

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS Fundada en 1551
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
DEPARTAMENTO ACADÉMICO DE FARMACOTECNIA Y ADMINISTRACIÓN FARMACÉUTICA

Validación de un sistema de apoyo crítico en la industria farmacéutica: vapor para uso farmacéutico

TESIS para optar al Título Profesional de: QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR:

FRIGGENS VELA GARCÍA

ASESOR: GUSTAVO BRAVO ORELLANA

LIMA-PERÚ 2005

..	1
RESUMEN .	3
SUMMARY . .	5
I. INTRODUCCIÓN . .	7
II. GENERALIDADES .	9
II.1 CONCEPTOS GENERALES .	9
2.1.1 INDUSTRIA FARMACÉUTICA .	9
2.1.2 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO .	10
II.2 VALIDACIONES . .	15
2.2.1 CALIFICACIÓN .	15
II.3 PROTOCOLOS DE VALIDACIONES .	17
II.4 PLANES MAESTROS DE VALIDACIÓN . .	17
II.5 CONTROL DE CAMBIOS .	17
II.6 VALIDACIÓN DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO . .	18
2.6.1 PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO .	18
2.6.2 PRUEBAS DE VALIDACION PARA EL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO . .	19
2.6.3 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL SISTEMA .	20
III. PARTE EXPERIMENTAL . .	21
III.1 MATERIALES .	21
III.2 PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN .	22
3.2.1. Protocolo de calificación de instalación del sistema generador de vapor limpio. . .	22
3.2.2 Protocolo de calificación de operaciones del sistema generador de vapor limpio. .	22
3.2.3 Protocolo de calificación de desempeño del sistema generador de vapor limpio. . .	22
IV. DISCUSIONES .	29

CONCLUSIONES . .	31
RECOMENDACIONES .	33
BIBLIOGRAFÍA .	35

DEDICATORIA A Patricia Ponce, amiga, compañera y esposa; por el amor que día a día cultivamos A mi abuelita Asunción, a Berita García; por que siempre alumbraron mi camino. A San Marcos; mi alma mater, a la Facultad de Farmacia y Bioquímica y a la Residencia Universitaria, siempre los llevaré en mis recuerdos

RESUMEN

El presente trabajo muestra la forma de desarrollar la validación de uno de los pilares dentro del sistema de apoyo crítico en la industria farmacéutica: la Validación Prospectiva del Sistema Generador de Vapor Limpio, de tal manera que se establezca una evidencia documentada de que el proceso es capaz de cumplir en forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas.

Se procedió a elaborar los protocolos en donde se definen los objetivos específicos de las evaluaciones a efectuar, las responsabilidades de cada una de las áreas involucradas; se establecieron variables de interés a monitorear, incluyendo el plan de monitoreo respectivo, además de incluir los criterios de aceptación que luego se compararon con los resultados esperados.

Posteriormente se desarrollo el proceso de validación propiamente dicho, en el cuál se realizó una evaluación del proceso y se hicieron pruebas de que todos los componentes del sistema funcionan según lo especificado. Se sometió a prueba todos los controles de operación normal, verificación: del sistema generador, del sistema de control, de alarmas, de bomba, y de niveles de agua.

Se hizo la calificación de desempeño, para la cuál se analizaron el perfil de pureza: control físico-químico (pH, conductividad, sustancias oxidables y sólidos totales) y control microbiológico (prueba de endotoxinas y carga microbiana) del condensado de vapor en el punto de uso por 30 días. Con los resultados obtenidos se concluye que el vapor producido por el generador de vapor limpio en una industria farmacéutica local es apto para su uso.

Palabras Claves: Validación, Sistema, Generador, Vapor, Pureza.

SUMMARY

The present work shows the form to develop the validation of one of the pillars within the system of critical support in the pharmaceutical industry: the Prospective Validation of the Generating Clean Steam System, in order to establish documentary evidence that the process is able to fulfill in consistent and repetitive form the established specifications.

The protocols were elaborated in which the specific objectives of the evaluations, the responsibilities of each of the involved areas are defined to carry out; interest variables to monitor were established including the respective plan of monitoring; besides to sit includes the acceptance criterias which will be compared with the expected results afterwards.

Then, the validation process itself was developed, in which an evaluation of the process was made and all the components of the system were tested to check whether they work according to the specifications or not. All the controls of normal operation were checked, verification: of the generating system, of the control system, alarms, pump, and water levels.

The qualification of performance was made, for which analyzed the purity profile was analyzed: physical-chemistry control (pH, conductivity, rusty substances and total solid) and microbiological control (test of endotoxins and microbial load) of the condensed steam in the point of use by 30 days. With the obtained results we conclude that the steam produced by the clean steam generator in a local pharmaceutical industry is suitable for its use.

Key Words: Validation, System, Generator, Steam, Purity.

I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica disfruta de una imagen de calidad excelente. Al elaborar sus productos destinados al tratamiento de la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, para lo cual no puede haber el mínimo margen para el error. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad, cuando surge el concepto de validación. (18)

Todo demuestra que hoy en día existe un interés creciente por la VALIDACION debido al mayor énfasis que ha puesto la industria en años recientes con respecto a los temas de Aseguramiento de la Calidad y Mejoramiento continuo. De hecho, el concepto de Validación tuvo tanto éxito en la reducción de los problemas de manufactura que en 1983 la FDA introdujo la primera norma sobre Validación de procesos que posteriormente fue revisada en 1987, convirtiéndose en una de las piedras angulares del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. (7)(29)

Los sistemas de apoyo crítico (sistemas de agua, sistemas de gases, sistemas aeración y vapor), forman parte estructural dentro de la industria farmacéutica; los diferentes procesos hacen uso de estos y su calidad se hace extensiva a las unidades productivas (1)(34). Uno de los primeros sistemas que se estudiaron para el empleo en las plantas manufactureras farmacéuticas fue el de los sistemas generadores de vapor, utilizado para generar vapor que serviría como fuente de transferencia de calor (vapor planta) y para esterilizar por calor húmedo (vapor limpio) (9).

El sistema vapor limpio, para nuestro estudio, utiliza un caldero eléctrico de acero

inoxidable de 500L de capacidad, que utiliza agua de osmosis reversa y es distribuido al punto de uso por una red de acero inoxidable calidad 316. El sistema de vapor como una fuente de calor o como un medio para la esterilización es usado por su bajo costo y por ser el método más eficaz y universalmente empleado en la esterilización sobre todo en la fabricación de productos estériles. (13)(31)(36).

