



Universidad Nacional Autónoma de  
México

---

---

## **FACULTAD DE QUÍMICA**

**“Monitoreo de Rutina del Área Aséptica”**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTINUA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**“QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA”**

**PRESENTA**

**“ALEJANDRA DEL CARMEN CERVANTES BARRIOS”**



**MÉXICO D.F.**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO**

PRESIDENTE: RAÚL LUGO VILLEGAS

VOCAL: MARÍA EUGENIA IVETTE GÓMEZ SÁNCHEZ

SECRETARIO: IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES

1er SUPLENTE: RICARDO MEZA PÉREZ

2º SUPLENTE: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

## **FACULTAD DE QUÍMICA**

ASESOR: IVÁN ALEJANDRO FRANCO  
MORALES

\_\_\_\_\_

SUSTENTANTE: ALEJANDRA DEL CARMEN  
CERVANTES BARRIOS

\_\_\_\_\_

***Para las dos personas que me han apoyado  
incondicionalmente durante todos estos años,  
que me han dado su cariño y a quienes debo mi carrera.***

***Gracias por ayudarme a conseguir este logro.  
Gracias Mamá, gracias Papá, esta tesis es para ustedes.***

## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVO PARTICULAR</b> .....	<b>1</b>
<b>3.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>4.</b>	<b>MONITOREO DE RUTINA DEL ÁREA ASÉPTICA</b> .....	<b>3</b>
	4.1 <i>CLASIFICACIÓN DE LOS CUARTOS LIMPIOS DEL ÁREA ASÉPTICA Y NIVELES DE CONCENTRACIÓN DE PARTÍCULAS PERMITIDOS.</i> .....	<b>4</b>
	4.1.1 <i>ÁREA CRÍTICA – CLASE 100 (ISO 5)</i> .....	<b>9</b>
	4.1.2 <i>ÁREAS LIMPIAS DE SOPORTE</i> .....	<b>11</b>
	4.1.3 <i>TRANSFERENCIA DE MATERIALES A TRAVÉS DE TÚNELES (PASS-THROUGH)</i> .....	<b>12</b>
	4.2 <b>PROGRAMA DE MONITOREO AMBIENTAL</b> .....	<b>13</b>
	4.3 <b>ESTABLECIMIENTO DE NIVELES Y TENDENCIAS DE CONTROL MICROBIOLÓGICO.</b> .....	<b>16</b>
	4.4 <b>SANITIZACIÓN DE LOS CUARTOS LIMPIOS</b> .....	<b>17</b>
	4.5 <b>MONITOREO DE SUPERFICIES</b> .....	<b>19</b>
	4.5.1 <i>PLACAS DE CONTACTO</i> .....	<b>21</b>
	4.5.2 <i>HISOPOS</i> .....	<b>23</b>
	4.6 <b>MONITOREO AMBIENTAL</b> .....	<b>26</b>
	4.6.1 <i>MONITOREO DE PARTÍCULAS VIABLES</i> .....	<b>27</b>
	4.6.2 <i>MONITOREO DE PARTÍCULAS NO VIABLES</i> .....	<b>29</b>
	4.7 <b>MONITOREO DEL PERSONAL</b> .....	<b>32</b>
	4.8 <i>FRECUENCIA DE MONITOREO (PARTÍCULAS VIABLES Y NO VIABLES)</i> .....	<b>35</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>40</b>

## **1. OBJETIVO GENERAL**

- ✚ Dar a conocer la importancia de realizar monitoreos de manera rutinaria en el área aséptica.

## **2. OBJETIVO PARTICULAR**

- ✚ Establecer los requerimientos para llevar a cabo un monitoreo en el área aséptica.

## **3. INTRODUCCIÓN**

La producción de medicamentos estériles por procesos asépticos es uno de los más complejos de la industria farmacéutica debido a la gran cantidad de controles, sistemas y herramientas necesarios para que los productos allí fabricados, se encuentren libres de partículas, de contaminación microbiana y de pirógenos. Estos productos generalmente se administran por vía intravenosa o intramuscular y por tanto van directamente al torrente sanguíneo y es importante porque si estos productos no son estériles puede traer graves consecuencias a la salud de los pacientes, desde causar lesiones, enfermedades y hasta la muerte.

Para lograr que un medicamento sea estéril, su fabricación exige el estricto cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación, procedimientos, normas y comportamientos dentro de las áreas de procesamiento aséptico a los que todo el personal que trabaje en estas áreas debe apegarse y así conservar las condiciones

de esterilidad del área en donde se fabrican dichos medicamentos para garantizar la seguridad, pureza y calidad de los productos finales.

Un proceso aséptico debe considerar lo siguiente:

- Sistemas de control
- Instalaciones
- Capacitación del personal
- Sistemas críticos

El área aséptica es aquella que es diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente<sup>1</sup> y es el área donde se fabrican los medicamentos estériles. El asegurar que los límites preestablecidos de número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente se cumplan se logra a través de un monitoreo de rutina del área aséptica.

Un programa de monitoreo ambiental incluye generalmente las siguientes evaluaciones:<sup>2,3</sup>

---

<sup>1</sup> NOM-059-SSA1:2006, Buena Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. p.4

<sup>2</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999 p.669-676.

<sup>3</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.15, 32.

- a) Calidad del aire, partículas no viables
- b) Monitoreo microbiológico del aire activo (partículas viables)
- c) Monitoreo microbiológico del aire pasivo (exposición de placas)
- d) Evaluación de superficies
- e) Monitoreo del personal

El monitoreo ambiental puede identificar de manera oportuna posibles vías de contaminación, lo cual permite la implementación de acciones correctivas antes de que pueda llegar a ocurrir una contaminación del producto.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.32.

- a) Calidad del aire, partículas no viables
- b) Monitoreo microbiológico del aire activo (partículas viables)
- c) Monitoreo microbiológico del aire pasivo (exposición de placas)
- d) Evaluación de superficies
- e) Monitoreo del personal

El monitoreo ambiental puede identificar de manera oportuna posibles vías de contaminación, lo cual permite la implementación de acciones correctivas antes de que pueda llegar a ocurrir una contaminación del producto.<sup>1</sup>

#### **4. MONITOREO DE RUTINA DEL ÁREA ASÉPTICA**

El monitoreo de rutina del área aséptica tiene como objetivo principal vigilar la calidad microbiológica del aire, al personal como el principal factor generador de partículas viables, el grado de limpieza y sanitización de las superficies y las condiciones de humedad, temperatura y presión diferencial en las que opera normalmente el área aséptica para asegurar que se trabaja dentro de los límites establecidos y con esto demostrar que las condiciones estériles son conservadas en todo momento.

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.32.

#### **4.1 Clasificación de los cuartos limpios del área aséptica y niveles de concentración de partículas permitidos.**

Para realizar un monitoreo en el área aséptica, es importante conocer la clasificación de los cuartos limpios que componen dicha área. Esta clasificación será de utilidad para determinar el número de partículas viables y no viables permitidas en tales cuartos.

