



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“CALIFICACIÓN DEL PERSONAL QUE INGRESA A LAS ÁREAS
ASÉPTICAS DE UN ESTABLECIMIENTO DEDICADO A LA FABRICACIÓN
DE PRODUCTOS INYECTABLES.”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

PRESENTA

LUIS ANTONIO REYES MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS: M en F. MA. DE LOURDES CERVANTES
MARTINEZ

ASESOR DE TESIS: DRA. LETICIA CRUZ ANTONIO.

Ciudad de México 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Contenido		Página
I.	Introducción.....	1
II.	Marco Teórico.....	2
1.	Producto Inyectable.....	2
2.	Áreas de Fabricación.....	4
3.	Áreas Asépticas.....	6
3.1	Área Critica Clase 100 (ISO 5).....	7
3.2	Áreas de Apoyo.....	8
3.3	Áreas de Separación.....	9
4.	Monitoreo Ambiental.....	12
5.	Intervención Humana en Procesos Asépticos.....	15
5.1	Características del Personal para Trabajar en Áreas Asépticas.....	16
5.2	Vestimenta para Áreas Asépticas y Técnica de Vestido Aséptico.....	18
5.3	Comportamiento del Personal Dentro de Áreas Asépticas.....	21
6.	Programa de Capacitación del Personal.....	25
6.1	Papel de la Gestión.....	27
III.	Planteamiento del Problema.....	29
IV.	Justificación.....	30
V.	Objetivo.....	31
VI.	Hipótesis.....	32
VII.	Diseño Experimental.....	33
VIII.	Metodología.....	34
IX.	Resultados.....	38
X.	Análisis de Resultados.....	82
XI.	Conclusión.....	86
XII.	Referencias.....	87

Calificación del Personal que Ingresa a las Áreas Asépticas de un Establecimiento Dedicado a la Fabricación de Productos Inyectables.

I. INTRODUCCIÓN

En los procesos de fabricación de la Industria Química Farmacéutica, se requiere un control especial en áreas asépticas, que garantice que los productos elaborados no solo cumplan con la actividad farmacológica para la cual fueron diseñados sino que también se encuentren exentos de contaminantes (partículas y/o microorganismos), esto con el fin de que tanto el fabricante como el consumidor queden beneficiados.

Los procesos asépticos se consideran entre las actividades más difíciles y críticas de ejecutar apropiadamente. Un número sustancial de variables afectan la seguridad de los productos estériles manufacturados asépticamente. El diseño y operación de una instalación de producción aséptica logra minimizar el riesgo de afectar la calidad de un producto, así también el componente principal para garantizar la calidad de un producto inyectable es el personal operativo que participa en la fabricación de los mismo ya que éste como principal fuente de contaminación representa un papel de gran relevancia para obtener dicha calidad, la importancia de que el personal esté altamente capacitado y principalmente calificado es garantizar que éste no represente un riesgo para el producto. El personal seleccionado para trabajar en la preparación de productos farmacéuticos estériles debe ser limpio, ordenado y confiable. Deben poseer un buen estado de salud y estar libre de condiciones dermatológicas que pueden aumentar la carga microbiológica.

En cumplimiento al marco regulatorio nacional NOM-059-SSA1-2013, el elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos es el personal, por lo que es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de medicamentos. El personal debe recibir inducción en Buenas Prácticas de Fabricación desde su contratación, entrenamiento en las actividades que va a realizar y capacitación continua.

II. MARCO TEÓRICO

1. PRODUCTO INYECTABLE

Condición que aplica a las preparaciones estériles destinadas a su administración por inyección en el cuerpo humano ¹ a través de la piel u otro tejido externo, en lugar de la vía oral, administrando las sustancias activas que contiene directamente en un vaso sanguíneo, órgano, tejido o lesión, usando la fuerza de gravedad, los artículos parenterales se preparan meticulosamente mediante métodos diseñados para garantizar el cumplimiento de los requisitos establecidos para dichos productos,² el cual ha sido sometido a un proceso de esterilización física ya sea durante el proceso (“Proceso Aséptico”) o en una etapa terminal del proceso (“Esterilización Terminal”). Los materiales utilizados en su fabricación (incluyendo materias primas incorporadas directamente en el producto) deben ser esterilizados en lo posible mediante el uso de métodos validados de esterilización apropiados para el material específico ³

Por definición, los productos estériles no deben contener microorganismos y es apirógeno ya que la presencia de pirógenos puede ocasionar una reacción febril en los seres humanos.⁴ Los pirógenos son productos del crecimiento de microorganismos. Por lo tanto, se debe evitar toda condición que permita el crecimiento bacteriano en el proceso de fabricación. Los pirógenos pueden desarrollarse en el agua que se encuentra en los tanques de almacenamiento y tuberías, o por la contaminación superficial de recipientes, dispositivos de cierre u otros equipos.^{4,5}

Por tanto es importante saber que se trata de un requisito absoluto y la presencia de una sola célula microbiana superviviente o pirógeno basta para hacer que el producto no sea estéril; no existe un nivel de supervivientes que sea tan pequeño como para ser considerado despreciable y por tanto, aceptable.⁴ El componente más importante de garantía de la calidad microbiológica que aplica tradicionalmente a los productos estériles es el análisis de esterilidad propiamente dicho. ⁵

Además de la propiedad de esterilidad estos productos deben tener ausencia absoluta de partículas visibles ya que todo producto estéril que se administra vía parenteral debe estar libre de partículas las cuales podrían afectar al organismo de la persona a la que se administre dicho producto, las partículas afectan negativamente al cuerpo si tienden a ser mayores de 2 a 3 μm .⁶ La preparación de

este tipo de medicamentos debe realizarse siguiendo los procedimientos de las buenas prácticas de manufactura los cuales deben ser conocidos por el personal debidamente capacitado y bajo un estricto control, empleando ingredientes con alta calidad necesaria para que al final de la fabricación y durante la vida útil del producto farmacéutico cumpla con las pruebas de identidad, pureza, actividad o potencia y los requisitos de acuerdo a la forma farmacéutica y vía de administración. Cuando los resultados de una prueba demuestren la presencia de impurezas o contaminación microbiana en concentraciones peligrosas u objetables por alguna razón, se puede citar esos resultados para impugnar y poner en duda la calidad del producto. Por tanto la necesidad de contar con áreas específicas de fabricación de productos estériles que cumplan con estrictos parámetros de control establecidos por autoridades sanitarias o de calidad pertinentes ya que es en áreas asépticas donde principalmente se llevan a cabo la fabricación de este tipo de productos.¹

2. ÁREAS DE FABRICACIÓN.

Las áreas de fabricación deben ser diseñadas y construidas para que su limpieza sea fácil y se tengan un correcto control ambiental así como operacionalmente eficiente y cómoda para el personal.⁸

Las áreas de fabricación de medicamentos pueden tener diferentes clasificaciones y funciones de acuerdo a la actividad que ahí se realice, pueden funcionar como zonas para preparar componentes no estériles, productos formulados, materiales en proceso, equipo, lavado y esterilización de materiales, contenedores cerrados etcétera; estos ambientes se diseñan de forma tal que minimizan el nivel de contaminantes por partículas viables y no viables permitiendo flujos que no pongan en riesgo la calidad del producto.^{8,9}

Un área es crítica, cuando un producto expuesto es vulnerable a la contaminación y no se esterilizará en su envase primario inmediato. Mantener la esterilidad del producto depende del ambiente y las operaciones asépticas; por ejemplo, en la etapa de llenado es primordial controlar y mantener una calidad ambiental apropiada. Un aspecto de calidad del medio ambiente es el número de partículas del aire. Las partículas son significativas porque pueden entrar en el producto como un contaminante extraño, también pueden contaminarlo biológicamente actuando como vehículo de microorganismos.^{9,10}

Es recomendable tomar medidas para confirmar la limpieza aérea en las áreas críticas, ubicar los sitios donde hay riesgo potencial para el producto esterilizado expuesto, sus recipientes y cierres.¹⁰

Clase	Número de Partículas por metro cúbico					
	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	1.0µm	5.0µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1,000	2337	102	35	8	
ISO 4	10,000	2370	1020	352	83	
ISO 5	100,000	23700	10200	3520	832	29
ISO 6	1,000,000	237000	102000	35200	8320	293
ISO 7				352000	83200	2930
ISO 8				3520000	832000	29300
ISO 9				35200000	83200000	293000

Tabla 1: Clasificación de áreas de acuerdo a ISO 14644

La serie ISO 14644 abarca el diseño y la construcción de ambientes controlados (Tabla 1). Esta norma define el desempeño de un ambiente controlado con respecto a la concentración de partículas totales por unidad de volumen. La norma ISO 14644-1 estipula los recuentos totales de

partículas permitidos para que el ambiente controlado cumpla con las clasificaciones definidas de calidad del aire.¹