Objetivo: Demostrar la validez del sistema generador de vapor limpio en una planta farmacéutica local.

II. GENERALIDADES

II.1 CONCEPTOS GENERALES

2.1.1 INDUSTRIA FARMACÉUTICA

La Industria farmacéutica es un importante elemento de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas a la investigación, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud humana y animal. (6)

Su fundamento es la investigación y desarrollo de fármacos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones. En este sentido los biólogos moleculares, químicos y farmacéuticos mejoran los beneficios de los fármacos aumentando la actividad y la especificidad. Estos avances suscitan, a su vez, una nueva preocupación por la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores en la industria farmacéutica (8).

Algunas compañías trabajan tanto en los mercados nacionales como en los multinacionales. En todo caso, sus actividades están sometidas a leyes, reglamentos y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas. (10)

Numerosos países han adoptado reglamentos aplicables al desarrollo y la autorización de comercialización de los fármacos. En ellos se establecen requisitos estrictos de buenas prácticas de fabricación que garantizan la integridad de las operaciones industriales y la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos. (11)(6)

2.1.2 SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO

Los sistemas de apoyo crítico forman parte estructural dentro de la industria farmacéutica; los diferentes procesos hacen uso de estos y su calidad se hace extensiva a las unidades productivas. (16)

2.1.2.1 SISTEMAS DE AGUA

Principal sistema de apoyo que proporciona los diferentes tipos de agua: Agua Potable, Agua Purificada y Agua para Inyección. El agua que es la sustancia, materia prima o ingrediente de mayor uso en la producción, procesamiento y formulación de productos. (17)

2.1.2.2 SISTEMAS DE GASES

Dentro de estos sistemas esta el Sistema de Aire Comprimido, Sistemas de Nitrógeno, de Oxígeno y CO₂. (16)(19)

2.1.2.3 SISTEMA DE AIREACIÓN

Integra a ventiladores de suministro y retorno, serpentines de enfriamiento y calentamiento, deshumificadores y estaciones de filtración (19).

2.1.2.4 SISTEMA DE VAPOR

El sistema de vapor tiene por finalidad generar, distribuir y utilizar el vapor con el fin de aprovechar su temperatura y su poder calorífico. Este sistema de apoyo crítico es utilizado como vehículo de energía y se ha convertido en una flexible y versátil herramienta para la industria cuando se necesita algún tipo de calefacción y también es recomendado para los procesos de esterilización. El vapor se produce evaporando agua que es relativamente barato y accesible en gran parte del mundo. Su temperatura se puede ajustar con mucha precisión controlando la presión mediante uso de válvulas muy simples; transporta cantidades de energía relativamente importantes con poca masa y cuando vuelve a convertirse en agua cede cantidades notables de energía. (16)(20)(21)

(1) VAPOR

Como otras sustancias, el agua puede estar en diferentes estados, como gas es llamado vapor. Si se añade calor al agua, su temperatura aumenta hasta que alcanza un valor a partir del cual ya no puede subsistir como líquido. A este valor lo llamamos "punto de saturación". Cualquier nueva adición de energía provoca que parte del agua hierva y se convierta en vapor. Esta evaporación requiere cantidades de energía relativamente importante y mientras ésta se está añadiendo, el agua y el vapor formado permanecen a la misma temperatura. (20)(33)

(2) PRODUCCION DEL VAPOR

El vapor es un estado físico dada por el fenómeno de vaporización; cualquier adición de calor al agua hará aumentar su temperatura, hasta que se alcancen los 100° C en que se inicia la ebullición, aplicable únicamente a la presión atmosférica. Cualquier aumento adicional de la entalpía hace que el agua no pueda seguir manteniéndose en fase líquida y una parte hierva convirtiéndose en vapor.

La entalpía total retenida por cada Kg. de agua líquida a la temperatura de ebullición se llama "Entalpía específica del agua saturada" y se designa con el símbolo (hf).

La entalpía adicional necesaria para convertir 1 Kg. de agua en vapor se llama "Entalpía específica de evaporación" y se designa con el símbolo (hfg).

La entalpía total de cada Kg. de vapor es la suma de las dos anteriores. Se llama "Entalpía específica del Vapor" y se designa con el símbolo (hg). Está claro que (21):

$$hf + hfg = hg$$

(3) CALIDAD DEL VAPOR

a. Vapor seco

Llamado también Vapor saturado seco, es un vapor que ha sido evaporado completamente, es decir, no contiene gotas de agua líquida. En la práctica, el vapor a menudo arranca pequeñas gotas de agua, con lo que ya no puede ser descrito como vapor saturado seco. Sin embargo es importante que el vapor utilizado para procesos o calefacción sea lo más seco posible por eso se utiliza separadores y trampas de vapor. La calidad del vapor se describe mediante su fracción seca, que es la proporción de vapor completamente seco presente en el vapor considerado.

Este vapor es el ideal para las aplicaciones de proceso y calefacción.

b. Vapor húmedo

Llamado también Vapor sobresaturado, es un vapor que contiene agua condensada, casi siempre en forma de pequeñas gotas (niebla). Estas gotas de agua no transportan entalpía específica de evaporación, hay una reducción en relación con la entalpía específica del vapor a una presión determinada. El volumen del vapor húmedo es, por tanto, menor que el del vapor saturado seco. Son las gotas de agua en suspensión las que hacen visible al vapor. El vapor como tal es un gas transparente pero las gotas de agua le dan un aspecto blanquecino al reflejar la luz.

c. Vapor sobrecalentado

Es aquel que se obtiene cuando la temperatura del vapor es superior a la que le corresponde por la presión que soporta. Si la transferencia de calor continúa después que se ha evaporado toda el agua, la temperatura del vapor seguirá aumentando. El vapor saturado condensa rápidamente sobre cualquier superficie que esté a menor temperatura, puesto que le comunica entalpía de evaporación que es la energía que transporta en mayor proporción. Contrariamente, cuando el vapor sobrecalentado cede una parte de su entalpía, lo hace mediante una disminución de temperatura. Por tanto no habrá condensación hasta que se alcance la temperatura de saturación y el flujo de energía desde el vapor sobrecalentado es menor que el que se puede alcanzar con vapor saturado seco, aunque el vapor sobrecalentado está a mayor temperatura (21)

d. Vapor planta

También llamado línea de vapor, se refiere aquella generada por un hervidor o caldero que utiliza agua de alimentación químicamente tratada. No se recomienda su uso en esterilización por la presencia de contaminantes.

