

Validación del llenado aséptico en la Planta de Productos Parenterales 3 de BioCen

Validation of the aseptic filling at the Parenteral Products Plant 3 in BioCen

*Ing. Marisol Álvarez-González¹, marisol.alvarez@biocen.cu, Dr. Orestes Mayo-Abad^{II},
MSc. Mirza Cerulia-Quiroga^I, MSc. María Teresa Simil-Rodríguez,^I
MSc. Roland Pérez-Expósito^I*

*^ICentro Nacional de Biopreparados, Cuba; ^{II}Instituto Superior Politécnico José Antonio
Echeverría, Cujae, Cuba*

Resumen

Como parte del proceso de mejora continua, se construyó en el Centro Nacional de Biopreparados, una nueva planta de productos parenterales (PPP3). La validación del proceso de llenado aséptico es un elemento clave a realizar antes de comenzar la fabricación de productos. Por lo tanto, este trabajo se realiza con el objetivo de obtener una evidencia documentada de que todas las operaciones se lleven a cabo según las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de productos líquidos y liofilizados estériles en la Planta de Productos Parenterales 3. El diseño del estudio se elaboró para productos liofilizados, con conexión del colector (manifold) de la bomba peristáltica y de las cuatro bombas de pistón rotatorio. Además, se planificaron durante la operación de llenado cuatro intervenciones. Para efectuar esta validación, se efectuaron tres lotes consecutivos de llenado con medio. En el primer lote procesado no se obtuvo ninguna unidad contaminada, pero en el segundo y en el tercero se obtuvo una unidad contaminada, por lo que se realizó una investigación para conocer la causa de la contaminación. Finalmente, con este trabajo se obtuvo la condición de validado, según las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de productos líquidos y liofilizados estériles del proceso de llenado aséptico en la Planta de Productos Parenterales 3.

Palabras clave: *validación, llenado con medio, productos parenterales.*

Abstract

As part of the continuous improvement process, a new parenterals production plant (PPP3) was constructed at the National Center for Bioproducts. The validation of the aseptic filling process is a key element to carry out before manufacturing products. Therefore, the aim of this work was to obtain documented evidence that all the operations were carried out according the regulations of Good Manufacturing Practices for liquid and lyophilized sterile products during the aseptic filling at the Parenterals Product Plant 3. The study was designed for lyophilized products connected to the manifold of the peristaltic pump and to the four rotary piston pumps. Besides, during the filling operation four interventions were planned. The validation was carried out with three consecutive batches of media fill. In the first processed lot no vial was contaminated, but in the second and third lots there was one contaminated vial. For that reason, an investigation was performed in order to know the cause of the contamination. Finally, with

this work the validated condition was obtained, following the regulations of Good Manufacturing Practices for sterile liquids and lyophilized products during the aseptic filling process at the Parenterals Products Plant 3.

Keywords: validation, media fill, parenteral products

Introducción

BioCen es una instalación que se dedica fundamentalmente a la producción de productos parenterales líquidos y liofilizados de bajo volumen. Estos productos no pueden someterse a una esterilización final por tanto requieren la pre-esterilización de todos los componentes del producto y el llenado de los mismos debe efectuarse en un área limpia.

Como parte del proceso de mejora continua se construyó una nueva planta de productos parenterales (PPP3) con una línea de llenado aséptico. La capacidad de la misma es de 12 000 bulbos o viales, por hora (bb/h). Esta instalación antes de iniciar la fabricación de los productos biofarmacéuticos debe cumplir con un cronograma de validación, dentro del cual se tiene la simulación de los procesos de llenado aséptico. La validación del proceso de llenado aséptico es un elemento clave a realizar antes de comenzar la fabricación de productos biofarmacéuticos en la línea de producción. La misma asegura que el proceso es reproducible y consistente para obtener productos estériles. Por tanto, brinda seguridad de la eficacia del proceso a los productores y a los clientes.

Cuando se encuentre validado este proceso se pueden comenzar a producir diferentes productos parenterales. Los mismos tienen gran importancia para la salud humana, pues muchos de ellos inmunizan contra enfermedades infecciosas y otros actúan terapéuticamente mejorando la calidad de vida de las personas.