En el Apéndice A de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Se establece un excelente resumen de la clasificación de áreas de acuerdo a su uso y a las características físicas ambientales mínimas necesarias, señalando los parámetros más importantes en la fabricación de medicamentos, entre las cuales se encuentran el número de partículas no viables permitidas por metro cúbico en condiciones estáticas o dinámicas de un tamaño de 0.5 μm - 5 μm y menores a 5 μm , y su frecuencia mínima de monitoreo: también el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por metro cúbico y su frecuencia de monitoreo; así como también velocidad y cambios de aire por hora, la eficiencia de los filtros que se deben utilizar de acuerdo a los requerimientos del área, presión diferencial, temperatura y humedad relativa de cada tipo de área y la vestimenta adecuada del personal (**Tabla 2**).^{10,12}

Clasificación de Áreas de Fabricación										
Clasificación	Ejemplos de Procesos	Número máximo permitido de partículas totales/ Metro cuadrado			Partículas viables		Presión diferencial y Flujo de aire	Cambios de aire (mínimos) por hora	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estáticas/ dinámicas		Frecuencia de Monitoreo	(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		$\geq 0.5 \mu$	$\geq 5 \mu$							
ISO- Clase 5	Llenado aséptico, Operaciones asépticas, Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles	3 520/3 520	29/29	CONTINUO/Durante todo el proceso de llenado	$\leq 1/\text{m}^2$ y $\leq 1/\text{placa b}$ y $\leq 1/\text{huella c}$	CONTINUO/Durante todo el proceso de llenado	≥ 15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada d	NA	18°C a 25°C 65% HR g	Overol, escafandra, goggles, cubrezapatos y guantes estériles para área aséptica
ISO- Clase 6	Entorno a ISO-Clase 5 para productos que no llevan esterilización terminal. Esclusas a cuartos de llenado. Vestidores para áreas ISO-Clase 5.	35 200/3 520 0000	293/293	C/ 3 meses	$\leq 10/\text{m}^2$ y $\leq 5/\text{placa b}$ y $\leq 5/\text{huella c}$	Diaria/Turno de Producción	≥ 15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada.	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en ISO- Clase 5
ISO- Clase 7	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de Soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elmetos del sistema contenedor cierre. Entorno de Iso clase 5 para productos que llevan esterilización terminal. Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas estériles.	352 000/ 3 520 0000	2930 /29 300	C/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice C/ 3 meses e	$\leq 10/\text{m}^2$ y $\leq 50/\text{placa b}$	Semanalmente	≥ 10 Pa .	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubre bocas y guantes.
ISO- Clase 8	Entorno a ISO-Clase 7 Cuartos de aisladores, Cuartos incubadores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción). Preparación y envasado de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no	3 520/ N/A	29 300 /N/A	C/ 6 meses	$\leq 200/\text{m}^2$ y $\leq 100/\text{placa b}$	Mensualmente	≥ 5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubre bocas y guantes
ISO- Clase 9	Acondicionamiento secundario	35 200 000/ N/A	293 000 / N/A	Anualmente	NA	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas	NA	18 °C a 25 °C	Uniforme de planta limpio; cabello cubierto.

Tabla 2: Clasificación de áreas de Fabricación de Acuerdo a la NOM-059-SSA1-2013

3. ÁREAS ASÉPTICAS.

Un área aséptica se define como al área 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.¹²

En forma restringida la “International Organization for Standardization” (ISO 13408-1) define como el conjunto de zonas de una planta farmacéutica destinado a la preparación y dosificación de medicamentos que deben suministrarse al paciente en forma estéril y que no pueden ser esterilizados en sus envases primarios finales. En forma ampliada, esta definición comprende también la preparación y envase tanto de aquellos cuya esterilidad debe conservarse hasta antes de su administración.^{8,13}

Los requerimientos adicionales para el área aséptica están destinados a proveer un medio donde, por ejemplo, un inyectable pueda ser expuesto al ambiente durante un breve periodo de tiempo sin contaminarse, durante el fraccionamiento del granel al envase primario, en donde los contaminantes tales como polvo, pelusa y microorganismos se encuentran normalmente flotando en el aire, posados en mostradores u otras superficies, en la ropa o en la superficie corporal del personal, en el aire exhalado por el personal y depositados en el suelo. El diseño y el control de un área aséptica apuntan a reducir la presencia de contaminantes, para que no representen un riesgo en perjuicio del llenado aséptico.⁸

A pesar de que el área aséptica debe estar próxima de las áreas de apoyo, de modo que pueda lograrse un flujo eficaz de componentes, también deben existir barreras que minimicen el riesgo de contaminantes al área aséptica crítica. Estas barreras pueden ser de varios tipos: paredes selladas, puertas manuales o automáticas, pasajes con cámaras de aire a presión accesos de diversos tipos o cortinas plásticas de inyección de aire.^{12,13,8}

Hay diferencias básicas entre la producción de productos farmacéuticos estériles utilizando procesamiento aséptico y producción que utilizan la esterilización terminal. La esterilización terminal por lo general implica llenado y sellado de envases de productos bajo condiciones ambientales de alta calidad. Los productos se llenan y sellan en este tipo de entorno para minimizar el contenido de microorganismos y partículas del producto en proceso y para ayudar a asegurar que el proceso de esterilización posterior sea exitoso. En la mayoría de los casos, el producto y envase tienen una baja carga biológica, pero que no son estériles. El producto en su recipiente final se somete luego a un proceso de esterilización tales como calor o irradiación.¹²

Las diversas operaciones de preparación de los componentes (como aquellas que involucran envases y cierres), de preparación del producto, llenado y esterilizado se deben llevar a cabo en áreas separadas dentro de la zona aséptica: el área crítica y las áreas adyacentes a las áreas asépticas asociados deben garantizar la calidad del producto¹² Por lo que es importante identificar las zonas de riesgo de contaminación del producto, incluyendo instalaciones, diseño, mantenimiento, equipos, calificaciones, así como los métodos de esterilización y despirogenización.¹⁴

3.1 Área Crítica – Clase 100 (ISO 5)

Un área crítica es aquella en la que el producto esterilizado, recipientes y cierres están expuestos a las condiciones ambientales, las cuales deben ser diseñadas para mantener la esterilidad del producto. Las actividades realizadas en tales áreas incluyen manipulaciones (por ejemplo, conexiones asépticas, adiciones de ingredientes estériles) de materiales estériles antes y durante operaciones de llenado y cierre.⁹

Esta área es crítica porque un producto expuesto es vulnerable a la contaminación y no se esteriliza posteriormente en su recipiente primario. Para mantener la esterilidad del producto, es esencial que el entorno en que se desarrollan las operaciones asépticas (por ejemplo, la configuración del equipo, llenado) debe ser controlado y manteniendo parámetros de una calidad adecuada. Un aspecto de la calidad del medio ambiente es el contenido de partículas del aire. Las partículas son significativas, ya que pueden entrar en un producto como un contaminante extraño, y también pueden contaminar biológicamente al actuar como un vehículo para los microorganismos. Por lo que los sistemas de tratamiento de aire y su diseño son adecuados para minimizar el contenido de partículas de un área crítica.^{13, 9,11}

El aire en la proximidad inmediata a los productos estériles expuestos debe poseer una calidad y cantidad de partículas apropiada, es decir cuando tiene un número de ejemplares de partículas por metro cúbico debe ser no más de 3,520 la presencia de éstas en un rango de 0,5 micras de tamaño o más grandes cuando se cuentan en lugares representativos, normalmente no más de 1 pie de distancia del lugar de trabajo. Este nivel de limpieza del aire se conoce también como Clase 100 (ISO 5).^{12, 15}

Las condiciones del aire en las áreas de Clase 100 (ISO 5) están dadas por la utilización de aire tomado del medio ambiente pasándolo a través de filtros HEPA (high –efficiency particulate air) y

dando entrada a aire filtrado el cual ejerce un barrido en el ambiente a una velocidad uniforme normalmente 90-100 ft /min en dirección de líneas paralelas (flujo laminar). Los filtros HEPA son fabricados de fibras de vidrio densamente compactados ,estructuradas y arregladas de tal forma que atrapan partículas y otros contaminantes. Los filtros HEPA poseen un 99,99% de eficiencia y eliminan partículas de 0.3 μ m generados en el aire.^{13, 15}