e. Vapor filtrado

Es el vapor de planta que ha pasado a través de un filtro de acero inoxidable de 10 a 20 micras para remover las partículas; generalmente presenta los mismos problemas vistos en el vapor de planta pero a menor escala.

f. Vapor limpio

Es aquel que proviene de un generador de vapor, de preferencia de acero inoxidable, el agua de alimentación es agua purificada. Este vapor usualmente cumple con los requerimientos de la USP XXIII que define algunas propiedades que deben tener el vapor y del agua de origen de un autoclave en el sector salud, o la calidad del condensado debe cumplir los requerimientos del agua para inyección. (28)(35)

Las propiedades físicas del vapor limpio tales como sequedad, sobrecalentamiento y homogeneidad vapor/aire, influyen en las propiedades de reducción microbiana. El vapor para propósitos de esterilización debe ser seco y saturado. La presencia de altos niveles de humedad originará cantidades excesivas de condensado. Esto, a su vez, puede provocar un retraso de temperatura en las áreas donde se presentan los excesos; además, sería difícil secar la carga después de la esterilización. El vapor sobrecalentado retira la humedad de las bacterias presentes. Si los microorganismos no son hidratados apropiadamente se volverán más resistentes al calor y requerirán tiempos de esterilización más largos. (23)(35)

(4) GENERACIÓN DEL VAPOR

El vapor es generado en dispositivos llamado calderas o generadores de vapor, que son diseñados para transmitir energía al agua de alimentación, la temperatura del agua aumenta y cuando alcanza el punto de saturación; hierve, al generarse el vapor queda comprimido y ejerce una presión en todo lo que le rodea, incluida la superficie del agua, al aumentar la presión sobre la superficie del agua, aumenta la temperatura del agua saturada puesto que las moléculas necesitan más energía para abandonar la superficie.(21)

(5) CONDENSACIÓN DEL VAPOR

Tan pronto como el vapor deja la caldera, empieza a ceder parte de su entalpía a cualquier superficie con menor temperatura. Al hacer esto, una parte del vapor condensa, convirtiéndose en agua a la misma temperatura. El proceso es exactamente el inverso del que tiene lugar en la caldera cuando el agua se convierte en vapor al añadirle calor. Cuando el vapor condensa, cede la entalpía de evaporación y el agua llamado condensado debe ser drenada. (20)(21)(35)

(6) EL CIRCUITO DE VAPOR

El vapor que se genera en la caldera se debe transportar mediante tuberías a los lugares donde se requiere su uso. Habrá una o más tuberías principales o tuberías de

distribución, desde la caldera hasta la zona consumidora de vapor. Cuando la válvula de salida de la caldera se abre (por supuesto, lentamente) el vapor sale inmediatamente hacia la tubería de distribución. Puesto que ésta, inicialmente, está fría, el vapor le transmitirá calor. Cuando una válvula de un aparato consumidor de vapor abre, este vapor que procede del sistema de distribución entra en el equipo y vuelve a ponerse en contacto con superficies más frías. Cede su entalpía de evaporación y condensa. Para poder suministrar se debe generar vapor continuamente. (22)

(7) ELIMINACIÓN DEL CONDENSADO

El momento en que el vapor entra en el sistema desde la caldera y encuentra frías las superficies de las tuberías de distribución y de los equipos se enfría y condensa. La diferencia de temperatura entre el vapor y las paredes metálicas serán mayor en este periodo inicial de calentamiento de lo que será posteriormente. La mayor velocidad de transferencia de calor tiene lugar cuando la diferencia de temperaturas es mayor y por esta razón se produce el máximo de consumo de vapor durante las puestas en marcha. A medida que el sistema se calienta la gradual disminución de diferencias de temperatura lleva consigo una disminución en la velocidad de condensación de vapor, hasta que se alcanza un valor prácticamente estable. Los dos valores extremos de cantidad de condensado formado se conocen generalmente como “carga de arranque” y “carga de régimen”. Si en la parte baja de alguna línea se practica un agujero de diámetro adecuado, todo el condensado que se forma saldrá libremente por el mismo. El problema es que el vapor también escapará con la consiguiente pérdida de energía que, en cualquier caso, es intolerable. Se ve claramente que es necesario contar con algo que descargue condensado sin dejar escapar vapor.

Para la eliminación del condensado se utilizan válvulas operadas manualmente y válvulas automáticas; la primera es menos eficaz para la eliminación de condensado y provoca pérdidas de energía importantes, las automáticas son capaz de detectar la diferencia entre vapor y condensado y reaccionar en consecuencia. Una válvula automática se conoce con el nombre de “Trampa para vapor” y su función es descargar condensado sin permitir que escape el vapor vivo. (22)(35)

2.1.2.5 GENERADORES DE VAPOR

Son dispositivos que generan o producen vapor de agua. Las calderas o generadores de vapor son diseñados para transmitir el calor a través del transformador de calor a la sustancia de trabajo (Agua). (22)

(1) Características generales de una caldera:

- Número de Serie
- Marca
- Año de Fabricación
- Presión de Trabajo
- Presión de Prueba
- Capacidad de Producción de vapor

- Consumo de Agua
- Potencia
- Superficie de Calefacción
- Consumo de Energía.

(2) PARTES PRINCIPALES DE UN CALDERO

a. Cuerpo:

Compuesto de un cilindro de acero herméticamente cerrado y cuyos elementos principales son : la envuelta, placas, tubos, flue, anillo, base, soporte, superficie de calefacción, superficie de vaporización, conductos de humo, tiro, chimeneas, material aislante, forro, tapas o compuertas y refractario

b. Cámara de agua :

Espacio ocupado por el agua hasta su nivel de trabajo, teniendo el volumen de alimentación dado, por los niveles mínimo y máximo de operación.

c. Cámara de vapor:

Espacio ocupado por el vapor, que genera presión en todo el sistema.

(3) CLASIFICACIÓN DE LAS CALDERAS

a. Por su uso:

- Estacionarias
- Móviles

b. Por su presión de trabajo:

- De alta presión (más de 250 psi)
- De baja presión (hasta de 250 psi)

c. Por el material de fabricación:

- De acero Inoxidable
- De Hierro Colado

d. Por la forma:

- Horizontales
- Verticales

e. Por la transferencia de energía:

- Eléctrica (Bancos de resistencia)
- A gas
- A petróleo o gasolina
- A carbón mineral

II.2 VALIDACIONES

La Validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con las pruebas previstas especificadas. (2, 3, 4,5)

Los estudios de validaciones son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas y servicios del establecimiento (Aire, agua, vapor) y procesos (Como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc.).