Por definición, un cuarto limpio es aquel cuarto en el que se controla la concentración de partículas en el aire, y que está construido y utilizado a manera de reducir al mínimo la introducción, generación y retención de partículas dentro del cuarto, y en el que otros parámetros relevantes como la temperatura, humedad y presión son controlados según sea necesario.<sup>1</sup>

La temperatura, humedad relativa y presión diferencial son condiciones que deben controlarse en un cuarto limpio; sin embargo, el elemento clave es la filtración de aire, que se logra mediante el uso de filtros de alta eficiencia para partículas de aire (HEPA, por sus siglas en inglés).<sup>2</sup> Los filtros HEPA deben ser colocados en las áreas críticas a una velocidad suficiente para barrer las partículas fuera del área de llenado/sellado y mantener el flujo de aire unidireccional durante las operaciones.

---

<sup>1</sup> ISO 14644-1:1999 Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 1: Classification of air cleanliness. p.1.

<sup>2</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p.672.

Los parámetros de velocidad establecidos para cada proceso deben ser justificados y apropiados para mantener el flujo de aire unidireccional y la calidad del aire bajo condiciones dinámicas dentro del área crítica.

En general se ha establecido una velocidad de 0.45 m/s (90 pies/minuto) para procesos asépticos, con un rango de  $\pm 20\%$ . Velocidades mayores pueden ser apropiadas para procesos que generen altos niveles de partículas.<sup>1</sup>

Los cuartos limpios son clasificados en base a la limpieza del aire (sólo partículas) y éstos tienen sus propios estándares como lo son los que se enlistan a continuación:

- Norma ISO 14644-1:1999 Cuartos limpios y ambientes controlados asociados Parte 1: Clasificación de la limpieza del aire”.
- Norma Federal 209E (EE.UU.)“Clases de limpieza de partículas en el aire en cuartos limpios y zonas limpias”.
- Guía para las Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea.

Los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO’s) se definen y reglamentan para que las concentraciones de partículas del aire cumplan con las clasificaciones establecidas.

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.6

Los resultados de los monitoreos ambientales del área aséptica deben estar dentro de los límites establecidos en los PNO's, los cuales deben estar basados en las normas regulatorias de cumplimiento y en normas de referencia.

La norma ISO 14644-1:1999 "Cuartos limpios y ambientes controlados asociados Parte 1: Clasificación de la limpieza del aire" es la norma internacional que establece la clasificación de la limpieza del aire de los cuartos limpios del área aséptica; sin embargo, cada regulación tiene o puede tener estándares diferentes.

La clasificación de los cuartos limpios (por clases) en base a la concentración máxima de partículas por metro cúbico de aire del área aséptica según la norma ISO 14644-1 se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los cuartos limpios en base a la norma ISO 14644-1

ISO Número de Clasificación	Límites de máxima concentración para partículas iguales o mayores que los tamaños considerados abajo (los límites de concentración se calcularon de acuerdo con la ecuación establecida por ISO 14644-1-Ecuación 1).					
	0,1µm	0,2µm	0,3µm	0,5µm	1µm	5,0µm
ISO Clase 1	10	2				
ISO Clase 2	100	24	10	4		
ISO Clase 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Clase 4	10 000	2.370	1 020	352	83	
ISO Clase 5	100 000	23.700	10 200	3 520	832	29
ISO Clase 6	1.000 000	237.000	102000	35 200	8 320	293
ISO Clase 7				352 000	83 200	2930
ISO Clase 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Clase 9				35 200 000	8 320 000	293.000

*Nota:* Las incertidumbres relacionadas con el proceso de medición requieren que los datos de concentración se usen con no más de tres dígitos significativos al determinar el nivel de clasificación.

La limpieza de partículas en el aire se establece en base al número de clasificación "**N**". La máxima concentración de partículas permitida, "**C<sub>n</sub>**", para cada tamaño de partícula considerado, "**D**", es determinado por la siguiente ecuación<sup>1</sup>:

*Ecuación 1. Ecuación para establecer los límites de concentración (partículas/m<sup>3</sup> de aire):*

$$C_n = 10^N \times \left[ \frac{0.1}{D} \right]^{2.08}$$

donde:

**C<sub>n</sub>** es la concentración máxima permitida (expresada en partículas/m<sup>3</sup> de aire) de partículas en el aire la cual es igual o mayor al tamaño de partícula considerado. C<sub>n</sub> redondea hacia el entero más próximo, utilizando no más de tres cifras significativas.

**N** es el número de clasificación ISO el cual va del 1 al 9. Se pueden especificar números de clasificación ISO intermedios: 0,1 es el incremento más pequeño de N permitido.

**D** es el tamaño de partícula considerado en micrómetros.

**0,1** es una constante expresada micrómetros.

---

<sup>1</sup> ISO 14644-1:1999 Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 1: Classification of air cleanliness. p.3.

El estándar farmacéutico usado en Europa para la clasificación de los cuartos limpios destinados a la fabricación de medicamentos estériles es el Anexo 1 de la Guía para las Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea (“Guide to Good Manufacturing-Practice-Manufacture of Sterile Medicinal Products” EU), la cual establece que existen cuatro grados (del A al D) para la clasificación del aire. La Tabla 2 presenta la clasificación de los cuartos limpios con base en la concentración máxima de partículas por metro cúbico de aire del área aséptica<sup>1</sup>.

Tabla 2. Clasificación de los cuartos limpios en base a la Guía para las Buenas Prácticas de Fabricación de la Unión Europea, Anexo 1, Ecuaciones.

Grado	Número máximo de partículas/m <sup>3</sup> permisible			
	En reposo (b)		En operación	
	0.5 µm	5.0 µm	0.5 µm	5.0 µm
A	3500	0	3500	0
B (a)	3500	0	350000	2000
C (a)	35,0000	2000	3500000	20000
D (a)	350,0000	20000	No definido (c)	No definido (c)

Observaciones:

(a) Para alcanzar los grados B, C y D, el número de renovaciones de aire deberá ir en función del tamaño del cuarto, así como del equipo y el personal presentes en la cuarto. El sistema de aireación debe estar equipado con filtros apropiados, como los filtros HEPA para los grados A, B y C.

<sup>1</sup> Whyte William, *Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation*. Wiley USA. Second edition. 2010. p.33.

(b) El número máximo de partículas autorizado en condiciones estáticas corresponde aproximadamente a la norma federal 209E (EE.UU.) y a las clasificaciones ISO como sigue: los grados A y B corresponden a las clases 100, M 3.5, ISO 5; el grado C a las clases 10.000, M 5.5, ISO 7 y el grado D a las clases 100.000, M 6.5, ISO 8.

(c) Las exigencias y límites para esta zona dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas.<sup>1</sup>

En México, la NOM-059-SSA1-2006, “Buenas Prácticas de Fabricación para establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”, se basa en la Guía de la Unión Europea para clasificar las áreas en donde se fabrican medicamentos estériles.

#### *4.1.1 Área Crítica – Clase 100 (ISO 5)*

El área crítica es aquella en la cual el producto estéril y los componentes primarios del empaque son expuestos al medio ambiente o a las manipulaciones asépticas (manejo de materiales o componentes y operaciones de llenado y sellado).

---

<sup>1</sup> Whyte William, *Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation*. Wiley USA. Second edition. 2010. p.33.

