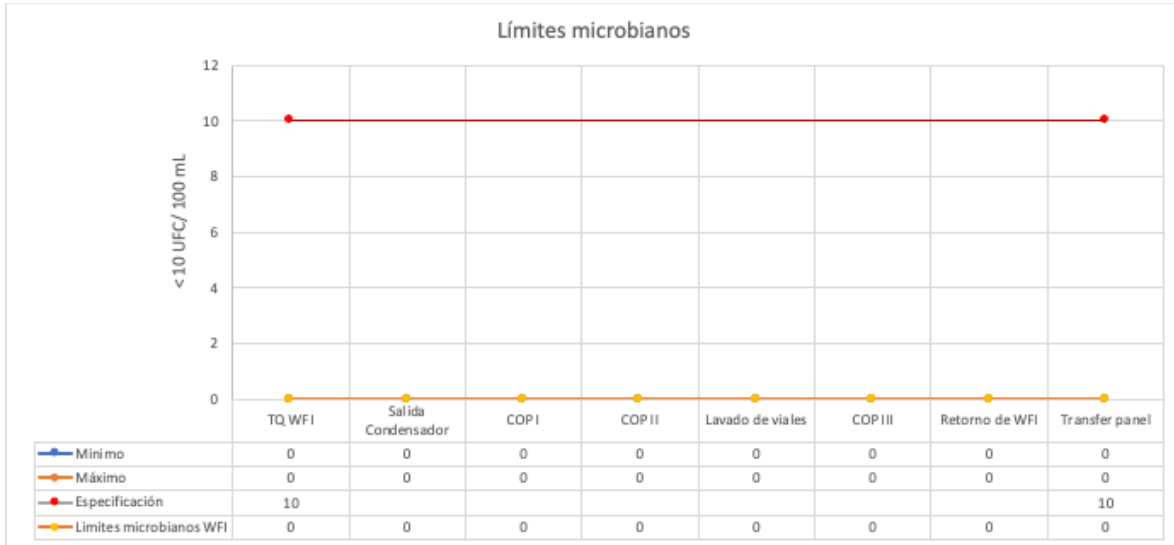


Figura 8. Tendencia correspondiente a la especificación de Endotoxinas bacterianas los puntos de muestreo durante el periodo enero-junio 2023.

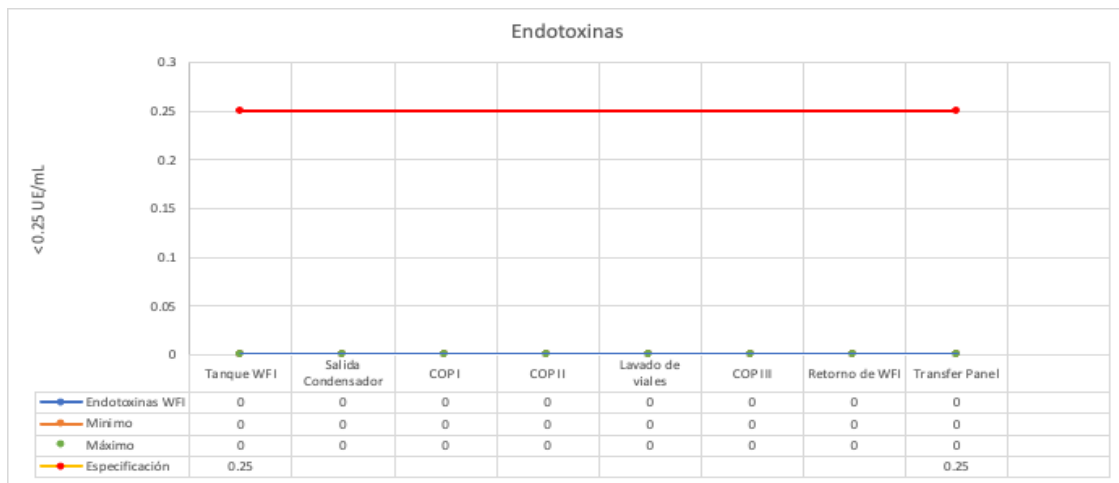


Figura 9. Tendencia correspondiente a la especificación de endotoxinas bacterianas de los 8 puntos de muestreo del periodo enero-junio 2023

Vapor puro

En la figura 10, se observa que los datos de TOC cumplen con la especificación normativa, con la excepción del punto rojo con índice (1) ya que se encuentra por encima de 3 desviaciones estándar de la línea central, sin embargo, este se encuentra dentro de la especificación, el índice (2) señala puntos consecutivos en el mismo lado de la línea central.