La validez de los sistemas, equipos, pruebas o proceso se pueden establecer mediante estudios Prospectivos, Concurrentes o Retrospectivos. (14)

a. Validación prospectiva:

Se basa en datos recopilados de conformidad con un protocolo previamente establecidos. Nos muestran evidencias documentadas para demostrar que un proceso cumplirá con su propósito, basados en información obtenida antes de la implementación del mismo.

b. Validación concurrente:

Es el establecimiento de evidencia documentada para demostrar que un proceso cumple con su propósito, basados en información obtenida durante la implementación del mismo.

c. Validación retrospectiva:

Es la evidencia documentada para demostrar que un proceso cumple con su propósito basado en la revisión y análisis de la información histórica del mismo; se emplea: para productos que ya se encuentran en el mercado y cuyo proceso de manufactura se considera estable.

Dentro del estudio de la validación la calificación es una herramienta clave que nos provee información necesaria para el estudio.

2.2.1 CALIFICACIÓN

Es la ejecución de pruebas, que determinan si el componente, de un proceso; posee los atributos requeridos para obtener un producto con una calidad determinada.

Se califica contra especificaciones y/o normas nacionales o internacionales. La Calificación nos sirve para proveer información básica acerca del diseño, instalación, operación, funcionamiento y mantenimiento de cualquier sistema. dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura este programa asegura que los procesos permanecen en su estado de validación. (15)

CLASES DE CALIFICACIÓN:

(1) Calificación del diseño (D. Q.)

Es la verificación documentada donde se definen los requerimientos, las especificaciones y descripciones de los equipos. Es una fase eminentemente organizativa (saber qué se necesita, qué posibilidades presenta el mercado, qué prestaciones y cómo satisfacen o no las necesidades y, en función del examen llevado a cabo, qué deberá adaptarse). Constituirá una evidencia documentada de que la calidad es tenida en cuenta y construida desde su diseño. Debe ser una fase previa a la fase de compra e instalación del equipo.

(2) Calificación de instalación (I. Q.: Instalation Qualification)

Es la verificación documentada de que todos los aspectos claves de la instalación están de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y corresponden a las especificaciones aprobadas en el diseño.

Una calificación de Instalación incluye entre otros:

- verificación de cumplimiento de especificaciones .
- verificación de las condiciones de instalación.
- verificación de la correcta instalación.
- especificaciones de diseño del equipo.
- especificaciones del equipo en planta.
- Características de lo sistemas de control y monitoreo.
- Desarrollo de la documentación involucrada.
- Descripción del equipo y su capacidad de trabajo.

(3) Calificación operacional (O.Q.: Operational Qualification)

Es la verificación de que los equipos del proceso funcionan en la forma esperada y son capaces de operar satisfactoriamente sobre todo el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados. Todas las características importantes de control del equipo se deberían incluir en esta comprobación: usos, presiones, temperaturas, ciclos de tiempo y registradores de datos.

Además todos los aspectos de seguridad existentes deben controlarse, incluyendo dispositivos de protección (para el personal y el equipo) sistemas de cierre, indicadores y alarmas.

Generalmente se hace en condiciones simuladas, incluyendo los límites extremos o anómalos que se puedan encontrar en una operación normal. En esta calificación intervienen el personal usuario (mecánicos, operadores, técnicos).

(4) Calificación de desempeño (P.Q: Performance Qualification)

Aquí se demuestra la efectividad y reproducibilidad del proceso, bajo dos tipos de condiciones: la primera son las operaciones normales y la segunda, bajo límites de operación.

Una vez transcurrido cierto tiempo de funcionamiento, es necesario demostrar que el

sistema se ha mantenido y calibrado de forma adecuada con el fin de no perder las especificaciones funcionales.

II.3 PROTOCOLOS DE VALIDACIONES

Un protocolo es un conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento de operación estandarizado (POE). Los POEs son las instrucciones detalladas por escrito para ejecutar procedimientos que se efectúan normalmente en el curso de cualquiera de las actividades relacionadas con la fabricación de productos farmacéuticos. Por el contrario, un protocolo describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema/equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros a medirse, describen cómo se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con la anterioridad para extraer las conclusiones.(14)

II.4 PLANES MAESTROS DE VALIDACIÓN

Es un documento que atañe al establecimiento en su totalidad y en el que se describe qué equipos, sistemas, métodos y procedimientos habrán de validarse y cuándo lo serán. En el documento deberá especificarse la forma de presentación necesaria para cada documento de validación (Calificación de Instalación, Calificación de Operación, y Calificación Funcional en el caso de equipos y sistemas) e indicar qué tipo de información deberá reflejarse en cada documento.

El plan maestro de validación indicará también por qué y cuándo se efectuará las revalidaciones, ya sea después de hacer modificaciones o cambios en la ubicación de equipos o sistemas, cambios de los procesos o equipos usados en la fabricación, o cambios en los métodos de valoración o equipos utilizados en las pruebas. (14)(24)

II.5 CONTROL DE CAMBIOS

Un estudio de validación esta diseñado para parámetros definidos y mide resultados específicos. Cualquier modificación hecha a equipos, sistemas, procesos o procedimientos pueden cambiar los parámetros o afectar los resultados previstos. Por consiguiente todo cambio que se haga después de haber efectuado la validación inicial debe controlarse.

El control de los cambios debe ser un proceso formal que se ciña a un procedimiento determinado con anterioridad en un documento de garantía de la calidad.

El procedimiento del control de los cambios incluirá la planificación y la presentación de una propuesta de cambio en la que se indique la justificación de éste y se calculen sus repercusiones sobre la función, la operación y el funcionamiento. La propuesta será preparada por el departamento que solicite el cambio y examinada y aprobada por los departamentos de garantía de calidad, gerencia y otros departamentos según corresponda. Se indicaran los efectos del cambio sobre el sistema/proceso específico correspondiente, así como las consecuencias más amplias para otros sistemas y procesos del establecimiento.