Ésta área es crítica debido a que el producto expuesto es susceptible a la contaminación y éste no será esterilizado posteriormente en su contenedor. Para mantener el producto estéril, es esencial que el ambiente en donde se realizan las operaciones asépticas (por ejemplo: armado del equipo y llenado) se lleven a cabo y se mantengan con calidad. Uno de los aspectos de la calidad del aire es su contenido de partículas, mismas que son importantes porque pueden entrar en el producto como un contaminante extraño y puede actuar también como un vehículo para los microorganismos.<sup>1</sup>

Se debe contar con un diseño adecuado de los sistemas manejadores de aire para minimizar el contenido de partículas de un área crítica. Una cantidad de partículas aceptable en el aire en la proximidad inmediata de los contenedores/cierres y operaciones de llenado/sellado en condiciones estériles, sería cuando se tenga un conteo de partículas por metro cúbico no mayor a 3520 en un rango de tamaño de 0,5 µm, y mayor cuando el conteo se realiza en ubicaciones representativas normalmente no más alejadas de un pie de distancia respecto del sitio de trabajo, dentro del flujo de aire, y durante las operaciones de llenado/cierre. Este nivel de limpieza del aire se conoce también como Clase 100 (ISO Clase 5).

---

<sup>1</sup>ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.5-6.

#### *4.1.2 Áreas limpias de soporte*

Las áreas limpias de soporte pueden tener varias funciones y clasificaciones, muchas áreas de soporte funcionan como zonas en las cuales componentes no estériles, formulaciones, materiales en proceso, equipo y contenedores/cierres son preparados, mantenidos o transferidos.<sup>1</sup>

Estos ambientes son diseñados cuando se requiere minimizar los niveles de contaminación por partículas en el producto final y el control de la carga microbiana sobre artículos y componentes que posteriormente son esterilizados.

La naturaleza de las actividades realizadas en un área de soporte determina su clasificación. La FDA (Departamento de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América) recomienda que el área que se encuentre inmediata (adyacente) al proceso aséptico, como mínimo debe ser de clase 10,000 (ISO 7) en condiciones dinámicas.

Las áreas de manufactura pueden también ser clasificadas como clase 1,000 (ISO 6) o para mantener el entorno aséptico en el cuarto de llenado como clase 100 (ISO 5).

---

<sup>1</sup>ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.5-7.

Un área clasificada como clase 100,000 (ISO 8) es apropiada para actividades menos críticas (por ejemplo: limpieza de equipos).<sup>1</sup>

### 1.1.3 Transferencia de materiales a través de túneles (*Pass-through*)

Los artículos requeridos dentro de los cuartos limpios pueden ser transferidos dentro y fuera de los cuartos limpios a través de túneles o cámaras, mejor conocidos como *Pass-through*. Estas cámaras pueden incluir filtros HEPA para tener aire limpio, según la clasificación de los cuartos limpios que sea requerida.

La ventaja de usar éstos túneles o cámaras es que reducen la necesidad de que el personal tenga que ingresar a los cuartos limpios y de esta manera disminuye el riesgo de que exista contaminación.

El tamaño de estas cámaras es variable y depende del tamaño de los materiales que serán atravesados. Generalmente son de acero inoxidable y tienen los acabados especiales requeridos en los cuartos limpios de la industria farmacéutica.<sup>2,3</sup>

---

<sup>1</sup>ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.7.

<sup>2</sup>Whyte William, *Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation*. Wiley USA. Second edition. 2010. p.283-284.

<sup>3</sup>Clean Air Products. [www.cleanairproducts.com](http://www.cleanairproducts.com)

Figura 1. Pass-through



#### **4.2 Programa de monitoreo ambiental.**

La evaluación de la calidad del aire y de las superficies de los cuartos limpios debe comenzar con un programa escrito bien definido.

El programa de monitoreo debe cubrir todos los turnos de producción e incluir el aire, suelos, paredes, personal y superficies de equipos, incluyendo las superficies críticas que entran en contacto con el producto, envases y sistema cierre-contenedor.

Deben existir Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) los cuales deben incluir al menos:

- Frecuencia de muestreo.
- Cuando se tomarán las muestras (es decir, durante el proceso o al final de éste).
- Duración de los muestreos.

Figura 1. Pass-through



#### **4.2 Programa de monitoreo ambiental.**

La evaluación de la calidad del aire y de las superficies de los cuartos limpios debe comenzar con un programa escrito bien definido.

El programa de monitoreo debe cubrir todos los turnos de producción e incluir el aire, suelos, paredes, personal y superficies de equipos, incluyendo las superficies críticas que entran en contacto con el producto, envases y sistema cierre-contenedor.

Deben existir Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) los cuales deben incluir al menos:

- Frecuencia de muestreo.
- Cuando se tomarán las muestras (es decir, durante el proceso o al final de éste).
- Duración de los muestreos.

- Tamaño de la muestra (por ejemplo, de superficie, volumen de aire).
- Equipo y técnicas de muestreo específicas.
- Niveles de alerta y de acción.
- Cómo dar respuesta a las desviaciones de los límites de alerta o de acción.
- Listado de los lugares que específicamente se muestrearán (para lograr que la toma de muestras sea reproducible).
- Roles y uso de desinfectantes.

Tanto el programa como la frecuencia y ubicación del muestreo deben ser seleccionados con base a su relación con la operación realizada y las muestras deben ser tomadas en base a los PNO's.

En cuanto al tamaño de la muestra, ésta debe ser suficiente para lograr una óptima detección de contaminantes ambientales esperados en un área limpia, aunque también se debe considerar que los métodos de monitoreo ambiental no siempre recuperan los microorganismos presentes en el área muestreada, en especial si se encuentran en pequeñas concentraciones.

Es importante tomar en cuenta que los lugares que representen mayor riesgo microbiológico para el producto deben ser los puntos clave del programa de monitoreo ambiental; en especial, es importante monitorear la calidad

microbiológica del área crítica para determinar si las condiciones asépticas se mantienen durante el llenado y sellado del producto.

Las muestras de aire y superficies deben tomarse en los lugares donde se expone el producto durante la fabricación del mismo y el muestreo de las superficies críticas debe realizarse al final del proceso para evitar el contacto directo con superficies estériles durante el proceso.

El detectar contaminación microbiana en un sitio crítico no necesariamente quiere decir que el lote se deba de rechazar, tendrá que realizarse una investigación incluyendo información de la operación y deberá considerarse que puede existir una baja incidencia de falsos positivos, por lo que el llegar a tener resultados de crecimiento deberá interpretarse como un tipo de tendencia adversa y en caso de que se incremente la incidencia del crecimiento microbiano se deberá rastrear la causa de dicha contaminación microbiana.

En ausencia de cualquier tendencia adversa, el tener un sólo resultado por encima del nivel de acción debe dar lugar a una evaluación del lote involucrado y determinarse las acciones correctivas correspondientes<sup>1</sup>.