Además, la validación del proceso de llenado es importante desde el punto de vista económico, pues al comenzar la producción en esta nueva línea se pueden satisfacer las demandas del mercado internacional. Esto aumentaría la fuente de ingresos de la organización y por tanto al país, ya que todos estos productos son de alto valor agregado. Por lo que el objetivo de este trabajo es obtener la condición de validado, según las regulaciones de buenas prácticas

de fabricación de productos líquidos y liofilizados estériles del proceso de llenado aséptico en la Planta de Productos Parenterales 3.

Materiales y métodos

La validación de las operaciones de procesamiento aséptico, como está regulado por las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), debe realizarse mediante la simulación de los procesos empleando un medio de cultivo en lugar del producto (1-6). El medio de cultivo comúnmente utilizado es el Caldo Triptona Soya, debido a que permite el crecimiento de un amplio espectro de microorganismos. También de acuerdo a las regulaciones, en este estudio se efectúan tres corridas (1-6), las cuales se denominan con los números de lotes MC liof (03/10/11), MC liof (04/10/11), MC liof (07/10/11) respectivamente.

Para diseñar el estudio a realizar, denominado como “peor caso”, se tuvieron en cuenta diferentes variables del proceso, las cuales se describen a continuación (7).

Complejidad de las operaciones

En este estudio de validación se decide simular las etapas involucradas en la fabricación de los productos liofilizados, ya que los mismos poseen una mayor complejidad de las operaciones.

Sistema de envase primario

En la PPP2, que posee más de 10 años de explotación, se han realizado validaciones con las presentaciones 2R y 6R, obteniéndose tasas de contaminación similares para ambos tipos de viales. En este estudio se determinó utilizar la presentación 2R. Además se utilizan como materiales de envase primario tapones grises 13 mm de bromobutilo para liofilizar (listos para esterilizar) y sellos de aluminio y plástico Flip top azul de 13 mm.

Se utilizan como contenedor del medio de cultivo bolsas tipo 3D de HYCLONE, de 100 L, con sistema de agitación incorporado. Además, se emplean bombas de pistón rotatorio con un rango de dispensación de 0,3 a 2,1 mL, agujas de 2,2 mm de diámetro interior, mangueras de silicona de 5 mm de diámetro interior y un colector (manifold) de la bomba peristáltica Flexicon.

Tiempo de duración de la operación

El llenado de mayor tiempo de duración a realizar es de 7 h, por lo que se elige este, como el tiempo a simular en el proceso de llenado. Además, se adiciona un tiempo de una hora para el montaje del sistema de dispensación, del embudo receptor, de la tambora y guía de tapones; un tiempo de 1 h y 1 h y 30 min para las operaciones de liofilización y retape respectivamente.

Ensamblajes, conexiones e intervenciones planificadas en el proceso

La máquina llenadora automática de 12 000 viales/h cuenta con dos sistemas de dosificación, uno a partir de bombas de pistón rotatorio y otro de dosificación a partir de bombas peristálticas. Se decidió conectar el contenedor con el medio de cultivo al colector de la bomba peristáltica y a este se conectarían las cuatro bombas de pistón rotatorio, por lo que de esta forma se simulan ambos sistemas de dispensación

Durante la operación de llenado se planificaron las intervenciones planificadas siguientes: intervención para rechazar un bulbo caído en la mesa rotatoria, intervención del mecánico para ajustar el posicionador de tapones, intervención para extraer aire de las mangueras del sistema de dispensación y afectación general por 30 s para simular una parada por una oscilación eléctrica.

Tamaño de lote

Según las regulaciones para el tamaño del llenado con medio, este no tiene que ser igual al de los lotes productivos. Para este estudio, se decidió establecer una cifra de 15 000 viales como la cantidad mínima a procesar, pero cubriendo el tiempo de llenado establecido.

Velocidad de operación de la máquina llenadora

Se decidió trabajar a la mayor velocidad de la máquina llenadora, por ser esta la que se va a utilizar comúnmente en los procesos de llenado y además provoca más intervenciones humanas por desajustes de la máquina.