Dependiendo de la importancia del cambio puede ser necesaria la revalidación del sistema/proceso o de otros sistemas, no se harán cambios en ningún equipo, sistema, prueba o proceso aprobado y validado sin antes obtener el examen y la aprobación oficiales mediante el procediendo del control de los cambios. (14)(25)

II.6 VALIDACIÓN DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO

Es la demostración experimental de que se puede obtener un vapor de grado limpio adecuado para los proceso de esterilización por calor húmedo, garantizando la generación de un vapor saturado seco cuyos parámetros y sistemas de operación son estipulados y especificados cuidadosamente de tal manera que dicho proceso se puede controlar repetitivamente. (26)(16)

La validación del sistema de vapor limpio es un requisito principal en numerosos textos oficiales hoy en día: "Todos los sistemas de apoyo crítico en la industria farmacéutica deben ser validados" según la Farmacopea Británica. (27)

2.6.1 PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN DEL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO

El protocolo de validación del sistema generador de vapor limpio es un diseño experimental detallado del programa de validación. Este documento resalta los métodos precisos para la obtención de los datos necesarios para el análisis del proceso. El protocolo de validación del sistema enfoca principalmente monitoreo de los parámetros críticos del proceso asociados con el proceso de generación de vapor. Un protocolo de validación del sistema generador de vapor limpio debería incluir: (26) (16)

- 1) Una introducción, definiendo los objetivos del estudio de Validaciones.
- 2) Responsabilidades del personal de validación.
- 3) Identificación y Descripción de los equipos del sistema y sus dispositivos de

control.

- 4) Identificación del SOP de los equipos del sistema
- 5) Descripción y/o SOP's para la calibración de instrumentos
- 6) Criterio de aceptación de los parámetros del proceso.

2.6.2 PRUEBAS DE VALIDACION PARA EL SISTEMA GENERADOR DE VAPOR LIMPIO

La validación debe incluir la documentación de los equipos usados y la documentación de protocolos y pruebas de calificación suficientes para demostrar la validez del sistema. (26)(16).

1. EVALUACIÓN DE LA INSTALACIÓN DEL SISTEMA

Se evalúa lo siguiente:

- Archivo maestro del sistema de vapor limpio.
- Equipos y conexiones.
- Identificación y características.
- Unidades del generador
- Lista de componentes del sistema.
- Elementos críticos del sistema. .
- Elementos de Seguridad.

2. EVALUACIÓN DE LAS OPERACIONES DEL SISTEMA

Se evalúa lo siguiente:

- Verificación de funcionamiento del sistema generador.
- Verificación del sistema de control.
- Verificación de alarmas.
- Verificación de bombas.
- Verificación de trampa.

3. EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DEL SISTEMA

Se evalúa el perfil de pureza en un periodo de 30 días, los parámetros a evaluar:

Control físico-químico:

- a. Determinación de pH
- b. Determinación de conductividad
- c. Determinación de sólidos totales
- d. Determinación de sustancias oxidables

Control microbiológico:

- a. Determinación de endotoxinas
- b. Determinación de carga bacteriana

2.6.3 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DEL SISTEMA

Además de cumplir con todas las verificaciones y pasar satisfactoriamente todas las pruebas requeridas; todas las muestras recogidas de condensado deben cumplir las especificaciones químicas de la farmacopea y las normas para el agua purificada (28) (30):

Descripción	Líquido incoloro, inodoro e insípido
Cloruros	Negativo
Sulfatos	Negativo
Amoníaco	Máx.: 0.2 ppm
Calcio y Magnesio	Negativo
Nitrato	Máx. : 0.2 ppm
Metales pesados	Máx. : 0.2 ppm
Sustancias Oxidables	Negativo
Sólidos Totales	Máx. : 0.001% (1mg)
Conductividad	Máx. : 4 us
Anhídrido Carbónico	Negativo
pH	5.0 - 7.0

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1 MATERIALES

Los materiales y equipos que se emplearon en la validación son:

- Generador de Vapor: J & C SERMIN S.A.
- Potenciómetro : Metrohm Modelo 691
- Conductímetro : Metter Modelo WTW 330
- Autoclave o Esterilizador de Vapor : Munchen/ serie VE2002-SE
- Recipientes Plásticos para toma de muestra del condensado de vapor para el control Físico-Químico
- Recipiente de acero inoxidable para el muestreo del condensado de Vapor para el control Microbiológico.
- Despirogenizador
- Cobertor de papel de aluminio
- Tubos de ensayo de vidrio 20 x 50 mm (despirogenados)
- Tubos de vidrio para la reacción LAL de 10 x 75 mm (despirogenados)

- Pipetas de vidrio 10; 5; 2 y 1 mL
- Micropipeta de 20 y 200 uL
- Parafilm
- Viales de control estándar de endotoxinas
- Viales de Pyrotell
- Agitador de tubos

III.2 PROTOCOLOS DE VALIDACIÓN

3.2.1. Protocolo de calificación de instalación del sistema generador de vapor limpio.

Consulta en formato impreso

3.2.2 Protocolo de calificación de operaciones del sistema generador de vapor limpio.

Consulta en formato impreso

3.2.3 Protocolo de calificación de desempeño del sistema generador de vapor limpio.

1. PROPÓSITO:

El propósito de esta calificación es comprobar la calidad de vapor producido por el sistema generador de vapor en sus parámetros físico-químicos y microbiológicos durante 30 días consecutivo de uso del generador de vapor.

2. PRUEBAS A EFECTUARSE:

Para la comprobación de la calidad de vapor producido se realizará la determinación del perfil de pureza.

El tiempo o duración de la prueba: Se realizará en un periodo de 30 días.

Parámetros a evaluarse:

Control físico-químico:

- a. Determinación del pH
- b. Determinación de conductividad
- c. Determinación de sólidos totales

d. Determinación de sustancias oxidables

Control microbiológico:

a. Determinación de endotoxinas

b. Determinación de carga bacteriana

2.1. Un punto importante para la determinación del perfil de pureza corresponde a la toma de muestra del vapor condensado en el punto de uso.

En este caso el punto de uso corresponde al ingreso de vapor en la cámara de esterilización de la autoclave Munchen.