En cualquiera de los dos casos (tendencia adversa o resultados por encima del nivel de acción), deberán realizarse las pruebas necesarias para asegurar la integridad, pureza y calidad del lote.<sup>1</sup>

#### ***4.3 Establecimiento de niveles y tendencias de control microbiológico.***

Los niveles de monitoreo microbiológico deben establecerse en base al sitio de muestreo y estar basados en la necesidad de mantener el control microbiológico adecuado en toda la instalación. También se pueden considerar datos de monitoreos ambientales históricos, de los llenados simulados, de la calificación de los cuartos limpios, y de los estudios de sanitización. Los datos de operaciones similares también pueden ser útiles en el establecimiento de los niveles de acción y de alerta, especialmente para una nueva operación.

Los datos de monitoreo ambiental pueden proporcionar información sobre la calidad ambiental del área de fabricación; por ello, cada resultado de un muestreo debe ser comparado individualmente con los niveles de alerta y de acción y no el promedio de los resultados ya que el promediar puede enmascarar resultados fuera de especificaciones. En caso de encontrar un resultado dentro del nivel de alerta se deben de tomar las acciones correctivas necesarias e iniciar una investigación exhaustiva para encontrar la causa raíz de dicho resultado.

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.32-33.

En cualquiera de los dos casos (tendencia adversa o resultados por encima del nivel de acción), deberán realizarse las pruebas necesarias para asegurar la integridad, pureza y calidad del lote.<sup>1</sup>

#### ***4.3 Establecimiento de niveles y tendencias de control microbiológico.***

Los niveles de monitoreo microbiológico deben establecerse en base al sitio de muestreo y estar basados en la necesidad de mantener el control microbiológico adecuado en toda la instalación. También se pueden considerar datos de monitoreos ambientales históricos, de los llenados simulados, de la calificación de los cuartos limpios, y de los estudios de sanitización. Los datos de operaciones similares también pueden ser útiles en el establecimiento de los niveles de acción y de alerta, especialmente para una nueva operación.

Los datos de monitoreo ambiental pueden proporcionar información sobre la calidad ambiental del área de fabricación; por ello, cada resultado de un muestreo debe ser comparado individualmente con los niveles de alerta y de acción y no el promedio de los resultados ya que el promediar puede enmascarar resultados fuera de especificaciones. En caso de encontrar un resultado dentro del nivel de alerta se deben de tomar las acciones correctivas necesarias e iniciar una investigación exhaustiva para encontrar la causa raíz de dicho resultado.

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.32-33.

La unidad de control de calidad debe realizar la supervisión de rutina de los datos de monitoreo ambiental y de personal a corto plazo (por ejemplo, diario, semanal, mensual, trimestral) y de las tendencias a largo plazo.

Los informes sobre las tendencias deben incluir los datos generados por turno, ubicación, cuarto, operador, u otros parámetros. La unidad de control de calidad debe ser la responsable de realizar informes de datos especiales (por ejemplo, un determinado aislamiento para la búsqueda de algún microorganismo durante un período de un año) con el objetivo de investigar los resultados más allá de los niveles establecidos y de establecer medidas de seguimiento. Los cambios significativos en la flora microbiana se deben considerar en la revisión de los datos de monitoreo ambiental vigentes<sup>1</sup>.

Los PNO's deben definir el sistema mediante el cual los supervisores serán informados y actualizados sobre las tendencias y las investigaciones del control microbiológico<sup>1</sup>.

#### **4.4 Sanitización de los Cuartos Limpios**

La limpieza y sanitización son dos de los factores importantes que se deben cuidar en un área aséptica.

---

<sup>1</sup>RA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.33.

La unidad de control de calidad debe realizar la supervisión de rutina de los datos de monitoreo ambiental y de personal a corto plazo (por ejemplo, diario, semanal, mensual, trimestral) y de las tendencias a largo plazo.

Los informes sobre las tendencias deben incluir los datos generados por turno, ubicación, cuarto, operador, u otros parámetros. La unidad de control de calidad debe ser la responsable de realizar informes de datos especiales (por ejemplo, un determinado aislamiento para la búsqueda de algún microorganismo durante un período de un año) con el objetivo de investigar los resultados más allá de los niveles establecidos y de establecer medidas de seguimiento. Los cambios significativos en la flora microbiana se deben considerar en la revisión de los datos de monitoreo ambiental vigentes<sup>1</sup>.

Los PNO's deben definir el sistema mediante el cual los supervisores serán informados y actualizados sobre las tendencias y las investigaciones del control microbiológico<sup>1</sup>.

#### **4.4 Sanitización de los Cuartos Limpios**

La limpieza y sanitización son dos de los factores importantes que se deben cuidar en un área aséptica.

---

<sup>1</sup>ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.33.

La *limpieza* es un proceso que remueve polvo y otras partículas de las superficies y por tanto previene la acumulación de contaminantes. La *sanitización* es un proceso de limpieza que destruye microorganismos patógenos presentes en las superficies.<sup>1</sup>

La eficacia, la idoneidad y las limitaciones de los agentes sanitizantes y de los procedimientos de sanitización que serán usados en los cuartos limpios deben ser evaluados. La eficacia de estos sanitizantes y de los procedimientos deben medirse por su capacidad para garantizar que los posibles contaminantes son eliminados adecuadamente de las superficies. Para evitar la introducción de contaminantes, los sanitizantes deben ser estériles, manejados en recipientes adecuados (por ejemplo, estériles) y usados no más allá de los periodos de tiempo previamente especificados en los PNO's.

Los sanitizantes utilizados rutinariamente deben ser eficaces contra la flora microbiana normal. Cabe mencionar que muchos de los sanitizantes comunes no son efectivos contra las esporas (por ejemplo, el alcohol isopropílico es ineficaz contra las esporas de *Bacillus* sp.). Por lo tanto, un buen programa de sanitización incluye un agente esporicida, utilizado en base a un rol y cuando los resultados ambientales sugieran la presencia de organismos esporulados.

---

<sup>1</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 646.

En caso de existir microorganismos asociados a las tendencias adversas, éstos pueden ser investigados en cuanto a su sensibilidad a los sanitizantes empleados en los cuartos limpios de los cuales fueron aislados.<sup>1</sup>

Los procedimientos de sanitización deben ser descritos a detalle (por ejemplo, la preparación, el rol de frecuencia, tiempo de contacto). Una vez establecidos los procedimientos de sanitización, su eficacia debe ser evaluada utilizando un programa de rutina de monitoreo ambiental.

#### ***4.5 Monitoreo de Superficies***

En cualquier superficie puede acumularse polvo u otros residuos que pueden ocasionar contaminación microbiológica, por ello es necesario controlar mediante una buena limpieza y desinfección las superficies que puedan afectar la calidad del producto. La efectividad de la limpieza y la sanitización se debe verificar mediante el Monitoreo Microbiológico de dichas superficies.

Una superficie limpia puede ser definida como aquella que no presenta cantidades significantes de contaminación o que el grado de limpieza que tiene es suficiente como para no causar contaminación o alteración al producto o proceso<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.34.

<sup>2</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 660.

En caso de existir microorganismos asociados a las tendencias adversas, éstos pueden ser investigados en cuanto a su sensibilidad a los sanitizantes empleados en los cuartos limpios de los cuales fueron aislados.<sup>1</sup>

Los procedimientos de sanitización deben ser descritos a detalle (por ejemplo, la preparación, el rol de frecuencia, tiempo de contacto). Una vez establecidos los procedimientos de sanitización, su eficacia debe ser evaluada utilizando un programa de rutina de monitoreo ambiental.