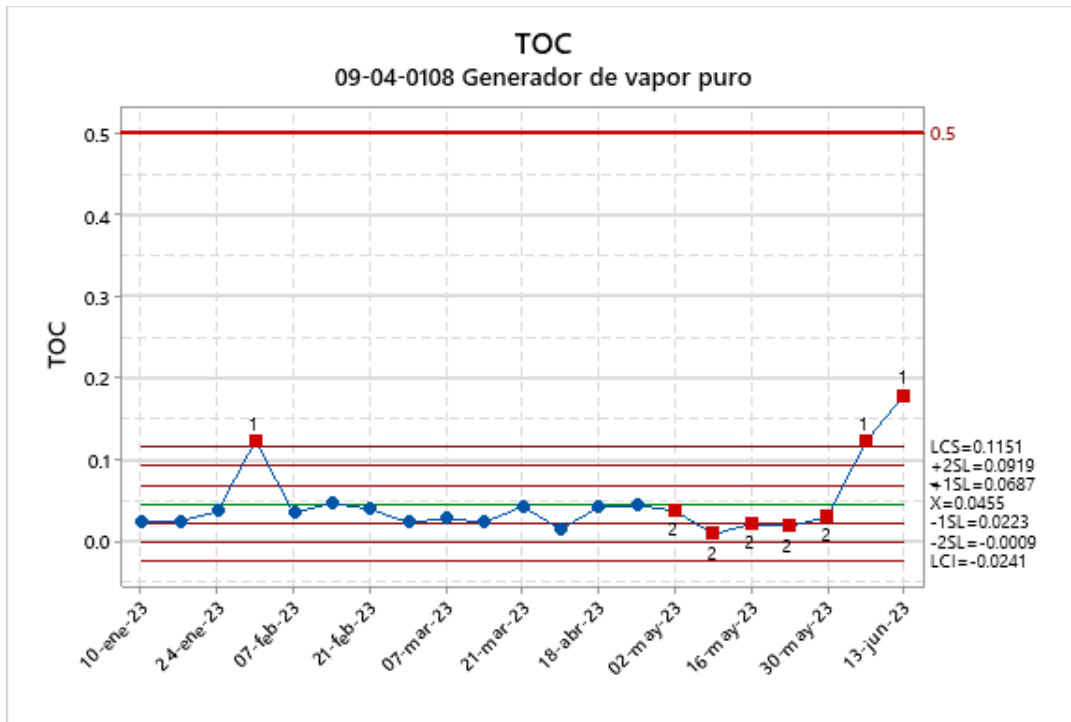


Figura 10. Tendencia correspondiente a la especificación de TOC del punto de muestreo “Generador de vapor puro 09-04-0108”.

Los puntos de muestreo se mantuvieron por debajo de la especificación ≤ 0.5 ppm con lo establecido para TOC en vapor puro en la FEUM Edición 13.0.

Para la conductividad en vapor, durante el período de enero a junio, los datos registrados en el punto de muestreo se mantuvieron en conformidad con la especificación ($\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$), tal como se muestra en la figura 12.