El flujo laminar de aire se utiliza cuando se tienen altas concentraciones de partículas. Con esta velocidad de flujo, cualquier contaminante generado dentro del cuarto limpio puede ser removido inmediatamente. Esta es la situación de simulación teórica de un cuarto limpio vacío sin obstrucciones y con flujo de aire, en el que la contaminación puede ser removida rápidamente por la velocidad del aire. Sin embargo en una situación de tipo práctica, existen obstrucciones y gente moviéndose alrededor. Este movimiento volverá al flujo laminar en flujo turbulento. Altas concentraciones de contaminación se pueden dar en áreas con flujo de aire turbulento, por lo que se hace necesario que la velocidad en esta región del cuarto se mantenga entre los rangos de velocidad antes mencionados, para regresar al flujo laminar, y con ello, que la contaminación alrededor de las obstrucciones sea adecuadamente diluida.¹⁶

3.2 Áreas de Apoyo

Las áreas de producción deben estar suficientemente ventiladas, con controles en las facilidades de los parámetros del aire; los que incluyen temperatura, humedad y filtración, apropiadas ambos para los productos procesados. En el caso de la temperatura y la humedad relativa no deben ser incómodas debido a la calidad de la vestimenta que se utilizan en este tipo de áreas.¹⁷ Apoyar al área crítica puede tener diversas clasificaciones y funciones. Muchas áreas de apoyo funcionan como zonas en las que los componentes no estériles, productos formulados, materiales en proceso, el equipo y envase / cierres se preparan, o son transferidos. Estos ambientes están diseñados profundamente para minimizar el nivel de contaminantes en forma de partículas en el producto final y controlar el contenido microbiológico (carga biológica) de artículos y componentes que se esteriliza posteriormente (**Figura 1**).⁹

La naturaleza de las actividades llevadas a cabo en un área de apoyo determina su clasificación. La FDA recomienda que el área que se encuentra inmediatamente adyacente a la línea de procesamiento aséptico, tenga como mínimo, una clase 10.000 (ISO 7) Los fabricantes también pueden clasificar esta área como Clase 1000 (ISO 6) o mantener la totalidad de la sala de llenado

aséptico en Clase 100 (ISO 5). Un área clasificada en una clase 100.000 (ISO 8) en esta clase de áreas el nivel de limpieza del aire es apropiado para las actividades menos críticas (**Figura 2**).^{12, 13,18}

3.3 Espacios de Separación

Una parte esencial de la prevención de la contaminación es la separación adecuada de las áreas de operación. Para mantener la calidad del aire, es importante conseguir un flujo de aire adecuado a partir de las zonas de mayor pureza hacia las zonas menos limpias. Es de vital importancia para las salas de mayor calidad de aire poseer un diferencial de presión positiva con respecto a las habitaciones contiguas de menor calidad de aire. Por ejemplo, para habitaciones adyacentes de diferente clasificación (con puertas cerradas) se requiere de un diferencial de presión positiva de entre 10 y 15 pascales (Pa), Cuando las puertas están abiertas, el flujo de aire hacia el exterior debe ser suficiente para minimizar la entrada de contaminación y el tiempo que una puerta puede permanecer entreabierto debe ser estrictamente controlado⁹

En algunos casos, la sala de procesamiento aséptico y salas adyacentes tienen la misma clasificación. El mantenimiento de un diferencial de presión (con puertas cerradas) entre la sala de procesamiento aséptico y estas habitaciones adyacentes puede proporcionar una separación beneficiosa. En cualquier instalación diseñada con una habitación sin clasificar adyacente a la sala de procesamiento aséptico, debe poseer una sobrepresión considerable (por ejemplo, al menos 12.5 Pa) con respecto a la sala de procesamiento aséptico deben mantenerse en todo momento para evitar la contaminación. Si esta diferencia de presión cae por debajo del límite mínimo, es importante que la calidad del medio ambiente de la sala de procesamiento aséptico sea restaurada lo más pronto posible.^{19, 9, 11}

La FDA recomienda que las diferencias de presión entre las salas limpias deban monitorearse continuamente durante cada turno y registrarse con frecuencia. Todas las alarmas deben estar debidamente documentadas y las desviaciones o no conformidades de los límites establecidos deben ser investigados.⁹

La tasa de cambio de aire (cambios de aire) es otro parámetro importante de diseño de salas limpias. Para la clase 100.000 (ISO 8), habitaciones de soporte, el flujo de aire debe ser suficiente y normalmente aceptable para alcanzar al menos 20 cambios de aire por hora.

Significativamente más altas tasas de cambio de aire son normalmente necesarios para las áreas clase 10000 (ISO 7) y Clase 100 (ISO 5)^{19, 9, 11}

Un sistema de monitoreo de instalaciones adecuadas detectará rápidamente cambios atípicos que pueden comprometer el medio ambiente de la instalación. Un sistema eficaz facilita la restauración de las condiciones de funcionamiento, a los niveles calificados establecidos antes de llegar a los niveles de acción. Por ejemplo, las especificaciones de presión diferencial deben permitir la detección rápida (es decir, alarmas) de un problema de baja presión emergente para evitar la entrada de aire sin clasificar a un cuarto clasificado.^{18,9}

Conforme a lo dispuesto en la NOM-059-SSA1-2013, las áreas definidas de operación en una instalación de procesamiento aséptico deben controlarse adecuadamente para alcanzar diferentes grados de calidad del aire en función de la naturaleza de la operación. El diseño de una zona determinada implica criterios satisfactorios microbiológicos y de partículas según la definición de los equipos, componentes y productos expuestos, así como las actividades operacionales llevadas a cabo en la zona.¹²

Los parámetros de control de área aséptica deben ser apoyados por los datos microbiológicos y de conteo de partículas obtenidas durante los estudios de calificación de la misma. La calificación inicial del área aséptica incluye, en parte, una evaluación de la calidad del aire en, condiciones estáticas y dinámicas. Es importante para la calificación del área hacer más énfasis en los datos obtenidos en condiciones dinámicas (es decir, con el personal presente, equipo en su lugar, y las operaciones en curso).¹⁹

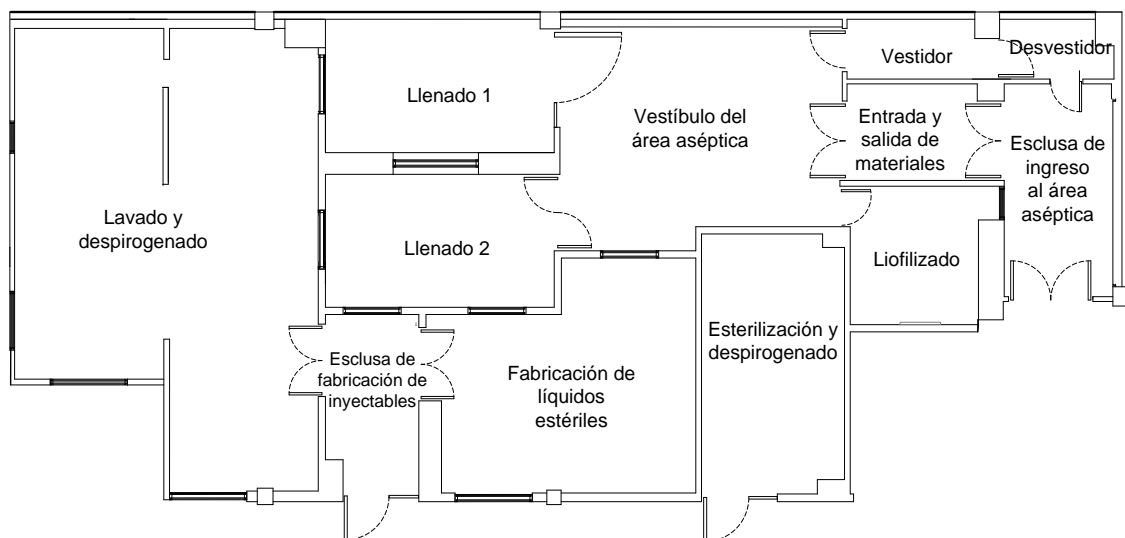
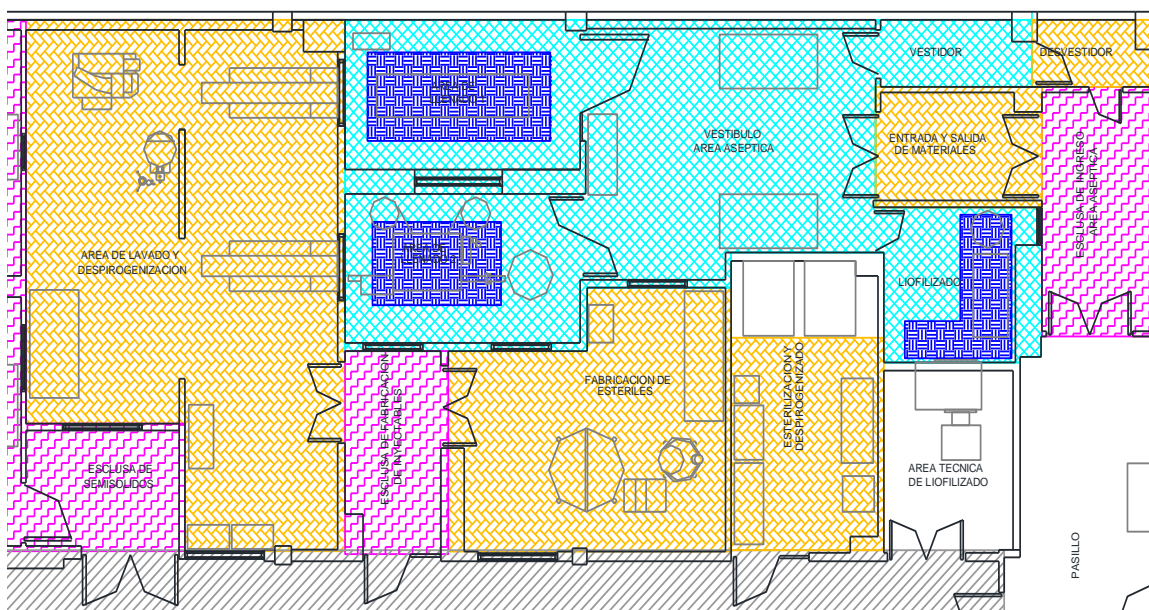