Volumen a dispensar

Los peores casos de volúmenes que se procesarán son 0,5 mL y 1, 25 mL en bulbos 2R. En este estudio en el que se utilizarán bulbos 2R a dispensar un volumen de 1,25 mL.

Monitoreo ambiental

El monitoreo del aire en el área aséptica, se realiza utilizando los métodos siguientes: el método de placas expuestas, método del muestreador centrífugo de aire (SAS), conteo continuo de partículas no viables en Grado A y conteo manual de partículas en Grado B. Además, las superficies se muestrean por el método de hisopado y placas RODAC. Estas también se utilizan en el monitoreo del personal. También se analiza la esterilidad bulbos, tapones y agujas de dispensación. /8, 9/

Inspección e incubación de los bulbos llenados

Finalizado el proceso de llenado, se realiza la inspección visual al 100 % de las unidades llenadas y posteriormente se incuban en posición normal a una temperatura de $31\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A los 7 y 14 días del período de incubación se realiza la inspección de los mismos, separando los bulbos contaminados y si es posible se identifican hasta especie. Una vez finalizado el período de incubación se seleccionan aleatoriamente 25 bulbos estériles para realizar la Prueba de Promoción de Crecimiento del medio. /10/

Criterios de aceptación

La validación de la simulación del llenado se considerará satisfactoria si:

- Se obtiene una cantidad de unidades contaminadas menor o igual a uno en más de 10 000 unidades llenadas.
- Se comprueba la esterilidad y las propiedades de promoción de crecimiento del medio empleado.

Los resultados correspondientes al monitoreo ambiental cumplen con los criterios de aceptación establecidos en estos procedimientos.

Discusión de resultados

Cumplimiento de los parámetros establecidos como peor caso

En la tabla 1 se muestran los tiempos empleados en cada una de las operaciones del proceso de llenado aséptico.

Tabla 1
Tiempos empleados para realizar las operaciones

Operaciones	Lotes		
	MC liof (03/10/11)	MC liof (04/10/11)	MC liof (07/10/11)
Montaje	45 min	48 min	23 min
Llenado	7 h y 35 min	7 h y 55 min	7 h
Liofilización	1h	1 h	1 h
Retape	1h y 40 min	2 h y 26 min	1 h y 45 min

Como se observa en la tabla 1 los tiempos empleados durante el montaje del sistema de dispensación, embudo receptor, de la tambora y guía de tapones en los tres lotes de llenado fueron menores que el tiempo establecido (1h), por lo que se cumple con este parámetro, garantizando la calidad del montaje, etapa más crítica del procesamiento aséptico. Además, en esta tabla se muestra, que el tiempo utilizado en el montaje del lote MC liof (07/10/11) fue mucho menor que el de los dos primeros lotes, lo que puede estar asociado a que el personal que realizó esta operación, fue el mismo que la efectuó en el primer lote, por lo que ya contaba con más habilidad y confianza para efectuarla.

Si se analizan los tiempos empleados en los llenados se puede decir que en los dos primeros lotes, el tiempo de operación fue superior a las 7 h, lo cual está relacionado con averías que se produjeron en la etapa de lavado de los bulbos y en la máquina llenadora.

Es importante destacar que los tiempos de permanencia en la liofilizadora fueron cumplidos en los tres lotes procesados.

En la tabla 1 también se muestra que los tres lotes cumplen con el tiempo establecido para la operación de retape de 1 h y 30 min, aunque en el segundo se presentaron incidencias en el proceso (estrella desencajada y bloqueo de la máquina).

Es necesario destacar que el resto de los aspectos establecidos para el peor caso en los tres lotes llenados fueron cumplidos.

Análisis de las condiciones ambientales en los diferentes locales

Los resultados se compararon con los límites establecidos en el anexo 4 de la regulación 16-2012 del CECMED.

Monitorización del aire por el método de placa expuesta

En condiciones de reposo se les realizó monitoreo del aire utilizando el método de placa expuesta a los locales de lavado, llenado, liofilización y retape, y en condiciones de operación a los locales de lavado, llenado y retape. Este muestreo, se efectúa desde la hora de comienzo de los procesos hasta el final de los mismos, cambiando las placas cada una hora.