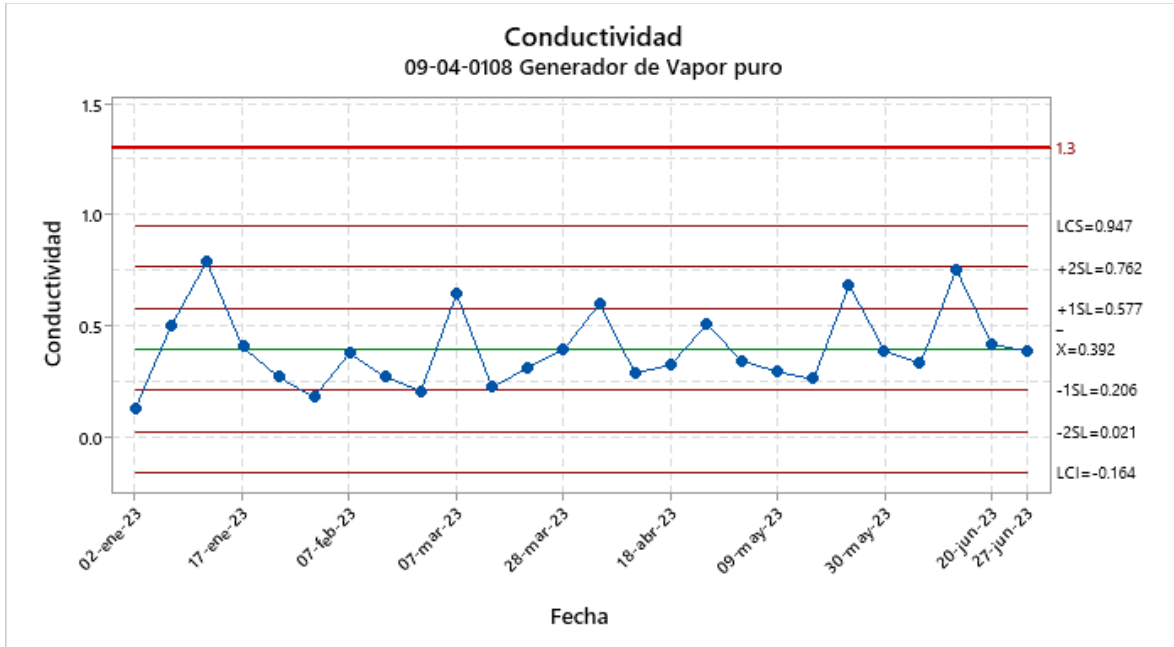


Figura 12. Tendencia de la conductividad en el punto de muestreo "Generador de vapor puro 09-04-0108" durante el período de enero a junio de 2023, en relación con la especificación.

Como se aprecia en los datos de monitoreo del sistema de generación de vapor correspondientes a pH (figura 13) en el punto de muestreo se mantuvieron dentro de la especificación 5.0 – 7.0 cumpliendo lo establecido para pH en vapor puro en la FEUM 13.0. No se genera ninguna desviación, para el sistema de agua para la fabricación de inyectables durante dicho periodo.