#### **4.5 Monitoreo de Superficies**

En cualquier superficie puede acumularse polvo u otros residuos que pueden ocasionar contaminación microbiológica, por ello es necesario controlar mediante una buena limpieza y desinfección las superficies que puedan afectar la calidad del producto. La efectividad de la limpieza y la sanitización se debe verificar mediante el Monitoreo Microbiológico de dichas superficies.

Una superficie limpia puede ser definida como aquella que no presenta cantidades significantes de contaminación o que el grado de limpieza que tiene es suficiente como para no causar contaminación o alteración al producto o proceso<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.34.

<sup>2</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 660.

El monitoreo de superficies implica algunas como las que se enlistan a continuación<sup>1</sup>:

- Superficies que están en contacto con el producto
- Pisos
- Paredes
- Equipos

El monitoreo de superficies debe comenzarse en las áreas de principal interés (área crítica). La ubicación de los puntos de muestreo y la frecuencia pueden variar; es conveniente hacer un mapa detallado del área para ubicar los lugares específicos que se monitorearán y los puntos a muestrear deben basarse en los niveles de carga microbiana, en las áreas críticas del proceso, etc. Generalmente, en las áreas críticas, la toma de muestra se realiza en zonas de 60.96 cm x 60.96 cm y en las áreas de ambiente controlado, la toma de muestra se realiza en zonas de 243.84 cm x 243.84 cm.

La eficiencia de las limpiezas y sanitizaciones usadas en los cuartos limpios puede ser monitoreada mediante la técnica de hisopos o la técnica placas de contacto de superficies.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 660-661.

#### 4.5.1. Placas de Contacto

Uno de los métodos más empleados para realizar el muestreo de superficies es utilizando las placas de contacto. Las placas RODAC<sup>®</sup> (Replicate Organism Direct Agar Contact)<sup>1</sup> son el instrumento para el muestreo de superficies más común. Estas placas de contacto contienen una superficie de agar de forma convexa para lograr un buen contacto con la superficie a muestrear.

Las placas se deben destapar lo más cerca posible de la superficie que será monitoreada, posteriormente la placa se presiona contra dicha superficie intentando que toda el área del medio de cultivo de la placa toque la superficie para que los microorganismos se peguen al agar; finalmente debe limpiarse la superficie muestreada con un sanitizante que se encuentre incluido en el PNO de Sanitización.

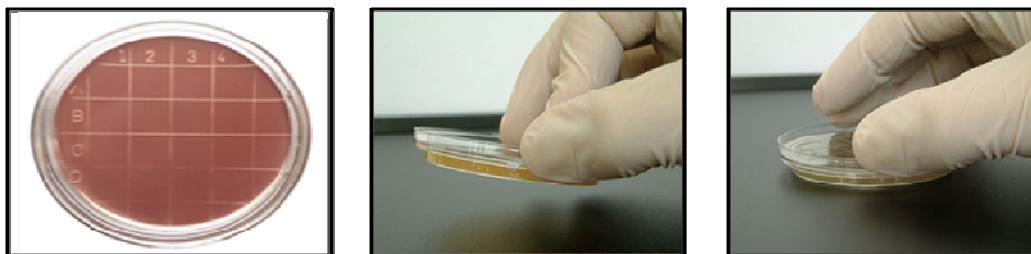
Aproximadamente 25 cm<sup>2</sup> son muestreados por cada placa y esto a su vez puede ser convertido en el número de microorganismos por centímetro cuadrado. Las placas RODAC<sup>®</sup> pueden comprarse ya listas para usarse o pueden ser preparadas.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Scharlau Chemie, S.A. <http://www.scharlau.com>

<sup>2</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 205-206.

Figura 2. Placas de contacto RODAC<sup>®</sup><sup>1</sup>



Las desventajas de usar placas RODAC<sup>®</sup> son que dejan residuos del medio en las superficies muestreadas, la dificultad de verter el medio a la placa, ya que debe de quedar una superficie convexa (si se preparan), el costo si las placas son compradas ya preparadas y la restricción de ser usadas en superficies planas. Aunque tiene ciertas ventajas como el costo si se preparan, la facilidad de uso y un buen recobro.

Otro producto similar a las placas RODAC<sup>®</sup> son las llamadas placas de contacto HYCON<sup>®</sup>, las cuales a diferencia de las RODAC<sup>®</sup>, son placas de contacto de plástico flexibles y cuadradas, las cuales contienen medio de cultivo. La superficie de contacto de estas placas es de 5 cm x 5 cm (25 cm<sup>2</sup>) por lo que se encuentra dentro del intervalo recomendado por la USP 2010 <1116>: 4.9 x 4.9 cm – 5.48 x 5.48 cm (24-30cm<sup>2</sup>).<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scharlau Chemie, S.A. <http://www.scharlau.com>

<sup>2</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 206.

Este tipo de placa fue diseñada específicamente para su uso en áreas asépticas y en comparación con las placas RODAC<sup>®</sup>, la flexibilidad de las placas HYCON<sup>®</sup> hace más sencillo el muestreo y por su diseño, puede haber un mejor contacto del área del medio de cultivo con la superficie ya que ofrecen la posibilidad de muestrear superficies curvas.

Figura 3. Placas de contacto HYCON<sup>®</sup><sup>1</sup>



#### 4.5.2 Hisopos

Existen hisopos de algodón o de esponja, que humedecidos en soluciones isotónicas pueden ser utilizados de manera cualitativa o cuantitativa para el monitoreo de superficies. Son excelentes si se usan para un muestreo cualitativo debido a que pueden usarse para muestrear casi cualquier superficie sensible, posteriormente el hisopo (conteniendo la muestra) puede ser colocado dentro de un tubo con medio de cultivo líquido para posteriormente hacer una identificación de los microorganismos presentes en la muestra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Biotest Microbiological Corp. [www.biotest.de](http://www.biotest.de)

Un aspecto que debe ser considerado al usar cualquiera de los dos tipos de hisopos es que ambos pueden desprender partículas de algodón o espuma y estas partículas pueden poner en riesgo a la muestra.

Otra opción del uso de hisopos, es para tener un muestreo cuantitativo; los microorganismos recolectados son removidos del hisopo con búffer, éste se pasa por una membrana de filtración o se siembra en una placa para que posteriormente los microorganismos puedan ser contados, aunque cuando se va a hacer una recuperación cuantitativa es conveniente usar hisopos de alginato de calcio para obtener buenos resultados de recobro. Después de que se muestrea la superficie, el hisopo se coloca dentro de un tubo que contenga solución estéril de Ringer y se adiciona una solución de hexametáfosfato de sodio. La solución resultante se verte en una placa parcial o totalmente para poder realizar el conteo de los microorganismos.