REQUIRIMIENTOS DEL MUESTREO DEL CONDENSADO DE VAPOR PARA EL CONTROL FÍSICO-QUÍMICO:

Para la toma de muestra se deberán tener las siguientes consideraciones:

a. Los recipientes para la toma de muestra deben ser de material plástico.

b. Los recipientes deberán estar limpios y secos.

c. La toma de muestra de ser posible deberá efectuarse a primeras horas de la mañana una vez encendido el generador de vapor y haberse realizado las purgas respectivas en el autoclave.

d. El vapor generado deberá ser con agua de osmosis producida en el día.

e. La cantidad de muestra del condensado de vapor a tomar deberá ser de aproximadamente 200 mL.

f. Una vez tomada la muestra esta deberá ser rotulada con la identificación correspondiente y enviada al laboratorio de control de calidad indicando los ensayos a realizarse.

g. La determinación de la conductividad deberá realizarse inmediatamente tomada la muestra. Se dará esta indicación al momento de entregar la muestra al laboratorio de control de calidad.

h. Después de efectuado el análisis químico se generará un reporte que servirá para la evaluación correspondiente.

REQUERIMIENTOS DE MUESTREO DEL CONDENSADO DE VAPOR PARA EL CONTROL MICROBIOLÓGICO

Para la toma de muestra se deberán tener las siguientes consideraciones:

a. los recipientes para la toma de muestra deben ser de acero inoxidable.

b. Estos recipientes deberán ser despirogenizados previamente (Adjuntar hoja de limpieza y carta de control del proceso de despirogenización).

c. La toma de muestra de ser posible deberá efectuarse a primeras horas de la mañana una vez encendido el generador de vapor y haberse realizado las purgas respectivas en el autoclave.

d. El vapor generado deberá ser con agua de osmosis producida en el día.

e. La cantidad de muestra del condensado de vapor ha tomar deberá ser de aproximadamente 300 mL.

f. Una vez tomada la muestra esta deberá ser protegida cubriéndola con el cobertor de papel de aluminio empleado en el proceso de despirogenización del envase, rotular con la identificación correspondiente y enviar al laboratorio de control Microbiológico indicando el ensayo a realizarse.

g. Después de efectuado el análisis Microbiológico se generará un reporte que servirá para la evaluación correspondiente.

3. RESPONSABILIDAD:

a. Jefe de validaciones, responsable de elaborar el protocolo de calificación de desempeño.

b. Jefe del área de inyectables líquidos, responsable de la toma de muestra, identificación y envío de estas al laboratorio físico-químico y microbiológico para los análisis correspondiente.

Además deberá llevar el control de los reportes y/o resultados generados para realizar la evaluación correspondiente.

De presentarse resultado fuera de especificaciones deberá inmediatamente coordinar con el jefe de mantenimiento, validaciones, control de calidad para el análisis de las causas de esta inconformidad, tomar las acciones correctivas e indicar el nuevo muestreo.

c. Jefe de control físico-químico, responsable del el análisis de las muestras de condensado de vapor enviadas al laboratorio de control físico-químico, además de la elaboración de los reportes respectivos.

d. Jefe de control microbiológico responsable del análisis de las muestras de condensado de vapor enviadas al laboratorio microbiológico, además de la elaboración de los reportes respectivos.

e. Jefe de mantenimiento/operador: Responsable del funcionamiento y/o operación del generador de vapor. Deberá informar sobre cualquier cambio o eventualidad producida durante el proceso de operación del generador de vapor que pueda invalidar la toma de muestra del condensado de vapor.

4. ESPECIFICACIONES (USP XXIII):

Control físico-químico	
pH	5.0 – 7.0 (25° C +/- 2° C)
Conductividad	E1 máximo 1.4 uS/cm E2 máximo 2.1 uS/cm.
Sólidos totales	Máximo 1mg/100 mL
Sustancias oxidables	Negativo

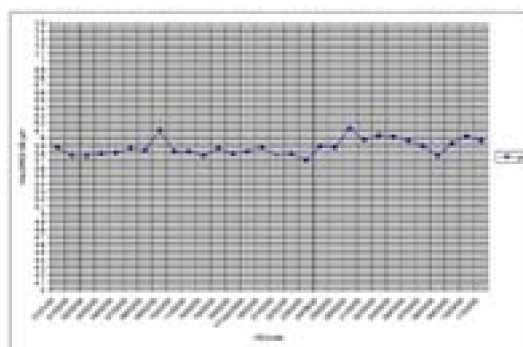
Control microbiológico	
Endotoxinas	Menor a 0.25 u.e./ ml
Carga bacteriana	Ausencia

5. RESULTADOS:

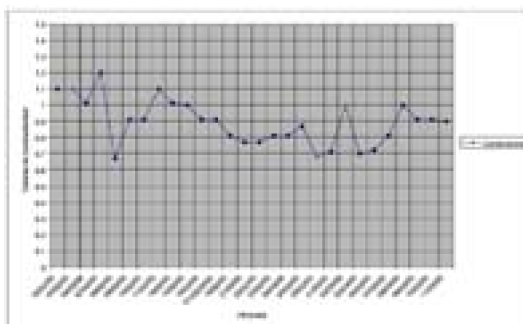
Fecha	Temperatura (°C)	Humedad (%)	pH	Conductividad (µS/cm)	Sólidos Totales (mg/L)
01/01/2023	22.5	65	7.2	100	10
02/01/2023	23.0	68	7.1	110	12
03/01/2023	22.8	66	7.3	95	8
04/01/2023	23.2	70	7.0	120	15
05/01/2023	22.9	67	7.2	105	11
06/01/2023	23.1	69	7.1	115	13
07/01/2023	22.7	64	7.4	90	7
08/01/2023	23.3	71	6.9	130	18
09/01/2023	22.6	63	7.5	85	6
10/01/2023	23.4	72	6.8	140	20
11/01/2023	22.5	65	7.2	100	10
12/01/2023	23.0	68	7.1	110	12
13/01/2023	22.8	66	7.3	95	8
14/01/2023	23.2	70	7.0	120	15
15/01/2023	22.9	67	7.2	105	11
16/01/2023	23.1	69	7.1	115	13
17/01/2023	22.7	64	7.4	90	7
18/01/2023	23.3	71	6.9	130	18
19/01/2023	22.6	63	7.5	85	6
20/01/2023	23.4	72	6.8	140	20
21/01/2023	22.5	65	7.2	100	10
22/01/2023	23.0	68	7.1	110	12
23/01/2023	22.8	66	7.3	95	8
24/01/2023	23.2	70	7.0	120	15
25/01/2023	22.9	67	7.2	105	11
26/01/2023	23.1	69	7.1	115	13
27/01/2023	22.7	64	7.4	90	7
28/01/2023	23.3	71	6.9	130	18
29/01/2023	22.6	63	7.5	85	6
30/01/2023	23.4	72	6.8	140	20
31/01/2023	22.5	65	7.2	100	10