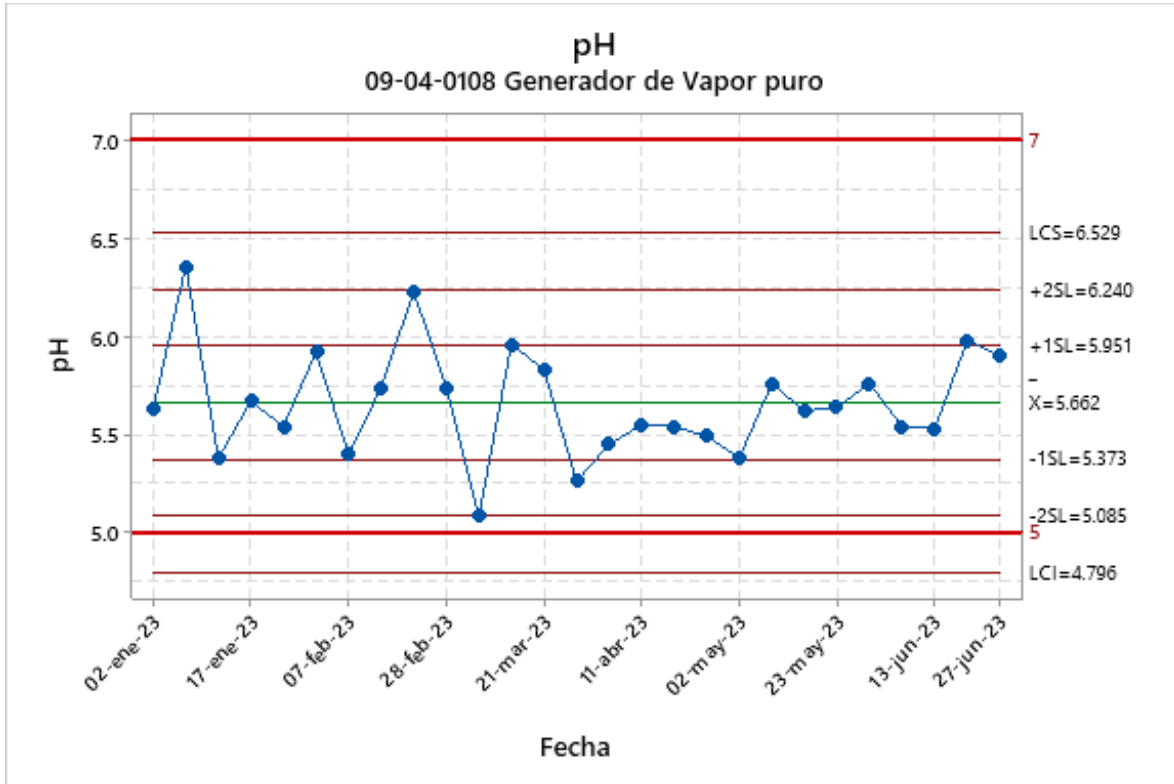


Figura 13. Grafica 1. Tendencia correspondiente a la especificación de pH del punto de muestreo “Generador de vapor puro” del periodo enero-junio 2023.

*Sistema HVAC
Temperatura*

Como se muestra en la figura 14, las temperaturas de enero a junio se encuentran con datos muy dispersos, esto se debe al mantenimiento del equipo que controla la temperatura dentro de la planta, por lo tanto, los procesos de producción se mantuvieron en pausa, sin embargo, a inicios del mes de junio estas temperaturas empezaron a establecerse dentro de la especificación.

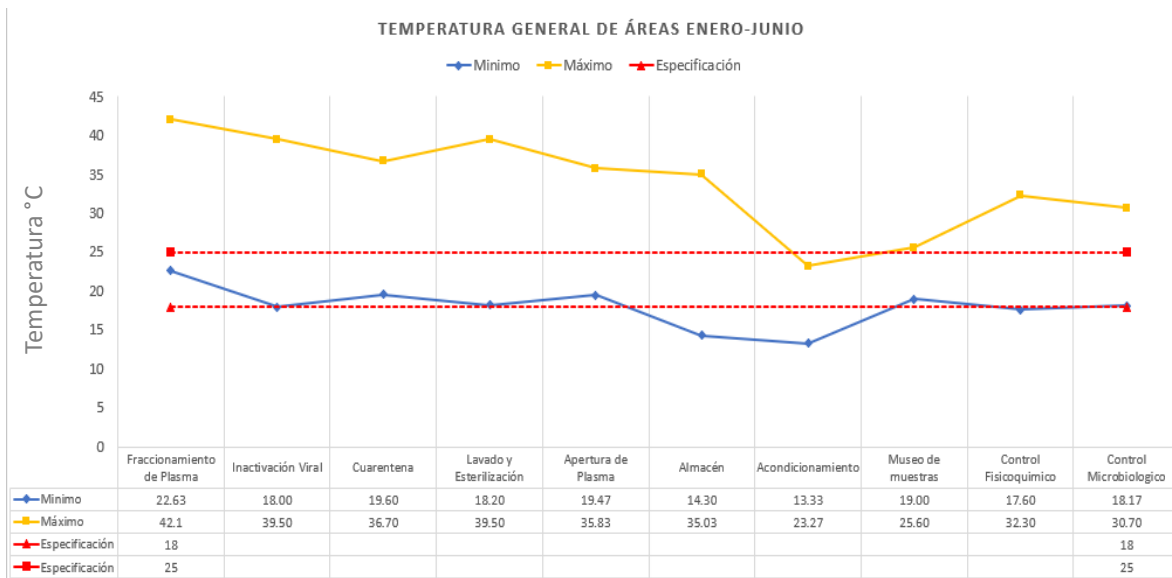


Figura 14. Control de temperatura por cada área del período de enero-junio.