La ventaja de este método es que la muestra completa del hisopo es sembrada en la placa y por tanto no existe posible pérdida de microorganismos pero la desventaja es que algunos microorganismos no crecen en presencia de alginato de calcio o de hexametáfosfato de sodio.<sup>1</sup>

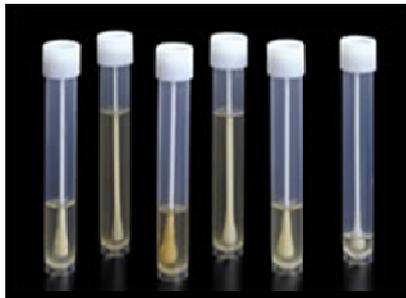
---

<sup>1</sup>Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 206.

Este método es posiblemente el mejor cuantitativamente hablando, aunque la muestra requiere de tratamientos posteriores al muestreo y esto puede ser poco eficiente en procesos largos, cuando se tienen muchas muestras o cuando se requieren los resultados prontamente.<sup>1</sup>

El uso de los hisopos de forma cuantitativa para el monitoreo de superficies es similar al método con placas de contacto aunque tiene la ventaja de que el usar los hisopos permite el muestreo de espacios pequeños o de forma irregular, son baratos, fáciles de usar y se consiguen fácilmente aunque la desventaja es que hay una cierta tendencia a que otros microorganismos crezcan en el medio líquido.<sup>2</sup>

Figura 4. Hisopos estériles



<sup>1</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 206.

<sup>2</sup> Instrumentación Científico Técnica (ICT, S.L.). <http://ictsl.net/>

Es importante aclarar que ningún método biológico es absoluto y que los resultados del muestreo son sólo una porción de los microorganismos presentes en una superficie. También es importante considerar que las técnicas de muestreo son mejores si se combinan: hisopos + placas RODAC®.

#### **4.6 Monitoreo Ambiental**

La utilidad de medir las partículas presentes en el aire, es asegurar la baja presencia de microorganismos en el área y la integridad de los productos. Las partículas presentes en el aire pueden ser de dos tipos:

- a) Partículas viables
- b) Partículas no viables

La diferencia entre las partículas viables y no viables es que las viables tienen la capacidad de poder reproducirse bajo condiciones ambientales apropiadas.<sup>1</sup> Sin embargo, ciertas partículas no viables, como por ejemplo el polvo, pueden ser un medio de transporte para los microorganismos.

El monitoreo de las partículas viables y no viables tienen como propósito común el conteo de partículas presentes en un área.

---

<sup>1</sup> NOM-059-SSA1:2006, Buena Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. p. 6.

Es importante aclarar que ningún método biológico es absoluto y que los resultados del muestreo son sólo una porción de los microorganismos presentes en una superficie. También es importante considerar que las técnicas de muestreo son mejores si se combinan: hisopos + placas RODAC®.

#### **4.6 Monitoreo Ambiental**

La utilidad de medir las partículas presentes en el aire, es asegurar la baja presencia de microorganismos en el área y la integridad de los productos. Las partículas presentes en el aire pueden ser de dos tipos:

- a) Partículas viables
- b) Partículas no viables

La diferencia entre las partículas viables y no viables es que las viables tienen la capacidad de poder reproducirse bajo condiciones ambientales apropiadas.<sup>1</sup> Sin embargo, ciertas partículas no viables, como por ejemplo el polvo, pueden ser un medio de transporte para los microorganismos.

El monitoreo de las partículas viables y no viables tienen como propósito común el conteo de partículas presentes en un área.

---

<sup>1</sup> NOM-059-SSA1:2006, Buena Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. p. 6.

Ambos tipos de partículas pueden provenir de distintas fuentes, la composición y la distribución del tamaño de partícula dependen de la naturaleza de la fuente.

#### *4.6.1 Monitoreo de partículas viables*

El monitoreo de aire es la primer técnica usada para determinar la calidad microbiológica del aire. La finalidad de un monitoreo de partículas viables es evidenciar las condiciones microbiológicas de las áreas crítica y de las áreas de soporte y con esto determinar la calidad ambiental y por tanto la calidad del producto.<sup>1</sup>

Se debe diseñar un programa de monitoreo ambiental de partículas viables para asegurar la efectividad de los métodos y sistemas de control de estas partículas como los filtros HEPA, las sanitizaciones y los procedimientos de operación y vestido aséptico.

El monitoreo de partículas viables se realiza de manera **activa** y **pasiva**.

De manera **activa** se puede hacer con distintos equipos o dispositivos. Uno de los equipos muestreadores de aire más utilizados en la industria farmacéutica son los portátiles que incluyen placas con medio de cultivo,

---

<sup>1</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 197.

estos equipos permiten programar el volumen de muestreo antes de iniciar la operación, el aire se aspira a través de una tapa perforada con orificios y la retención de las partículas se hace en una placa Petri de tamaño estándar o en una placa de contacto con el correspondiente medio de cultivo. Un sensor de flujo de masa de tecnología avanzada garantiza un caudal de aspiración constante durante la toma de las muestras, se ajusta automáticamente las variaciones del nivel de medio de cultivo en la placa, de la tapa perforada y la densidad del aire.

Estos equipos se ponen a funcionar manteniéndose estáticos a la altura de trabajo del operador durante el tiempo que dura el muestreo. Una vez que se termina de coleccionar el volumen de aire requerido, se apaga el muestreador de aire y se tapa inmediatamente la caja Petri teniendo cuidado de no tocar el medio de cultivo para evitar contaminaciones.<sup>1</sup>

Figura 5. Sistemas de control microbiológico del aire MAS-100<sup>®1</sup>



<sup>1</sup> VWR International. <http://es.vwr.com/>

La secuencia de muestreo debe ser iniciado con áreas críticas y terminar con las áreas de soporte.

Por otra parte, el monitoreo de aire **pasivo** se realiza con placas, las cuales contienen medio de cultivo. Estas placas se exponen al medio ambiente de los cuartos limpios. Estas placas se pueden colocar en los lugares donde exista mayor riesgo de contaminación del producto.

Es importante considerar que las condiciones de exposición pueden desecar el medio de cultivo de la placa y esto puede inhibir de cierta manera el crecimiento de microorganismos. Los resultados obtenidos del muestreo pasivo del aire pueden ser de gran utilidad cuando se combinan con los resultados de otro tipo de muestreos.<sup>1</sup>

#### *4.6.2 Monitoreo de partículas no viables*

La importancia de monitorear la cantidad de partículas no viables en los cuartos limpios es asegurar la calidad y apariencia del producto, así como también la seguridad de los operadores, además de que la presencia de partículas no viables puede cambiar el grado de pureza del producto.

---

<sup>1</sup>ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.34.

Por tal razón, los productos que son manufacturados en el área aséptica deben estar libres de contaminación por este tipo de partículas<sup>1</sup>.

La presencia de partículas no viables puede llegar a afectar procesos y por tanto, la calidad del producto; por ejemplo, durante la manufactura de polvos para formas farmacéuticas sólidas como las tabletas, puede afectar el proceso de compactación debido al tamaño y forma de las partículas.

Actualmente el conteo de partículas no viables se realiza por medio de equipos contadores de partículas portátiles.

Figura 6. Contador de partículas Met One<sup>®2</sup>



En la siguiente tabla se presentan los niveles permitidos de partículas no viables y los niveles de acción del monitoreo microbiológico del aire.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 152.