Fecha	Temperatura (°C)	Humedad (%)	pH	Conductividad (µS/cm)	Sólidos Totales (mg/L)
01/02/2023	22.5	65	7.2	100	10
02/02/2023	23.0	68	7.1	110	12
03/02/2023	22.8	66	7.3	95	8
04/02/2023	23.2	70	7.0	120	15
05/02/2023	22.9	67	7.2	105	11
06/02/2023	23.1	69	7.1	115	13
07/02/2023	22.7	64	7.4	90	7
08/02/2023	23.3	71	6.9	130	18
09/02/2023	22.6	63	7.5	85	6
10/02/2023	23.4	72	6.8	140	20
11/02/2023	22.5	65	7.2	100	10
12/02/2023	23.0	68	7.1	110	12
13/02/2023	22.8	66	7.3	95	8
14/02/2023	23.2	70	7.0	120	15
15/02/2023	22.9	67	7.2	105	11
16/02/2023	23.1	69	7.1	115	13
17/02/2023	22.7	64	7.4	90	7
18/02/2023	23.3	71	6.9	130	18
19/02/2023	22.6	63	7.5	85	6
20/02/2023	23.4	72	6.8	140	20
21/02/2023	22.5	65	7.2	100	10
22/02/2023	23.0	68	7.1	110	12
23/02/2023	22.8	66	7.3	95	8
24/02/2023	23.2	70	7.0	120	15
25/02/2023	22.9	67	7.2	105	11
26/02/2023	23.1	69	7.1	115	13
27/02/2023	22.7	64	7.4	90	7
28/02/2023	23.3	71	6.9	130	18
29/02/2023	22.6	63	7.5	85	6
30/02/2023	23.4	72	6.8	140	20

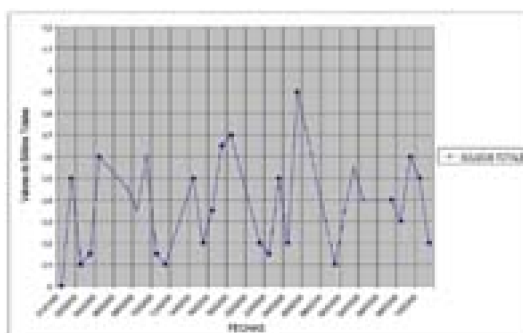
LECTURAS DE pH DEL AGUA CONDENSADO DEL VAPOR



LECTURAS DE CONDUCTIVIDAD DEL AGUA CONDENSADO DEL VAPOR



LECTURA SÓLIDOS TOTALES DEL AGUA CONDENSADO DEL VAPOR



6. EVALUACIÓN DE RESULTADOS:

Para la evaluación de resultados se ha considerado:

- c. Resultados por parada diaria del generador de vapor
- d. Resultados por paradas por fin de semana (48 horas).

7. CONCLUSIONES:

Los muestreos del agua de condensado de vapor han sido realizados durante 30 días laborables; en estos análisis se han considerado las paradas diarias del generador de vapor y las paradas correspondientes al fin de semana(48 horas), para ver las implicancias de esta parada sobre la calidad del vapor generado.

En conclusión:

REVISANDO LOS RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO Y MICROBIOLÓGICOS DEL CONDENSADO DE VAPOR, CONCLUIMOS QUE EL VAPOR PRODUCIDO POR EL GENERADOR DEL VAPOR PURO ES APTO PARA SU USO.

AUTOCLAVE MUNCHEN (PUNTO DE USO DEL VAPOR LIMPIO)



IV. DISCUSIONES

El estudio comenzó con la verificación de los principales servicios necesarios para el buen funcionamiento del generador de vapor limpio, todos ellos fueron verificados en su conformidad. En paralelo a las verificaciones, se realizaron la calibración de los instrumentos de control, encontrándose que todos ellos presentaban variaciones dentro del rango de aceptación.

La calificación de instalación del generador de vapor consistió en la revisión de todos los elementos críticos para el correcto funcionamiento del equipo como son la cámara de generación de vapor, el sistema de salida de vapor, el control del nivel de agua, el control de presión, el sistema de seguridad, encontrando que todas las verificaciones realizadas fueron conformes.

La calificación de operación del sistema generador de vapor limpio se verificó con la secuencia de energizado, secuencia de encendido, secuencia de apagado y secuencia de transporte del vapor limpio y la secuencia de seguridad; funcionando consistentemente y cumpliendo las especificaciones de operación proporcionadas por el fabricante.

La calificación de desempeño se probó el equipo para determinar si efectivamente cumple la función establecida de generar un vapor puro apto para los procesos de esterilización por calor húmedo, se realizó el perfil de pureza al condensado de vapor durante 30 días. Todos los controles físico-químicos salieron conforme encontrando una desviación estándar con respecto al promedio óptimo interno de 0.3 en el pH, 0.2 para los sólidos totales, la conductividad más alta encontrada 1.2 uS/cm detectada en una parada

de dos días. Los controles microbiológicos del estudio lo dividimos en carga bacteriana del condensado de vapor, haciendo recuento de aerobios viables encontrándose durante todo el estudio valores < de 1 ufc/100 mL frente a un límite de 10 ufc/100 mL que indica la USP XXIII, se encontró ausencia de E. Coli, Coliformes totales, Salmonella y Seudomonas y finalmente la prueba de endotoxinas encontrándose valores < a 0.25 ue/mL conforme según USP XXIII.

CONCLUSIONES

1. Dado los resultados obtenidos en todas las pruebas realizadas a los elementos críticos del generador de vapor limpio en la calificación de instalación, el generador de vapor limpio esta en conformidad con las especificaciones del fabricante y los requerimientos internos del laboratorio.

2. De acuerdo a los resultados obtenidos, en éstos 30 días, podemos observar que no se produce valores fuera de los límites de establecidos según USP XXIII para el condensado del vapor producido por el generador de vapor.

3. Las paradas diarias del generador de vapor así como las correspondientes a un fin de semana no afectan la calidad del vapor generado conforme se aprecia en los resultados correspondientes a los días lunes.

4. Se establece de acuerdo a los requerimientos de vapor en el punto de uso, que la presión de salida en el generador y presión de llegada a la autoclave deben ser de 50 y 40 psi respectivamente.