Figura 1: Plano Arquitectónico Área Aséptica



CLASIFICACION DE AREAS

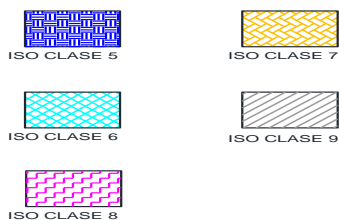


Figura 2: Plano de Clasificación de Áreas de acuerdo a ISO 14644

4. MONITOREO AMBIENTAL

En el procesamiento aséptico, uno de los controles más importantes es el programa de monitoreo ambiental. Este programa proporciona información significativa sobre la calidad del entorno de procesamiento aséptico (por ejemplo, cuando se fabrica un lote dado) así como las tendencias medioambientales de las áreas limpias auxiliares. El monitoreo ambiental debe identificar rápidamente posibles vías de contaminación, lo que permite la aplicación de las acciones preventivas y correcciones antes de que ocurra la contaminación del producto. La evaluación de la calidad del aire y de las superficies en el entorno de un área limpia debe comenzar con un programa escrito bien definido y métodos científicamente sólidos. El programa de monitoreo ambiental debe cubrir todos los turnos de producción e incluyen aire, suelos, paredes y superficies de los equipos, incluyendo las superficies críticas que entran en contacto con el producto, envase y cierres. ^{8,18}

El monitoreo ambiental está diseñado para demostrar el control de partículas viables y no viables en un área crítica, dentro de estas áreas se incluyen el flujo laminar, laboratorios donde se procesan muestras para pruebas de esterilidad y otras áreas limpias. El ensayo de partículas viables se realiza para bacterias levaduras y hongos. Con el objetivo de mantener las áreas seguras y las condiciones requeridas es preciso monitorear el ambiente de las mismas mediante muestreo de las superficies, del aire y del personal. ^{20,21}

Los procedimientos escritos deben incluir una lista de los lugares o puntos de muestreo, tratamiento de la muestra, la frecuencia y ubicación; los cuales deben ser cuidadosamente seleccionados en base a su relación con la operación realizada. Las muestras deben tomarse a través de las áreas clasificadas de la planta de procesamiento aséptico (por ejemplo, pasillos, salas de uso de batas asépticas) utilizando procedimientos de muestreo científicamente sólidos. Los tamaños de muestra deben ser suficientes para optimizar la detección de contaminantes ambientales en los niveles que podrían esperarse en un área limpia dado. Es importante que las zonas que presentan un alto riesgo de contaminación microbiológica al producto sean una parte clave del programa. Es especialmente importante monitorear la calidad microbiológica de la zona crítica para determinar si se mantienen las condiciones de asepsia durante el llenado y el cierre de los productos. Las muestras de aire y de la superficie se deben tomar en los lugares donde se produce una importante actividad o exposición del producto durante la producción. Las superficies que entran en contacto directo con el producto estéril deben permanecer estériles a lo largo de toda la operación. En la

identificación de sitios críticos a muestrear, se deben considerar los puntos de riesgo de contaminación en un proceso, lo que incluye factores como la dificultad de instalación, tiempo de procesamiento, y el impacto de las intervenciones del personal. Muestreo crítico superficial se debe realizar al término de la operación de procesamiento aséptico para evitar el contacto directo con las superficies estériles durante el procesamiento. La detección de contaminación microbiológica en un sitio crítico no necesariamente resulta en el rechazo de lotes. La muestra contaminada debe impulsar una investigación de la operación y los datos que conlleva a ser consciente de la posibilidad de una baja incidencia de falsos positivos.^{5, 11}

El método utilizado para ejecutar el muestreo de superficies es mediante el uso de placas de contacto, para el monitoreo del aire se utiliza el método pasivo o por sedimentación y en el personal se utiliza el método de placa de contacto.^{20, 21}

En los métodos de monitoreo ambiental no siempre se recuperan los microorganismos presentes en el área muestreada. En particular, la contaminación de bajo nivel puede ser particularmente difícil de detectar. Debido a que pueden ocurrir falsos negativos, los resultados de crecimiento consecutivos son sólo un tipo de tendencia adversa. El aumento de la incidencia de contaminación durante un período determinado es una tendencia significativa para ser evaluados. La ausencia de cualquier tendencia adversa, en un resultado por encima de un nivel de acción debe dar lugar a una evaluación y determinación de lo apropiadas que son las medidas preventivas o correctivas establecidas para minimizar la presencia de partículas viables. En todos los tipos de áreas, las medidas preventivas y correctivas se deben tomar en respuesta a las tendencias desfavorables.

Todos los lugares de monitoreo ambiental se deben describir en Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) con suficiente detalle como para permitir la toma de muestras reproducibles de un lugar determinado. Los PNO's por escrito también deben abordar elementos tales como:

- La frecuencia de muestreo.
- El cuándo se toman las muestras (es decir, durante o al final de las operaciones).
- La duración de la toma de muestras.
- El tamaño de la muestra (por ejemplo, área superficial, volumen de aire).
- Los equipos y técnicas de muestreo específico.
- Los niveles de alerta y de acción.
- La respuesta adecuada a las desviaciones o no conformidades de los niveles de alerta o de acción.^{5, 11, 8}

El monitoreo ambiental debe tener en cuenta las realidades del crecimiento microbiológico, el plan de muestreo ambiental debe incluir lugares representativos en la zona crítica clase ISO 5 así como en el entorno. Estos sitios deben muestrearse semanalmente para asegurar que el programa de desinfección de la empresa se está realizando adecuadamente, el muestreo ambiental de rutina en el personal debe limitarse al estudio de guantes, aunque en algunos casos puede ser deseable un muestreo intensivo del personal sobre una base trimestral.

Puede realizarse el muestreo de las superficies en contacto con el producto, como las tolvas alimentadoras de partes y las agujas de dosificado, aunque los resultados no deben considerarse indicadores de esterilidad a asepsia.^{8,20}

Los niveles de monitoreo microbiológicos deben establecerse sobre la base de la relación de la ubicación muestreada de la operación. Los niveles deben basarse en la necesidad de mantener el control microbiológico adecuado a lo largo de toda la instalación de fabricación estéril. También hay que tener en cuenta los datos de monitoreo ambiental de las bases de datos históricas, las áreas continuas a las zonas de llenado, la calificación de las áreas limpias y los estudios de desinfección. 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.²²

Los datos de monitoreo ambiental proporcionan información sobre la calidad del entorno de fabricación. Un promedio de los resultados puede enmascarar condiciones localizadas inaceptables. Un resultado en el nivel de alerta conlleva especial atención a las condiciones de acción que se deben tomar. La unidad de control de calidad debe proporcionar una supervisión rutinaria de corto plazo (por ejemplo, diaria, semanal, mensual, trimestral) y las tendencias a largo plazo en los datos ambientales y de monitoreo personal.^{9,18,19}