Como se observa, la temperatura de los cuartos de control se encuentra por fuera de la especificación (18°C- 25°C), por lo que se levantó una orden de trabajo que hace referencia a temperaturas fuera de especificación, por lo tanto, los valores de temperatura para las áreas de fabricación no cumplen con lo estipulado en el procedimiento PNO-01-01-0385 “Tendencias de sistemas críticos”, ni con la NOM-059-SSA1-2015 vigente, apéndice A normativo. Sin embargo, a partir del mes de junio las temperaturas se empezaron a regular dentro de las áreas productivas.

Humedad relativa

El parámetro de humedad relativa se encuentra más controlado, como se observa en la figura 15, la mayoría de los datos de humedad relativa se encuentran dentro del rango de especificación (30% a 65%), sin embargo, se encuentran puntos por debajo de esta, estos puntos se fueron reestableciendo a lo largo del día de su monitorio, para que finalmente se presenten valores por encima del 30% respecto al %HR con base en la NOM-059-SSA1 vigente, apéndice A normativo.

% HR GENERAL DE ÁREAS ENERO-JUNIO

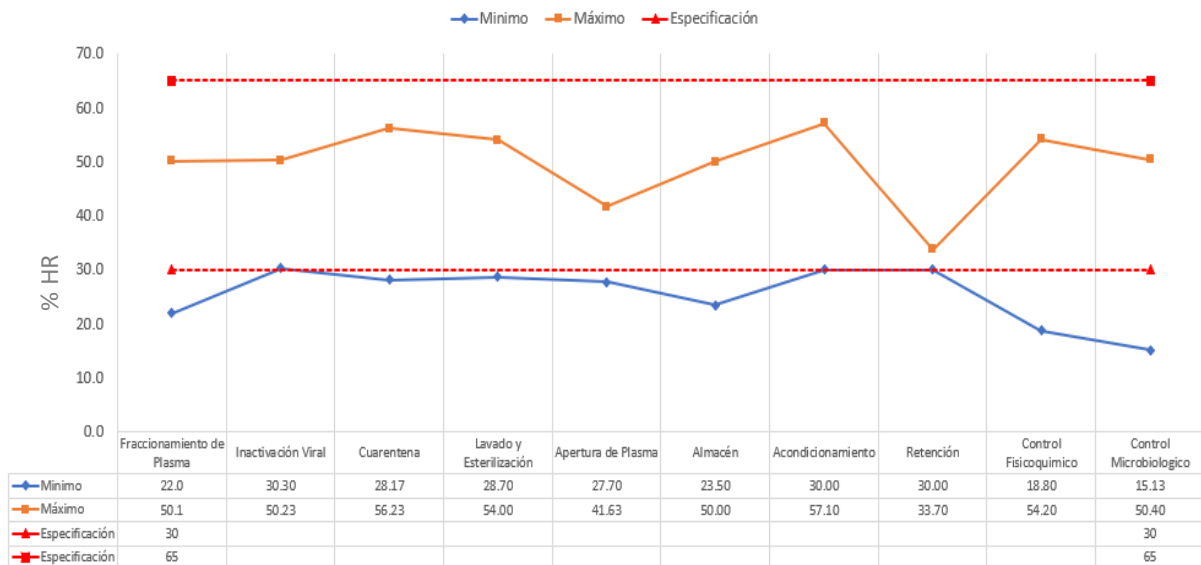


Figura 15. Control de humedad relativa por cada área del período enero-junio.

Discusión

La discusión de los resultados revela una evaluación detallada de los sistemas críticos en la empresa, con un enfoque en el agua potable (WPO), agua purificada nivel 1 (WPU), agua para fabricación de inyectables, vapor puro y el sistema HVAC. De acuerdo con el sistema de agua el pH de agua potable en el punto de muestreo después de la lámpara UV se mantiene dentro de la especificación (6.5 a 8.5); se observa una tendencia ligeramente fuera de las tres desviaciones estándar pero el sistema en general cumple con los límites de especificación. En el caso de agua purificada los datos de conductividad cumplen con la especificación normativa ($\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$), aunque se identifica una tendencia atípica, por lo que se realiza una investigación por parte de control de calidad para el punto fuera de especificación. La conductividad en el sistema de agua para fabricación de inyectables en la mayoría de los puntos de muestreo se mantiene por debajo pero dentro de la especificación ($\leq 1.3 \mu\text{S}/\text{cm}$), con excepción de dos puntos que requieren investigación. Los niveles de TOC se mantienen



consistentemente por debajo del límite especificado de ≤ 0.5 ppm, cumpliendo con el procedimiento establecido.