En los locales donde se realizó monitoreo del aire por este método, tanto en condiciones de reposo como en operación, los resultados obtenidos para Grado B y C se encontraron dentro de los límites establecidos (Grado B $<5\text{ufc}/4\text{h}$, Grado C $<50\text{ufc}/4\text{h}$). Sin embargo, en el local de la llenadora se detectó en el punto 3 (Punto crítico ubicado en la zona de salida de bulbos hacia la retapadora.) $1\text{ufc}/4\text{h}$, lo que indica que se sobrepasó el límite permisible (Grado A $<1\text{ufc}/4\text{h}$). No obstante, se puede decir que el funcionamiento del sistema de manejo de la ventilación y acondicionamiento del aire (MVAA) es adecuado, así como la efectividad de la limpieza de las áreas, pues este resultado puede estar asociado a que en esta zona se realizaron varias intervenciones por parte del personal, para rechazar las mermas del proceso. Además, en los otros dos lotes procesados no se reportó contaminación alguna.

Monitorización del aire por el método del SAS

El monitoreo del aire por este método del SAS, se realizó en condiciones de reposo y en condiciones de operación, tanto para grado A como para grado B. Los muestreos realizados en operación se ejecutaron al inicio, a las 4 h y al final. En ninguno de los puntos muestreados se detectó contaminación alguna. Además, se monitoreó el grado C en condiciones de reposo, obteniéndose iguales resultados. Teniendo en cuenta que los límites establecidos en la regulación son para Grado A menos de $1\text{ufc}/\text{m}^3$, para Grado B $10\text{ufc}/\text{m}^3$ y para Grado C $100\text{ufc}/\text{m}^3$, se puede decir que los resultados obtenidos son satisfactorios pues se cumple con este criterio. Es importante destacar que

para los Grados B y C se obtuvieron resultados muy por debajo de los límites establecidos. Estos resultados ratifican que la limpieza en las áreas es efectiva, que los sistemas de clima funcionan adecuadamente y que los operarios trabajan cumpliendo con las Buenas Prácticas de Producción.

Monitorización de las partículas no viables

En los tres lotes procesados, se realizó en el local de llenado, liofilización y retape el conteo de partículas en estado de reposo, los resultados obtenidos se encontraron por debajo del límite establecido en la regulación como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2
**Número máximo de partículas permitidas por m³,
de tamaño superior o igual al indicado
en condiciones de reposo**

Grado	Tamaño de las partículas	
	≥ 0,5 µm	≥ 5,0 µm
A	3 520	20
B	3 520	29

En condiciones de operación se realizó el conteo continuo de partículas en Grado A en los locales de llenado y liofilización. Los resultados obtenidos se compararon con los límites permitidos según la regulación (coinciden con los límites establecidos para Grado A en estado de reposo) y se explican a continuación:

Lote MClif (03/10/11)

En el local de la llenadora, en condiciones de operación, se sobrepasó el límite establecido para partículas de 0,5 µm a las 4:30 pm, esto ocurrió cuando se simuló el fallo eléctrico. Como acción se rechazaron los viales expuestos y se higienizó la zona con etanol al 70 %.

En el local de la liofilizadora no se generaron partículas de 0,5 µm, ni de 5,0 µm por encima del límite establecido en la regulación.

Lote MClif (04/10/11)

En el local de la llenadora se sobrepasó en dos ocasiones el límite de establecido para partículas de 0,5 µm, eso estuvo provocado por dos intervenciones no planificadas que se realizaron en el proceso para destrabar

bulbos caídos en el plato giratorio. Como acción se rechazaron los viales expuestos y se higienizó la zona con etanol al 70 %. También se sobrepasó el límite permisible según la regulación para partículas de 5,0 μm , esto ocurrió durante el montaje, pues en este momento hay manipulación en la zona de las bombas y en la zona de los tapones. Como acción se realizan movimientos más lentos.

En el local de la liofilizadora no se generaron partículas de 0,5 μm , ni de 5,0 μm por encima del límite establecido

Lote MClif (07/10/11)

Se sobrepasó en ocasiones el límite de aceptación para partículas de 0,5 μm y 5,0 μm , eso estuvo provocado por intervenciones no planificadas que se realizaron en el proceso para destrabar bulbos caídos en el plato giratorio. Como acción se rechazaron los viales expuestos, se higienizó la zona con etanol al 70% y se continuó una vez restablecidas las condiciones.