Los informes de tendencias deben incluir los datos generados por ubicación, desplazamiento, sala, operador, o de otros parámetros. La unidad de control de calidad debe ser responsable de la elaboración de informes de datos especializados con el objetivo de investigar los resultados más allá de los niveles establecidos y la identificación de las medidas de seguimiento adecuadas. Los cambios significativos en la biota microbiana se deben considerar en la revisión de los datos de monitoreo ambiental continuo. Los PNO's escritos deben definir el sistema por el cual los administradores más responsables son informados y actualizados periódicamente sobre las tendencias e investigaciones.^{8,9,18,22}

5. INTERVENCIÓN HUMANA EN PROCESOS ASÉPTICOS.

Es apropiado enfocarse a las intervenciones humanas llevadas a cabo durante el proceso aséptico porque ningún otro factor tiene el mismo potencial para introducir contaminación.²³ Los procesos de esterilización, la sanitización ambiental, el diseño de los cuartos y los sistemas de calefacción y ventilación son todos sustancialmente menos significativos como fuentes de contaminación. El personal comúnmente emite gran cantidad de microorganismos y partículas a su alrededor que los materiales del vestido aséptico no pueden contener a los millones de microorganismos presentes en la piel humana (**Tabla 3**).¹³ La proximidad del personal y por lo tanto el número sustancial de microorganismos potencialmente contaminantes para los productos, materiales, componentes y las superficies durante el desempeño de las intervenciones es en gran medida inevitable en los cuartos limpios con personal.^{13, 19, 24}

Generación de Partículas en función al movimiento Humano	
Movimiento Corporal	Número de Partículas por minuto < a 0.3 μm .
De pie o sentado sin moverse	100,000
Sentado con movimientos leves de cabeza, manos o brazos	500,000
Sentado con movimientos moderados de cuerpo, brazos y pies	1,000,000
De pie	2,000,000
Caminando Lento (3 Km/h)	5,000,000
Caminando (6 km/h)	7,500,000
Caminando (10 km/h)	10,000,000
Ejercitándose	15,000,000-30,000,000

Tabla 3: Generación de Partículas en función del movimiento humano.

5.1 Características de personal para trabajar en Áreas Asépticas

El personal seleccionado para trabajar en la preparación de productos farmacéuticos estériles debe ser limpio, ordenado y confiable. Deben poseer un buen estado de salud y estar libre de condiciones dermatológicas que pueden aumentar la carga microbiana, si muestra síntomas de resfriado, alergias o enfermedades similares se debe restringir el acceso al área aséptica hasta su completa recuperación.^{13, 22,23}

Sin embargo a pesar de tener personal con mucha higiene ésta puede elevar la cantidad de partículas viables y no viables desprendidas del cuerpo, este fenómeno natural crea continuamente problemas cuando el personal se encuentra presente en áreas asépticas, el adiestramiento efectivo y el uso de indumentaria adecuada pueden reducir, mas no eliminar el problema de partículas desprendidas por el personal.^{13, 22}

Estudios demuestran el enorme número de partículas emitidos por el cuerpo humano dependiendo del tipo de actividad, cada adulto pierde de 6 a 14 gramos de piel muerta cada día y la capa total de la piel se pierde cerca de los 4 días (**Figura 3**). Cuando la cantidad de partículas emitidas por el personal es comparado con las especificaciones de un área clase ISO 5 e ISO 6 no es de extrañar que la presencia de seres humanos en salas blancas represente un desafío para mantener dentro de especificación la cantidad de partículas establecidas normativamente.^{9, 13}

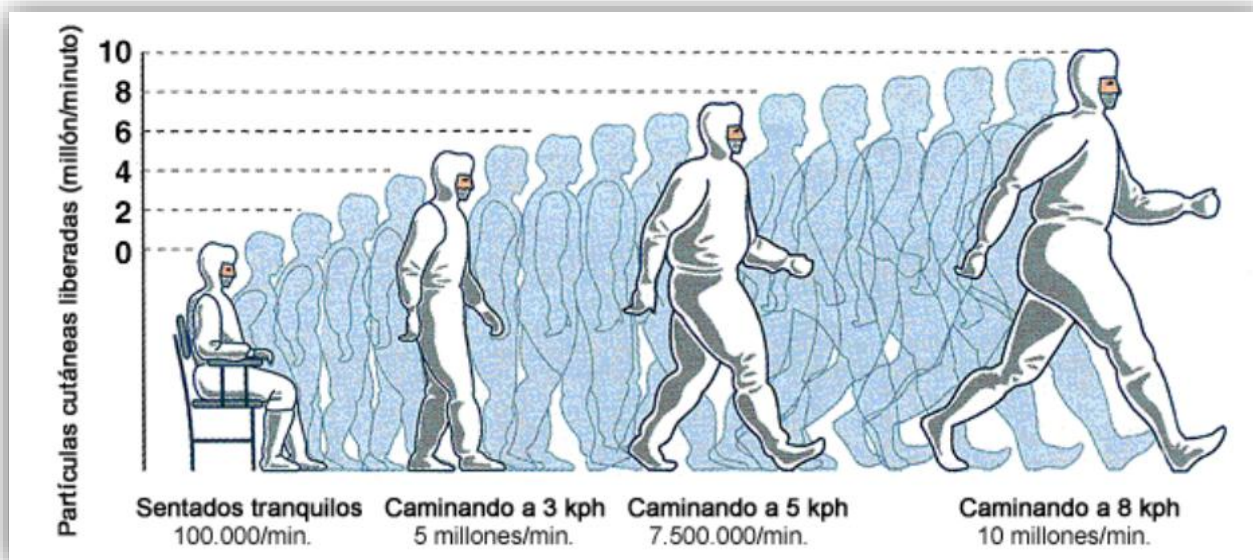


Figura 3: Emisión de células muertas de la piel en base al movimiento del personal.

La capacitación del personal es uno de los tres componentes importantes que las buenas prácticas de manufactura, diversos marcos regulatorios refieren o definen que el personal involucrado en la fabricación o análisis de productos farmacéuticos estériles debe estar debidamente calificado. Los otros dos componentes son la educación y la experiencia. Podría existir un cuarto componente, especialmente concerniente al personal involucrado en los procesos asépticos, este cuarto componente es la actitud.⁹ De hecho, en funciones del personal se debe considerar su capacitación y experiencia. Los errores en la mayor parte del tiempo se pueden remontar a las actitudes deficientes (falta de disciplina, falta de cuidado y apatía) sobre cómo hacer el trabajo correcto.^{5, 9, 13}

¹⁹ Existen factores que influyen directamente en el grado potencial de contaminación por trabajo del personal en un área aséptica.^{9, 13}

➤ **La ducha**

La ducha diaria remueve microorganismos, pero incrementa el número de partículas no viables emitidas por el cuerpo, el proceso de tallado del cuerpo remueve la capa grasa externa de la piel causando desprendimiento de células escamosas del cuerpo. Se necesita un tiempo de espera de 2 horas posteriores a la ducha para que la piel recobre sus características habituales. Por lo que es recomendable que el personal que labora en áreas asépticas tome una ducha dos horas antes de ingresar a laborar en las ya mencionadas áreas para minimizar el esparcimiento de partículas emitidas por el cuerpo posterior a la ducha.^{13, 25}

➤ **Exposición al sol**

La exposición prolongada al sol seca la piel, haciendo que se escame y se desprenda más fácilmente provocando que la contaminación se produzca con más frecuencia principalmente en los meses de verano, algunos artículos de aseo personal como las cremas pueden proteger a la piel pero no erradicar el problema. Cuando se pretenda ingresar a un área aséptica no es recomendable exponerse a los rayos solares en días previos.¹³

➤ **Ropa**

La fricción entre la ropa y la piel incrementa la emisión de carga microbiana proveniente de la piel. Hasta 10 mg de partículas de la piel pueden ser depositadas en la ropa del personal en un periodo de 2 horas.^{9, 25}

➤ **Higiene Personal**

La higiene personal incluye la ducha regular, el lavado de cabello, el rasurado facial, la limpieza de las uñas, la limpieza de la ropa y el calzado con el objetivo de minimizar la carga de partículas viables y no viables ya sea del propio cuerpo o las depositadas por el medio ambiente.^{9,25}

5.2 Vestimenta para áreas asépticas y Técnica de vestido aséptico

El uniforme utilizado está diseñado para confinar los contaminantes descargados del cuerpo del operador, impidiendo de este modo su entrada en el entorno de producción. Para su uso en la zona aséptica, los uniformes deben estar recién esterilizados, ésta condición se debe establecer para ser usados después de cada período de descanso o cuando el individuo regresa a la zona aséptica, en algunas plantas esto no es necesario si el producto va a ser esterilizado en su envase final.