<sup>2</sup> Hach, <http://www.hach.com>

<sup>3</sup> ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice, 2004. p.5.

Tabla 3. Clasificación de aire<sup>a</sup>

Clasificación de un Área Limpia (0.5µm partículas/ft <sup>3</sup> )	Designación ISO <sup>b</sup>	≥0.5 µm partículas/m <sup>3</sup>	Niveles de acción microbiológico del Aire Activo <sup>c</sup> (UFC/m <sup>3</sup> )	Niveles de acción microbiológicos de colonización de Placa <sup>c,d</sup> (diám. 90mm; UFC/4h)
100	5	3,520	1 <sup>e</sup>	1 <sup>e</sup>
1000	6	35,200	7	3
10,000	7	352,200	10	5
100,000	8	3,520,000	100	50

Observaciones:

a. Todas las clasificaciones están basadas en datos medidos en las proximidades de los materiales o artículos expuestos durante los períodos de actividad.

b. Las denominaciones ISO 14644-1 proporcionan valores de concentración de partículas uniformes para cuartos limpios en múltiples industrias. En la denominación ISO 5 la concentración de partículas es igual a la clase 100, y aproximadamente igual al grado A de la Guía de Buenas Prácticas de manufactura de Medicamentos Estériles de la Unión Europea (Guide to Good Manufacturing -Practice-Manufacture of Sterile Medicinal Products” EU).

c. Los valores representan los niveles recomendados de la calidad ambiental. Pueden encontrarse alternativas adecuadas para establecer los niveles de acción microbiológica debido a la naturaleza de la operación o método de análisis.

d. El uso adicional de placas es opcional aunque deberá estar soportado por un análisis de riesgo.

e. Las muestras de la Clase 100 (ISO 5) normalmente no producen contaminantes microbiológicos.

#### ***4.7 Monitoreo del Personal***

El personal que interviene en los procesos asépticos juega un papel muy importante ya que éste interacciona durante todo el proceso con el producto y se le considera la principal fuente de contaminación tanto de partículas viables como no viables, por ello es importante que el personal esté calificado en cuanto a la técnica de vestido aséptico y en los comportamientos asépticos, así como también en la operación del proceso para reducir el riesgo que representa el personal para el proceso.

Es importante controlar la posible contaminación hacia los procesos asépticos que pueda existir por parte del personal y una forma de hacerlo es utilizando los uniformes adecuados. Para las áreas de procesamiento aséptico se deben utilizar uniformes que cubran completamente el cuerpo humano, no deben de quedar partes expuestas. Estos uniformes deben ser estériles, estar libres de contaminantes químicos y de partículas contaminantes.

d. El uso adicional de placas es opcional aunque deberá estar soportado por un análisis de riesgo.

e. Las muestras de la Clase 100 (ISO 5) normalmente no producen contaminantes microbiológicos.

#### ***4.7 Monitoreo del Personal***

El personal que interviene en los procesos asépticos juega un papel muy importante ya que éste interacciona durante todo el proceso con el producto y se le considera la principal fuente de contaminación tanto de partículas viables como no viables, por ello es importante que el personal esté calificado en cuanto a la técnica de vestido aséptico y en los comportamientos asépticos, así como también en la operación del proceso para reducir el riesgo que representa el personal para el proceso.

Es importante controlar la posible contaminación hacia los procesos asépticos que pueda existir por parte del personal y una forma de hacerlo es utilizando los uniformes adecuados. Para las áreas de procesamiento aséptico se deben utilizar uniformes que cubran completamente el cuerpo humano, no deben de quedar partes expuestas. Estos uniformes deben ser estériles, estar libres de contaminantes químicos y de partículas contaminantes.

Figura 7. Uniforme para el área aséptica



Un adecuado lavado de manos antes de vestirse para entrar a un proceso aséptico reduce el riesgo de contaminación.

Figura 8. Lavado de manos



Los entrenamientos del personal son una indirecta pero muy importante manera de controlar la contaminación del personal hacia los procesos asépticos. El evaluar continuamente al personal para comprobar el completo entendimiento de los métodos y procedimientos para el control ambiental, la operación y el comportamiento y vestido aséptico es fundamental para lograr un exitoso control de la contaminación dentro del área aséptica.

Es importante realizar monitoreos microbiológicos al personal, los cuales deben realizarse en base al área en la que labora, para asegurar que éste no sea fuente de contaminación.

Una forma de monitorear al personal es muestrear el uniforme en diferentes puntos después del vestido y de esta manera también se evalúa la técnica de vestido de cada persona. El muestreo se realiza usando placas RODAC (o dispositivos similares) las cuales posteriormente se incuban y se cuentan las unidades formadoras de colonias (UFC), en caso de que hubiera. De la misma manera se realiza un muestreo de personal al final del turno. Los resultados de estos monitoreos deben considerarse para calificar al personal que trabajará en los procesos asépticos.<sup>1</sup>

Los puntos a monitorear en el personal pueden ser los que se enlistan a continuación:

- Goggles
- Escafandra
- Pecho
- Antebrazo derecho
- Antebrazo izquierdo
- Guante mano derecha
- Guante mano izquierda

---

<sup>1</sup> Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, *Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products*. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. p. 673-674.

Figura 9. Monitoreo del personal



Otra herramienta para monitorear microbiológicamente al personal son los exámenes médicos, los cuales deben realizarse de forma periódica (al menos dos veces al año) y mediante éstos se podrá evaluar la condición de salud que el personal que labora en el área aséptica tiene, ya que únicamente debe considerarse al personal que se encuentre saludable con el fin de evitar posibles contaminaciones.

#### ***4.8 Frecuencia de monitoreo (partículas viables y no viables)***

La NOM-059-SSA1:2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” establece la frecuencia del monitoreo de partículas viables y partículas no viables de acuerdo a la clasificación de los cuartos.

Figura 9. Monitoreo del personal



Otra herramienta para monitorear microbiológicamente al personal son los exámenes médicos, los cuales deben realizarse de forma periódica (al menos dos veces al año) y mediante éstos se podrá evaluar la condición de salud que el personal que labora en el área aséptica tiene, ya que únicamente debe considerarse al personal que se encuentre saludable con el fin de evitar posibles contaminaciones.

#### ***4.8 Frecuencia de monitoreo (partículas viables y no viables)***

La NOM-059-SSA1:2006 “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” establece la frecuencia del monitoreo de partículas viables y partículas no viables de acuerdo a la clasificación de los cuartos.

La siguiente tabla presenta la frecuencia de monitoreo en base a la clase de los cuartos.

Tabla 4. Frecuencia de muestreo.

<b>Clase</b>	<b>Frecuencia de monitoreo de Partículas No Viabiles</b>	<b>Frecuencia de monitoreo de Partículas Viabiles</b>
<i>A</i>	Por turno de producción	Diaria y por cada turno de producción
<i>B</i>	Cada 6 meses	Diaria y por cada turno de producción
<i>C</i>	Cada 6 meses	Semanalmente
<i>D</i>	Cada 6 meses	Mensualmente

La frecuencia de monitoreo aplica para condiciones de producción en las áreas, en caso de que no sea así se debe establecer un programa de monitoreo ambiental de acuerdo a un procedimiento correspondiente.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> NOM-059-SSA1:2006, Buena Prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. p.32-33.