En el local de la liofilizadora no se generaron partículas de 0,5 μm , ni de 5,0 μm por encima del límite establecido.

Muestreo de superficies

En los locales de lavado, llenado, liofilización y retape se realizó muestreo de superficies en condiciones de reposo utilizando placas RODAC y el método de hisopado, y en los locales de llenado, liofilización (flujo laminar móvil) y retape, también se realizó muestreo de superficies una vez finalizadas las operaciones.

En todas las superficies muestreadas se obtuvieron resultados satisfactorios, pues las ufc detectadas estuvieron por debajo de los límites establecidos según la especificación (Grado A<1ufc/placa, Grado B<5ufc/placa, Grado C<25ufc/placa). Estos resultados confirman que la limpieza e higienización es adecuada tanto en el equipamiento como en los locales de trabajo y que el personal que participó en los procesos, desempeña su labor correctamente. Aunque es importante aclarar que en dos ocasiones se detectó contaminación en un punto ubicado sobre la mesa de trabajo, esto puede estar dado porque es el lugar donde se encuentran los documentos y las herramientas utilizadas por el personal. Es decir, el lugar donde ocurren más manipulaciones.

Por esta razón, se debe hacer hincapié en la inspección visual del comportamiento del personal mientras esté en la posición de sentado, pues no deben apoyarse en las superficies de la mesa y además se debe limpiar esta zona con mayor cuidado.

Monitoreo del personal

El monitoreo del personal se realizó de la forma siguiente: a la entrada y después de las intervenciones críticas se le monitoreó las manos enguantadas (dedos) y una vez concluidas las operaciones se les monitoreó las manos y el uniforme. El uniforme se muestreó en las zonas siguientes: nasobucal, pecho y ambos antebrazos.

En los muestreos realizados, se detectó que en algunos operarios se sobrepasó el límite establecido según la regulación para Grado A de las manos enguantadas (<1ufc/placa), esto pudo estar provocado por la colocación incorrecta de los guantes, comportamiento inadecuado del personal o por realizar el muestreo después de hacer otras manipulaciones en Grado B. Por esta razón se debe realizar un análisis conjunto con ellos de los resultados obtenidos, impartirles nuevamente cursos de buenas prácticas de producción y darle seguimiento a los resultados obtenidos en el monitoreo del personal en los lotes que se fabriquen. Al resto de los muestreos realizados al uniforme sí se cumplió con el límite permitido según la regulación. (< 5 ufc/placa).

Verificación de la esterilidad de las agujas, bulbos y tapones

Al examinar las muestras tomadas de bulbos, tapones y de cada una de las agujas de dispensación en los tres lotes procesados no se detectó contaminación en ninguno de los casos, por lo que se puede afirmar que las condiciones ambientales y el procedimiento de llenado no afectan la esterilidad de las mismas. Además, se demuestra la correcta esterilización de los materiales que se emplean en el proceso.

Verificación de la Prueba de Promoción de Crecimiento en los lotes llenados

Después de los 14 días de incubación se tomaron muestras de 25 bulbos estériles en cada uno de los lotes procesados para la realización de la prueba de promoción de crecimiento. En todos los casos se obtuvieron que las propiedades de promoción de crecimiento de los medios de cultivo utilizados en

la validación están conformes, ya que los mismos promovieron el crecimiento de un grupo de cepas patrón y de una selección de cepas procedentes del ambiente de fabricación. Por lo tanto, hay seguridad en los resultados obtenidos.

Análisis del Nivel de Aseguramiento de la Esterilidad en la línea de llenado

En los tres lotes procesados se incubaron más de 14 000 unidades y al realizar la inspección visual de las mismas a los 7 y 14 días se encontró un bulbo contaminado correspondiente al lote MC liof (04/10/11) y un bulbo contaminado correspondiente al lote MC liof (07/10/11). Teniendo en cuenta el criterio de la regulación que cuando se llenan más de 10 000 unidades: si se detecta una (1) unidad contaminada, se llevará a cabo una investigación y si se detectan dos (2) unidades contaminadas, se procederá a la revalidación tras la pertinente investigación. Se puede afirmar que el proceso de llenado aséptico que se efectúa en la PPP3 logra un aseguramiento de la esterilidad de los productos que se procesarán en dicha planta, aunque fue necesario realizar la investigación de la causa que originó las unidades contaminadas.