El uniforme aséptico por lo general consta de un overol para hombre y mujer, capuchas para cubrir el cabello por completo, mascarilla, botas de plástico y guantes estériles requeridos para las operaciones asépticas²⁶

Muchas compañías requieren utilizar dos pares de guantes uno para ser colocado al inicio de la ejecución de la técnica de vestido aséptico y el otro para ser colocado después de haberse vestido en su totalidad y antes de ingresar a las áreas con una clasificación más crítica, adicionalmente se utilizan goggles para cubrir en su totalidad las zonas de la piel.²⁶

Los uniformes se usan generalmente como barreras efectivas de las partículas corporales (viables y no viables), el flujo laminar de un área aséptica ejerce un barrido para librar a los uniformes de posibles partículas contaminantes.^{26,27}

Si bien el uso de uniformes asépticos evita que las partículas del personal contaminen zonas controladas en las que trabajan, también hay ciertos problemas con el proceso de vestido aséptico ya que se debe manipular de manera especial para evitar ser contaminado por el mismo personal.^{13,}

^{26,27}

No existe un procedimiento universalmente aceptado para la ejecución de una técnica correcta de vestido aséptico. Algunos fabricantes ponen las botas antes de máscara o capuchas; otros utilizan la secuencia contraria. El uso de guantes de un solo frente dobles todavía difiere entre los fabricantes, aunque la gran mayoría de los fabricantes utilizan guantes dobles. Algunos fabricantes utilizan uniformes reutilizables, mientras que otros utilizan uniformes desechables (**Figura 4**).^{13,26}

Los siguientes son los errores más importantes o comunes que se presentan en los procedimientos de técnica de vestido aséptico:

- Dejar de seguir el procedimiento para un correcto vestido aséptico o colocarse los componentes del uniforme aséptico en una secuencia incorrecta.
- El contacto de las manos y las uñas con el exterior del uniforme aséptico
- La exposición de cabello o vello corporal.
- La exposición de la piel entre la mano con guante y la manga del uniforme.
- El roce de la prenda con el suelo y no reemplazarlo
- El contacto constante de la cara con la mano.
- La falta de una sanitización constante de las manos posterior a la colocación de los guantes.
- La mascarilla o escafandra no cubre completamente el rostro
- El cierre incompleto de cremalleras del uniforme aséptico.^{26, 27}

Los métodos tradicionales de estudio de los materiales textiles utilizados para la vestimenta de áreas asépticas implican varias pruebas diferentes. La confusión en la industria es grande, tanto en lo que respecta a los parámetros que se miden y cómo interpretar los resultados obtenidos. La pregunta más común entre los usuarios finales es: ¿Cuántas veces puede la prenda ser lavada y posteriormente cuántos ciclos de autoclave puede resistir manteniendo su integridad? ²⁷

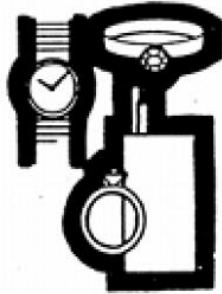
Las telas y textiles especializados se han utilizado en prendas de áreas asépticas durante muchos años. La necesidad para este tipo de tela se ha incrementado debido principalmente a la creciente necesidad de proteger operaciones críticas en áreas asépticas, así como para crear un buen confort suficiente para los operadores. ²⁷

La vestimenta incluye overol, guantes, zapatones y escafandras los cuales deben estar limpios y estériles, es importante contar con procedimientos donde se establezcan la forma de lavar y preparar este tipo de indumentaria así como establecer la forma de ejecutar la técnica de vestido; la capacitación del personal en estos procedimientos debe ser previa al ingresar a las áreas asépticas.^{13,}

²⁶



1. Retirar Uniforme de Planta



2. Retirar accesorios de uso personal



3. Cubrir el cabello con una cofia.



4. Dirigirse al vestidor del área Aséptica.



5. Colocar un par de guantes estériles.



6. Tomar el paquete donde se encuentra el uniforme estéril.



7. Colocar un zapatón y cruzar el pie hacia el lado del área limpia.



8. Colocar un segundo zapatón y cruzar por completo.



9. Colocar la escafandra.



10. Tomar por el exterior el overol estéril.



11. Colocarse el overol estéril cuidando de no tocar el exterior y no rozar el piso.



12. Cerrar el overol en un solo movimiento dejando dentro la escafandra.



13. Colocar los zapatones estériles.



14. Colocar un segundo par de guantes estériles.



15. Ingresar al área aséptica.

Figura 4: Ejecución de la Técnica de Vestido Aséptico

5.3 Comportamiento del personal dentro de áreas asépticas.

La contaminación del aire está directamente relacionada con el número de personas laborando en el área, de la limpieza del área y del tipo de actividades que se realizan en la misma.

Por lo tanto, el número de personal y grado de actividades debe mantenerse a un mínimo. Las actividades que producen turbulencias y el aumento de partículas de contaminación incluyen hablar, movimientos corporales y cualquier cosa que interrumpa el flujo de aire laminar.^{13, 25}

Las actividades del personal en un procesamiento aséptico, aumentan el riesgo de contaminación para el producto terminado.^{9, 13}

Para asegurar la esterilidad del producto, es crítico para el personal que participa en el procesamiento aséptico utilizar y ejecutar correctamente en todo momento diversas técnicas asépticas.⁹

Debe existir una evidencia de la formación adecuada del personal antes de que se le permita el ingreso a las áreas asépticas.¹³

Temas de capacitación fundamentales deben incluir : técnicas asépticas, comportamiento en áreas asépticas, conceptos básicos de microbiología e higiene, uso de vestimenta aséptica , riesgos de seguridad del paciente que plantea un fármaco no estéril y los procedimientos específicos escritos que cubren las operaciones de áreas asépticas. ^{9, 13, 23}

Después de la formación inicial, el personal debe participar regularmente en un programa de formación continua.⁹

El personal de supervisión debe evaluar sistemáticamente a cada operador durante las operaciones reales. Del mismo modo, la unidad de control de calidad debe proporcionar regularmente supervisión de la adherencia a los procedimientos escritos y una técnica aséptica durante operaciones de fabricación.^{9, 23}

Algunas de las técnicas destinadas a mantener la esterilidad de artículos estériles y superficies por parte del personal incluyen:

➤ **Moverse lentamente y deliberadamente.**

Los movimientos rápidos pueden crear turbulencia inaceptable en un área crítica. Tales movimientos interrumpen el flujo de aire unidireccional, presentando un reto más allá destinada al

diseño y control de parámetros de un área aséptica. El principio de movimiento lento y cuidadoso por parte del personal operativo debe ser seguido a lo largo de la sala limpia (Figura 5).^{9, 13, 25}

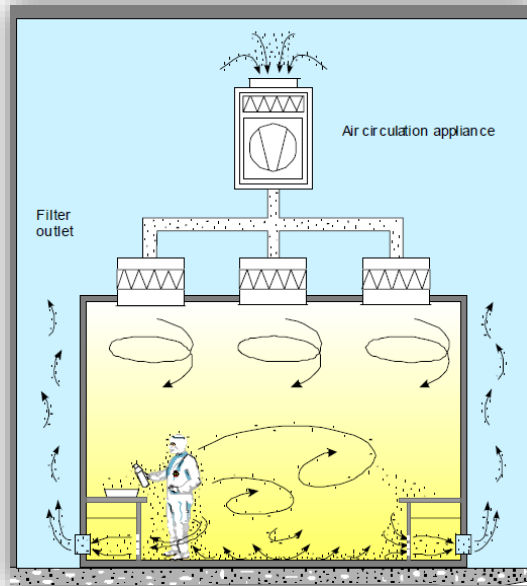


Figura 5: Creación de turbulencia por realizar movimientos rápidos

- **Mantener todo el cuerpo fuera de la trayectoria de flujo de aire unidireccional.**

El diseño del flujo de aire unidireccional se utiliza para proteger las superficies estériles de equipos, componentes, contenedores y el mismo producto. La interrupción de la trayectoria de flujo de aire unidireccional en el área aséptica puede suponer un riesgo para la esterilidad del producto (Figura 6).^{9, 13, 2}

6).^{9, 13, 2}

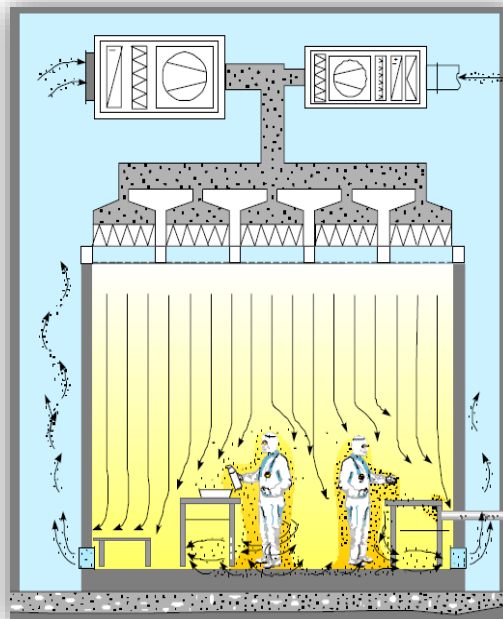


Figura 6: Interrupción del flujo unidireccional por parte del personal

-
- **Comunicación, manipulación necesaria y correcta que no comprometa la esterilidad del producto.**