En el monitoreo de vapor puro los datos de TOC cumplen con la especificación normativa, aunque se observa una tendencia ligeramente fuera de las tres desviaciones estándar. La conductividad y pH del vapor puro se mantiene dentro de la especificación.

El monitoreo de temperaturas de las áreas experimentó una dispersión de datos debido al mantenimiento del equipo de control de temperatura, lo que resultó en una pausa en los procesos de producción. La temperatura de los cuartos de control se encuentra fuera de la especificación, lo que generó una orden de trabajo para abordar este problema. De la misma manera para la humedad relativa ya se encuentra en su mayoría dentro del rango de especificación (30% a 65%), aunque se observaron puntos por debajo, que se restablecieron a lo largo del día.

En general, la evaluación de los sistemas críticos muestra un cumplimiento satisfactorio de los parámetros de calidad especificados en la FEUM y la normativa vigente. Sin embargo, se identificaron tendencias atípicas en algunos puntos que requerirán una investigación adicional y acciones correctivas para garantizar la consistencia en el futuro. Además, se destacan desafíos específicos relacionados con la temperatura en el sistema HVAC que requieren atención inmediata para cumplir con los estándares normativos y de procedimiento establecidos.



Conclusiones

Con base en la evaluación realizada de los elementos que componen los sistemas críticos, podemos concluir que los objetivos propuestos se han cumplido de manera exitosa. Se logró identificar y asegurar que los sistemas críticos en la empresa, como el del agua (potable, purificada nivel 1 y para fabricación de inyectables), el vapor puro y los sistemas de ventilación (HVAC), cumplen rigurosamente con los parámetros de calidad establecidos en la FEUM y en la normativa vigente, es de gran importancia destacar que la temperatura y humedad de las áreas no se mantuvieron dentro de las especificaciones establecidas debido al mantenimiento del equipo encargado de controlar dichos parámetros.

Además, el monitoreo continuo de estos sistemas críticos permitió establecer tendencias de cambio en los procesos de producción de medicamentos, lo que contribuye a garantizar la seguridad y calidad de los productos hemoderivados. La evaluación de los datos obtenidos de las gráficas proporcionadas para cada sistema crítico nos ha proporcionado una comprensión más profunda de las posibles causas de los cambios observados, lo que a su vez respalda la toma de decisiones informadas y la implementación de medidas correctivas cuando sea necesario. En resumen, se ha logrado alcanzar los objetivos establecidos, lo que nos brinda la confianza de ofrecer medicamentos seguros para nuestros pacientes.

Referencias

1. Paez, A., Rivero, R., Barros, C., Massa, C., & Fontana, D. (2015). CONSIDERACIONES EN LA CONSERVACIÓN, LA PREPARACIÓN Y LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS.
2. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
4. SGC-01-11-0002 Expediente Maestro del Sitio de Fabricación Ed. 13
5. SGC-01-11-0004 Expediente Maestro del Sitio de Fabricación INVIMA Ed. 4
6. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13.0 (FEUM)
7. PNO-01-01-0385 "Tendencias de sistemas críticos" Ed. 8.
8. USP 645. (s.f.). Recuperado de <https://www.beckman.mx/resources/industry-standards/usp-645>
9. Argüello Ramírez, E. P., & Arteaga Ruiz, R. M. (2012). *Calidad microbiológica de medicamentos no obligatoriamente estériles comercializados en las canastas de los mercados de la ciudad de León, enero-abril 2012* (Doctoral dissertation).
10. Cardoso, M. B. REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS CON ENDOTOXINAS BACTERIANAS RECIBIDAS POR EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA (2006-2017).
11. Vela García, F. (2005). Validación de un sistema de apoyo crítico en la industria farmacéutica: vapor para uso farmacéutico.