Como parte de la investigación realizada se obtuvo que los microorganismos encontrados en los lotes MC liof (04/10/11) y MC liof (07/10/11) son: un *Staphylococcus schleiferi* y un *Micrococcus sp* respectivamente. El primero es un coagulasa–negativo, encontrado en la microbiota normal de la piel y mucosas de animales y personas. El segundo es una bacteria gran positiva encontrado comúnmente en ambientes diversos, incluyendo agua y suelos, también puede encontrarse en la piel. Además, se revisó los datos con los microorganismos ambientales identificados en los locales de llenado, retape, liofilización y el flujo móvil durante la validación de la limpieza y se encontró solo el *Micrococcus sp*, que no son de los microorganismos que con más frecuencias son identificados.

También se revisaron los resultados obtenidos en el monitoreo del personal, pero a pesar de que en ocasiones se sobrepasó el límite recomendado para los dedos enguantados según la regulación no se le puede atribuir a estos operarios la contaminación de los bulbos, pues los microorganismos

encontrados no son coincidentes y tampoco se realizaron intervenciones en las cajuelas donde se detectaron los viales contaminados.

Como parte de la investigación se revisaron los registros maestros, los reportes de los supervisores del área aséptica y los reportes de inspección. En los mismos se encontró, que en el lote MClif (07/10/11) ocurrió el fallo eléctrico en la cajuela 29, en la cual se detectó el bulbo contaminado; pero no se pudo relacionar la contaminación a esta interrupción, pues en la documentación está reflejado que todos los viales expuestos en la oscilación eléctrica fueron rechazados.

Conclusiones

- 1. Se obtuvo la condición de validado, según las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de productos líquidos y liofilizados estériles del proceso de llenado aséptico en la Planta de Productos Parenterales 3.***
- 2. Se demostró que los niveles de higiene en el área de llenado aséptico, en condiciones de reposo y operación, cumplen con los requisitos de un área limpia.***
- 3. Se comprobó que las condiciones ambientales y el procedimiento de llenado no afectan la esterilidad de los bulbos, tapones y agujas de dispensación.***
- 4. Se demostró que la PPP3 cuenta con personal entrenado en las técnicas de fabricación aséptica, aunque es necesario impartirle nuevamente cursos de Buenas Prácticas de Producción a los operarios que excedieron el límite permisible en el muestreo de las manos enguantadas.***
- 5. Se obtuvo que las intervenciones planificadas y no planificadas ocurridas durante los procesos asépticos no impactaron negativamente en la calidad del producto.***

Bibliografía

1. CECMED, *Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos*, Regulaciones Reg 16:2012, Anexo 4 Editor. 2011, Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Ministerio de Salud Pública: La Habana, Cuba.
2. Union Europea., *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The rules governing medicinal products in the European Union*. 1998, European Union.
3. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. *Anexo 1 Fabricación de medicamentos estériles*. 2009. [http:// ec.europa.eu/health/ documents/eudralex/vol-4/index en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/indexen.htm).
4. OMS. *Prácticas adecuadas de fabricación: directrices sobre la validación de los procesos de fabricación*.1998. [http:// www.who.ch.gpv](http://www.who.ch.gpv).
5. USP 37 NF32. Farmacopea de los Estados Unidos de América, vol I. 2014.
6. PIC/S PE 009-10, *Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Annexes*. January 2013 web site: <http://www.picscheme.org>. Pharmaceutical Inspection Convention.
7. PDA, Reporte Técnico No. 22 "Process simulation testing for aseptically filled products". 2011.
8. ISO 14644-1:1999 *Cleanroom and Associated Controlled Environment. Part1. Classification of airborne cleanliness*.
9. ISO 14644-5:2004 *Cleanroom and Associated Controlled environment cleanroom operation*.
10. *ISO 13408-1:2008 Aseptic processing of health care products. Part 1: General requirements* 2008, International Organization for Standardization.