Para mantener la esterilidad de los materiales utilizados durante un proceso aséptico, debe existir una manipulación adecuada esto puede ser tomando el material desde algún costado y no por encima del producto (rompimiento del flujo unidireccional vertical **Figura 7**) Además el personal debe abstenerse de hablar cuando se encuentra en una operación aséptica, es importante la implementación de un lenguaje de señas y minimizar la comunicación verbal. ^{9, 13, 25.}

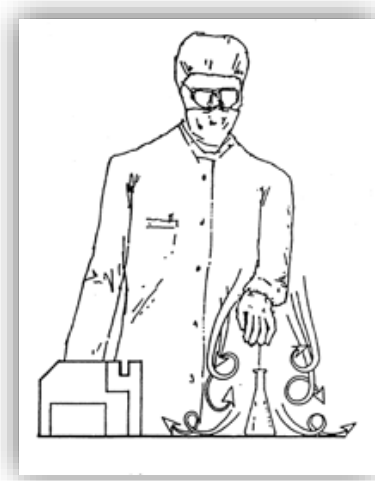


Figura 7: Manipulación incorrecta de objetos dentro del área aséptica

- **Mantener un control adecuado del vestido aséptico.**

Antes y durante las operaciones asépticas, el personal no debe participar en ninguna actividad que implique un riesgo de contaminación excesiva para el vestido aséptico. Sólo el personal que se encuentra calificado en la técnica de vestido debe tener acceso a área aséptica. El vestido debe proporcionar una barrera entre el cuerpo y el producto expuesto para evitar la contaminación de partículas generadas y microorganismos generados por el cuerpo. ^{9, 13, 26}

Se recomienda vestimenta especializada capaz de ser esterilizada y que cubra la piel y el cabello (mascarillas, capuchas, cubre bocas, barba / bigote, goggles, y guantes elásticos son ejemplos de elementos comunes de vestimenta utilizada en áreas asépticas, **Figura 8**). ^{9, 23}

Los procedimientos escritos deben detallar los métodos utilizados para ponerse cada componente del vestido de una manera aséptica. Una barrera adecuada debe ser creada por la superposición de

los componentes del vestido (por ejemplo, la colocación de guantes debe ser superpuesta en las mangas del overol). Si un elemento de un vestido se encuentra roto o defectuoso, debe cambiarse inmediatamente. Los Guantes deben ser sanitizados con frecuencia.^{9, 13, 25}

La existencia de un programa establecido para evaluar periódicamente al personal que ingresa a áreas asépticas así como un programa de calificación para cambio de vestuario aséptica garantiza la capacidad del personal de laborar en un área aséptica .Se recomienda que esta calificación contenga una evaluación microbiológica de la superficie muestreo de varios puntos en un vestido aséptico (por ejemplo, los dedos de los guantes, mascarilla, antebrazo, pecho).

Los sitios de muestreo deberán estar justificados. Tras una evaluación inicial que permita verificar la correcta ejecución de la vestimenta aséptica, mediante la supervisión durante el cambio de vestuario.^{9, 13, 25}

La recalificación anual del personal normalmente es suficiente para este tipo de operaciones, algunos datos provenientes del control ambiental del proceso aséptico proporcionan un indicio y contribuyen al seguimiento de la adhesión a las técnicas asépticas por parte del personal operativo.

^{9, 12, 13}

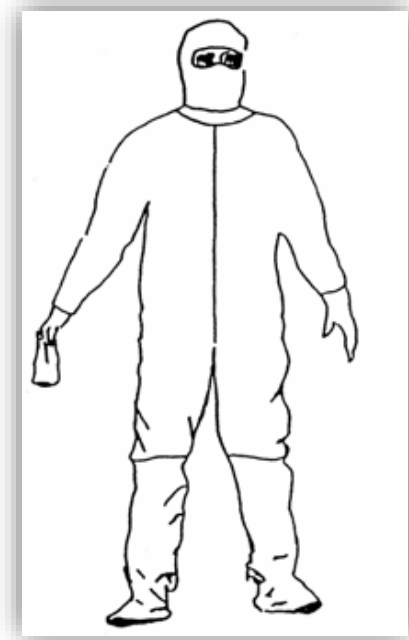


Figura 8: Vestimenta utilizada en áreas asépticas

6. PROGRAMA DE CAPACITACIÓN DEL PERSONAL

Los productos procesados asépticamente requieren que los fabricantes presenten especial atención a los detalles y mantengan una disciplina rigurosa y una supervisión del personal estricta con el fin de mantener una calidad ambiental adecuada para asegurar la esterilidad del producto final.²²

La capacitación de todo el personal que trabaja en ambientes controlados es crítica. Esta capacitación es igualmente importante para el personal responsable del programa de control microbiológico, donde la contaminación de la zona de trabajo limpia podría ocurrir inadvertidamente durante el monitoreo microbiológico, el control del personal debe realizarse antes y después de trabajar en la zona de procesamiento. Se requiere un programa formal de capacitación del personal para minimizar el riesgo. Dicha capacitación debe documentarse para todo el personal que ingresa a los ambientes controlados. La capacitación debe incluir principios básicos del proceso aséptico y la relación que tiene la fabricación y los procedimientos de manejo con las posibles fuentes de contaminación del producto, principios básicos de microbiología, desinfección e higiene (**Tabla 4**).^{8, 23, 28}

La capacitación es un proceso dinámico que debe realizarse durante toda la vida laboral de cada empleado. Si bien existen programas de formación, la gran pregunta es ¿cuán efectivas son? Simplemente el hecho de documentar que una persona ha pasado por un curso de formación no significa que el aprendizaje realmente haya ocurrido, incluso si se realiza una prueba, el documentar la capacitación del personal no implica la capacitación total. La existencia y presencia de planes de formación sistemáticos para cada función de trabajo deben establecer objetivos alcanzables y los métodos utilizados para alcanzar dichos objetivos además de un proceso de evaluación para medir el logro progresivo de esos objetivos.^{13, 28}

Existen cuatro métodos principales para medir la eficacia de la capacitación del personal.¹³

- Pruebas escritas.
- Evaluación de las tasas de error en el desempeño del trabajo.
- Habilidad de repuesta ante el cuestionamiento.
- Informes de los empleados con respecto a la eficacia de su evaluación.

El personal involucrado con la fabricación y pruebas de productos estériles debe recibir una capacitación formal a fondo, en cuanto a principios de procesos y técnicas asépticas.

Programa de Capacitación del Personal que Labora en Áreas Asépticas
<p>1. Conocimientos Previos a la Calificación</p> <p>Seguridad</p> <p>Buenas Prácticas de Fabricación.</p> <p>Buenas Prácticas de Documentación</p> <p>Técnicas de Vestido Aséptico</p> <p>Buenas Prácticas de Higiene</p>
<p>2. Generalidades en prácticas asépticas</p> <p>Conceptos básicos de flujo de aire laminar</p> <p>Técnicas y Procedimientos asépticos</p> <p>Conocimientos de áreas asépticas</p> <p>Diseño de áreas asépticas</p> <p>Procesamiento aséptico</p> <p>Uso de Goggles</p> <p>Sanitización de áreas asépticas</p> <p>Monitoreo Ambiental en áreas asépticas</p>
<p>3. Técnicas Asépticas específicas</p> <p>Conocimientos de uniformes Asépticos</p> <p>Técnicas de Vestido Aséptico</p> <p>Calificación de la Técnica de Vestido</p> <p>Evaluaciones microbiológicas</p> <p>Llenado simulado</p>

Tabla 4: Programa básico de capacitación del personal que ingresa a áreas asépticas.