## 5. DISCUSIÓN

De manera general, el monitoreo del área aséptica tiene la finalidad de observar las condiciones normales de operación en las que se trabaja para garantizar el mantenimiento de las condiciones asépticas.

La existencia de filtros HEPA en el área aséptica, especialmente en la zona crítica, y el buen funcionamiento de estos filtros, ayudan en gran medida a mantener el grado de limpieza necesaria del aire; es decir, ayudan a controlar la concentración y tamaño de partículas presentes en el aire del área aséptica. Otro factor importante que ayuda a mantener las condiciones asépticas es el de la limpieza y la sanitización, estos dos procesos ayudan a remover partículas viables y no viables que pudieran llegar a estar presentes en el suelo, techo, paredes, equipos, guantes y uniformes. Por ello es importante monitorear las superficies ya que de esta manera se evalúa la calidad de la limpieza y la eficiencia de la sanitización.

La calificación de los operadores y en general de todo el personal que interviene en un proceso aséptico es uno de los requerimientos de las Buenas Prácticas de Fabricación pero además es el punto clave en este tipo de procesos ya que el personal es la principal fuente de contaminación. El que el personal esté calificado y que aplique en todo momento los comportamientos asépticos garantiza en gran parte el mantenimiento de las condiciones asépticas y por tanto la calidad y esterilidad del producto.

Contar con un programa de monitoreo ambiental proporciona información sobre la calidad ambiental del proceso aséptico, así como las tendencias ambientales de los cuartos limpios. Por ello, el realizar monitoreos en el área aséptica de manera rutinaria puede ser una herramienta que ayude a identificar oportunamente contaminantes tanto viables como no viables que pudieran poner en riesgo la calidad del producto y de esta manera también, establecer las acciones correctivas necesarias.

Sin embargo, el establecimiento de un programa de monitoreo del área aséptica y su estricto cumplimiento es una medida preventiva que evitará la presencia de contaminación y que por tanto garantizará la condición de esterilidad de los productos fabricados en esta área.

Es importante considerar que el cumplimiento del programa de monitoreo implica el trabajo en equipo de las áreas involucradas directamente en la fabricación de éstos productos, pero también de las áreas de soporte. Es decir, es trabajo tanto del área de manufactura, la cual es la principal encargada de la fabricación, pero también del área de Aseguramiento de Calidad, la cual se encarga de verificar que los parámetros, metodologías y las Buenas Prácticas de Fabricación establecidas en los PNO's se cumplan a lo largo de todo el proceso, además de que el personal de esta área puede ser la encargada de realizar los monitoreos.

También es trabajo del área de microbiología, ya que es el área encargada de incubar, leer y reportar los resultados referentes a los monitoreos microbiológicos. De esta manera se vencerá un importante reto dentro del área aséptica al no tener eventos atípicos o tendencias negativas y se habrá cumplido el objetivo de mantener las condiciones de esterilidad del área y generar un producto de calidad.

## **6. CONCLUSIONES**

Es necesario contar con un programa de monitoreo rutinario del área aséptica como una herramienta de acción preventiva, el cual sea lo suficiente robusto y considere el monitoreo de partículas viables y no viables. Los resultados de los monitoreos pueden ser de ayuda para identificar oportunidades de mejora o para establecer programas de mejora continua.

El monitoreo permite, además de evaluar la calidad del aire y generar un flujo continuo de información que sirve para observar las tendencias del área aséptica, evaluar indirectamente el cumplimiento de procedimientos y de las Buenas Prácticas de Fabricación, lo que en conjunto finalmente garantiza la esterilidad del producto y esto se traduce en ofrecer a los pacientes un producto de calidad que lejos de poner en riesgo su salud, lo ayude a reestablecerla y/o a conservarla.

También es trabajo del área de microbiología, ya que es el área encargada de incubar, leer y reportar los resultados referentes a los monitoreos microbiológicos. De esta manera se vencerá un importante reto dentro del área aséptica al no tener eventos atípicos o tendencias negativas y se habrá cumplido el objetivo de mantener las condiciones de esterilidad del área y generar un producto de calidad.

## **6. CONCLUSIONES**

Es necesario contar con un programa de monitoreo rutinario del área aséptica como una herramienta de acción preventiva, el cual sea lo suficiente robusto y considere el monitoreo de partículas viables y no viables. Los resultados de los monitoreos pueden ser de ayuda para identificar oportunidades de mejora o para establecer programas de mejora continua.

El monitoreo permite, además de evaluar la calidad del aire y generar un flujo continuo de información que sirve para observar las tendencias del área aséptica, evaluar indirectamente el cumplimiento de procedimientos y de las Buenas Prácticas de Fabricación, lo que en conjunto finalmente garantiza la esterilidad del producto y esto se traduce en ofrecer a los pacientes un producto de calidad que lejos de poner en riesgo su salud, lo ayude a reestablecerla y/o a conservarla.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- ✓ Whyte William, Cleanroom Technology: Fundamentals of Design, Testing and Operation. Wiley. USA. Second edition 2010. Págs: 33, 283-284.
- ✓ Frederick J. Carleton, James P. Agalloco, Validation of Pharmaceutical Processes. Steriles Products. Marcel Dekker, Inc. New York, USA. Second edition 1999. Págs: 152-197, 205-206, 660-661, 646, 669-676.
- ✓ NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Págs: 4, 6, 32-33.
- ✓ ISO 14644-1 Cleanrooms and Associated Controlled Environments Part 1: Classification of air cleanliness; 1999. Págs: 1-3.
- ✓ ORA CDER/FDA, Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing 2004. Págs:5-7, 15, 32-34.
- ✓ Biotest Microbiological Corp. Obtenida el 6 de febrero de 2010, de <http://www.biotest.de/bt/en/pub/home.cfm>
- ✓ Clean Air Products. Obtenida el 02 de abril de 2010, de <http://www.cleanairproducts.com/air-showers/airshowers.html>
- ✓ Hach. Obtenida el 7 de febrero de 2010, de <http://www.hach.com/hc/search.product.details.invoker/PackagingCode=208890003/NewLinkLabel=MET+ONE+3400%2C+Portable+Air+Particle+Counters/SESSI ONID|BE1USTFNREkzTIRRM09UazROaVpuZFdWemRGZEITdz09QTBWRQ==>
- ✓ Instrumentación científico Técnica (ICT, S.L.). Obtenida el 7 de febrero de 2010, de <http://ictsl.net/productos/021b07961a0ad1e34/0000009c400ba6701.html>
- ✓ Scharlau Chemie, S.A. Obtenida el 6 de febrero de 2010, de <http://www.scharlau.com/productos-detalle.php?idcategoria=98&ididioma=ES&link=3-95-98>
- ✓ VWR International. Obtenida el 7 de febrero de 2010, de [http://es.vwr.com/app/catalog/Product?article\\_number=1.09327.0001](http://es.vwr.com/app/catalog/Product?article_number=1.09327.0001)