RECOMENDACIONES

1. Llevar un registro de funcionamiento del equipo generador de vapor, de la presión de vapor, del consumo de energía eléctrica, que son guías útiles para determinar el desempeño del equipo e indicaran con rapidez cualquier dificultad que pueda desarrollarse.
2. Continuar con la validación de otros sistemas o procesos que directa o indirectamente influyen en las unidades productivas.
3. Por encontrar algunos valores en los límites de especificación, se aconseja un mantenimiento preventivo trimestral del sistema.
4. La toma de muestra del condensado de vapor se debe hacer diariamente a la misma hora y por un operario calificado en este procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Murria S. Couper. Quality Control in the pharmaceutical industry. London: Ed. Academic Press. 1979. Pág. 2-7.
- Ylla-Catalá M. La validación un reto actual. Normas para la práctica de una correcta validación. Ciencia e Industria Farmacéutica. 1983; 2 (1):25-28.
- Chemtad C. Principes Généraux de la Validation des Procédés de Validation. STP Pharma Pratiques 1995 ; 1 (6) : 641-646.
- Neal C. Back to the Basics. A Philosophical Overview. Journal of Validation Technology 1997; 3 (3): 281-283.
- Chapman K. Worldwide Opportunities though Validation. STP Pharma Pratiques 1992; 2 (5): 415-422.
- Gennaro J. Tecnología Farmacéutica. Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación Continuada. Les Heures. Universidad de Barcelona. Marzo 1997. Ponentes: Amelia J., Bas E., Ylla M., Gennaro J.
- Salazar R. Introducción al Estudio de la Validación: Concepto y Generalidades. Validación Industrial. Barcelona: Romargraf; 1999. Pág. 10-18.
- Hardman J., Gimán P. Investigación y Producción de una Molécula. Madrid: Parmason S.A.; 1996. Pág. 123-125.
- Burghardt M.D. Ingeniería Termodinámica. México: Harla; 1984. Pág. 1-71.
- Spilker Z. Industria Farmacéutica y Libre Mercado. Colombia: Grupo Editorial Norma;

1994. Pág. 32-35, 92-96.
- Iturralde J.P. Normas Correcta de Fabricación de Medicamentos y Normas de Buenas Prácticas de Laboratorios. En Faulí C. Tratado de Farmacia Gálenica. Madrid: Ed. Luzán; 1993. Pág. 105-113.
- Baudrand B. Generadores de Vapor Industrial. Madrid: Luzán; 1990. Pág. 5-72.
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Sterilization. London: Eighteenth Edition; 1990. Pág. 1470.
- Guía de la OMS sobre Requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF); Segunda Parte: Validación. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1998.
- Palomino E. Calificaciones en la Industria Farmacéutica. Seminario: Validaciones. Corporación Drokasa. Farminustria. Lima, Abril 2004. Pág. 1-5.
- Validación de Sistemas de Apoyo Crítico y Calificaciones de los Sistemas de Control Ambiental en Plantas Farmacéuticas. Seminario del Centro de Trabajo e Investigación en Salud (CETIS). Lima, Abril 2001. Ponentes: Nuñez C., Palomino E.
- Olivera J.J. Agua con Fines Farmacéuticos. En: Farmacotecnia Teoría y Práctica. Joseph Hellman Tomo IV. México: Compañía Editorial Continental S.A.; 1981. Pág. 1363-1377.
- Zaebst D. Industria Farmacéutica: Calidad y Validación. Madrid: Continental S.A. 2001. Pág. 20-22.
- Neal C., Rudolph J.S. Sistemas de Ventilación. En: Real Farmacopea Española I Tomo. Madrid: Primera Edición; 1997. Pág. 303-307, 310-320.
- Morris J.M. Principios Básicos de la Ingeniería del Vapor. Lima: Minerva S.A.; 2003. Pág. 1-92.
- Ramírez P. Producción de Vapor. Servicio Nacional de Adiestramiento en Trabajo Industrial (SENATI). Lima. Marzo 2000. Pág. 1-72.
- Da Silva F. Mantenimiento y Reparación de Calderas y Red de Distribución de Vapor. Técnico de Nivel Operativo. Servicio Nacional de Adiestramiento en Trabajo Industrial (SENATI). Lima. Marzo 2001. Pág. 1-125.
- Palacios M.M. Validación de un Ciclo de Esterilización de Ampollas en Autoclave Empleando la Ecuación de Arrhenius para la Determinación de la Letalidad. Tesis para Optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001. Pág. 17-22.
- Cameli J. La Validación: Una Filosofía y un Sistema. Seminario: Validación. VI Jornadas Nacionales de AEFI. Pamplona, Mayo 1995.
- Bolton S. Pharmaceutical Statistics. New York: Marcel Decker; 1997. Pág. 490-514.
- Caro C.F. Protocolos de Validación de Procesos Estériles (I). Centro de Estudios Superior de Industria Farmacéutica. Madrid: Comercia; 1996. Pág. 102-120.
- The British Pharmacopoeias Commission. British Pharmacopoeia 1999. Vol. II. Appendices XVIII. 1999. London Inglaterra.
- The United States Pharmacopoeias Convention. The United States Pharmacopoeia and the National Formulary 2000. USP XXIII NF 19. Maryland: USP Convection. Inc. Edition 20^o; 2000. Pág. 1326-1328.

- Cameli J. La Validación, una Contribución a la Mejora de la Calidad en la Industria. Seminario: Validaciones. VI Jornadas Nacionales de AEFI. Pamplona, Mayo 1995.
- Validación de Proceso y Análisis de Medicamentos. En: Faulí Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Ed. Luzán; 1993. Pág. 115-123.
- Gibson W., Powell-Evans K. Sterilization with Steam. Illinois: Editorial Interpharm Press, Inc. 1ra. Edition; 1998. Pág. 13-19.
- García A. Esterilización en Autoclaves con Vapor. Rev. Industria Farmacéutica Julio/Agosto. Madrid 1992. Pág. 81-88.
- Wallhausser K. La Validación del Procedimiento de Esterilización por Calor en la Industria Farmacéutica. London: Ed. Hoechst; 1989. Pág. 13-16.
- Correa Y.E.; Arrieta S.B. Validación del Proceso de Fabricación de Cápsulas de Dicloxacilina 500mg. Tesis para optar al Título Profesional de Químico Farmacéutico. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marco; 2000. Pág. 12-15.
- Latham T. Clean Steam Systems. Pharmaceutical Engineering. Journal of ISPE. 1995; 15(3): 20-35.
- Berry I. Sterilization with Steam. Suecia: Getinge; 2000. Pág. 1-12.