El llenado simulado es considerado el proceso por cual el personal puede ser evaluado para considerar su calificación, es decir el personal es evaluado durante un proceso de llenado manual utilizando medios de cultivo estéril (caldo) y tapando manualmente. El personal debe estar capacitado en diferentes técnicas asépticas (vestimenta y comportamiento). El llenado simulado implica el dosificado de 250-400 viales en un entorno ISO 5 repitiendo una o dos veces más en días separados. Los viales dosificados con el medio de cultivo se incuban junto con controles positivos y negativos. Además, después de cada uno de los muestreos de los dedos el personal es monitoreado microbiológicamente en puntos específicos del cuerpo para determinar la presencia de cualquier contaminante. Estas pruebas se llevan a cabo en la presencia de un entrenador que puede señalar errores técnicos durante el llenado simulado.^{13, 20, 21}

Posteriormente, los conocimientos y habilidades adquiridos deben ser evaluados para asegurar que la formación ha sido eficaz, antes de que se les permita participar en una preparación de productos

estériles. La reevaluación se debe realizar en un horario regular para mejorar el mantenimiento del nivel requerido de conocimientos. Se debe hacer un esfuerzo para concientizar a los operadores del papel fundamental que desempeñan en la determinación de la fiabilidad y seguridad del producto final. Esto trae consigo una alta responsabilidad para los supervisores, ya que deben ser personas que no sólo entienden los requerimientos únicos de procedimientos asépticos, sino que también son capaces de obtener la plena participación de otros empleados en el cumplimiento de estos requerimientos normativos.¹³

6.1 Papel de la Gestión.

La gestión siempre juega un papel clave en cualquier organización, siempre tiene que ser una fuente de inspiración para todo el personal para que éste último realice correctamente sus funciones de trabajo. La gestión nunca debe ser fuente de problemas debido a la mala toma de decisiones o a la falta de trabajo en equipo, por otra parte la gestión debe brindar apoyo, debe ser buen ejemplo, para así cambiar las actitudes de los empleados sobre el cómo hacer el trabajo y demostrar actitudes y acciones del liderazgo.^{13, 25}

Respecto a las responsabilidades de gestión sobre los empleados que trabajan en entornos de fabricación y calidad hay varios puntos a tener en cuenta:

⊗ Conocer de manera completa y apreciar la necesidad de seguir las buenas prácticas de manufactura, incluyendo buenas prácticas de documentación y buenas prácticas asépticas.

- Contratar a personas dispuestas a aceptar y seguir los procedimientos que garanticen el cumplimiento de las BPF.
- Comunicarse de manera efectiva y ejemplificar la importancia de las BPF sin sentimientos negativos entre los empleados.
- Debe darse cuenta que las actitudes de los empleados son muy importantes y éstas últimas están marcadamente influenciados por cómo la gestión trata a los empleados.
- Apoyar y diseñar los programas exhaustivos y continuos de formación.
- Esforzarse por ser líderes, en capacitar a sus trabajadores a querer aprender y seguir todos los procedimientos correctamente.^{13, 25}

Otras responsabilidades de gestión que tienen un gran impacto en los empleados, especialmente aquellos que trabajan en la elaboración de medicamentos. Debe apreciarse claramente que la formación de los empleados no se produce para satisfacer a autoridades regulatorias, sino garantizar que los medicamentos fabricados sean seguros y eficaces. Cuando las inspecciones de las autoridades regulatorias se centran en la capacitación del personal, básicamente, se preguntan qué tipo de entrenamiento se realiza y cómo se documenta, cómo se evalúa la formación para asegurar que el aprendizaje realmente se haya adquirido. El investigador de la autoridad regulatoria puede solicitar observar al personal en la ejecución de técnicas como: vestido aséptico, lavado manos,²⁸ sanitización y de cómo un operador trabaja en el área aséptica. La formación es un proceso dinámico que debería seguir ocurriendo durante toda su estancia del personal en el sitio de trabajo.

13, 25

“No se debe asumir que todo el entrenamiento es eficaz o que la documentación que se produjo en la formación asegura que el aprendizaje se llevó a cabo.”¹³

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preparación de medicamentos debe realizarse siguiendo procedimientos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), por personal debidamente capacitado y bajo estricto control, empleando ingredientes con la calidad necesaria para que al final de la fabricación y durante la vida útil de la especialidad farmacéutica o preparado farmacéutico cumpla con las pruebas de identidad, pureza, actividad o potencia y los requisitos de acuerdo a la forma farmacéutica y vía de administración.^{1,29}

En los procesos de fabricación de la Industria Química Farmacéutica, se requiere un control especial en áreas asépticas, que garantice que los productos ahí elaborados no solo cumplan con la actividad farmacológica para la cual fueron diseñados sino que también se encuentren exentos de contaminantes (partículas y/o microorganismos), esto con el fin de que tanto el fabricante como el consumidor queden beneficiados.

Dentro de la fabricación de productos estériles existen factores que pueden alterar su calidad como son: proveedores, equipo, procesos y personal que labora en el área ³⁰. Siendo el personal el principal factor de riesgo. Sí no cuenta con una capacitación adecuada, las personas propician un alto potencial de contaminación debido a un ingreso, vestido y/o comportamiento indebido dentro del área productiva.¹⁹

El personal que ingresa al área aséptica debe ser capacitado y tener experiencia de acuerdo a las actividades asignadas. La capacitación debe enfocarse al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, la cual debe realizarse por personal calificado. ¹²

Por lo cual sólo puede tener acceso al área aséptica el personal que refleje un buen comportamiento dentro de éstas así como personal calificado en técnicas como el vestido aséptico, previniendo la contaminación de los productos estériles debido a las partículas generadas y los microorganismos que libera el cuerpo humano.

IV. JUSTIFICACIÓN

Para el control de la contaminación de productos se deben considerar diversos factores como es el diseño del área, la limpieza, el control microbiológico y el personal calificado que labora dentro de ésta, así mismo se debe cumplir con el marco regulatorio nacional (Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013).¹⁹

De todas las fuentes potenciales de contaminación microbiana y de partículas en una planta de fabricación de productos estériles, las personas son el principal factor de contaminación. Por lo que cualquier cosa que pueda hacerse para reducir los niveles de contaminación del personal mejorará y garantizará la seguridad de la esterilidad de los productos fabricados en presencia de personas.¹³

La realización de este proyecto está destinado a establecer y evidenciar que el personal que labora en las áreas asépticas de una empresa dedicada a la fabricación de productos estériles se encuentre debidamente capacitado y calificado para ejecutar su función y así permitir asegurar con alto grado de confianza la obtención de un producto que reúna las especificaciones de calidad preestablecidas en la NOM-059-SSA1-2013. La razón de esta actividad dentro del área productiva, es garantizar la calidad de los productos manufacturados en las áreas asépticas.

V. OBJETIVO GENERAL

Obtener la calificación del personal que ingresa a las áreas asépticas en cumplimiento a la normatividad mexicana vigente, para garantizar la calidad de los productos inyectables manufacturados en éstas áreas.

Objetivos Particulares:

- Instruir al personal a calificar conocimientos básicos de: microbiología, buenas prácticas de fabricación, conceptos básicos de higiene, clasificación de áreas y técnicas asépticas.
- Emitir el procedimiento normalizado de operación de Técnica de vestido y comportamiento en áreas asépticas.
- Capacitar al personal en la ejecución de la técnica de vestido aséptico.
- Emitir y ejecutar el Protocolo de Calificación del Personal que ingresa a las áreas Asépticas.

VI. HIPOTESIS

Mediante la capacitación teórico-práctica y la calificación del personal involucrado en procesos asépticos se espera que éste cumpla con los requisitos establecidos en el marco regulatorio nacional para garantizar la calidad de un producto inyectable de consumo humano.

VII. DISEÑO EXPERIMENTAL

➤ **Tipo de Estudio.**

- Prospectivo.
- Experimental.
- Longitudinal.
- Descriptivo.

➤ **POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

- Personal que labora exclusivamente en el área aséptica.

➤ **Criterios de Inclusión.**

- Aprobación de los cursos de formación teórica.
- Demostración con base en estudios clínicos que el personal es apto medicamente para laborar en el área aséptica.

➤ **Criterios de Exclusión.**

- Desempeño incorrecto de la técnica de vestido aséptico.
- Incumplimiento de los parámetros del monitoreo microbiológico para el personal establecidos en la NOM-059-SSA1-2013.

➤ **Criterios de Eliminación.**

- Baja laboral del personal involucrado.
- Cambio del personal operativo del área aséptica a otra área productiva.
- Presencia de alguna enfermedad infecciosa o herida expuesta.

VIII. METODOLOGÍA

Materiales

- Material audiovisual enfocado a áreas asépticas y comportamiento dentro de las mismas.
- Uniformes para el área aséptica.
- Polvo de carbón.

Equipo.

- Contador de Partículas Marca SOLAIR 3100Rx
- Cámara Fotográfica.

ETAPA 1: Reclutamiento y Capacitación del Personal

- Reclutar al personal a ingresar al área aséptica mediante comunicado interno.
- Instruir al personal operativo seleccionado en los siguientes temas valorando su adquisición de conocimiento a través de exámenes.
 - Buenas Prácticas de Fabricación
 - Conceptos básicos de Higiene
 - Conceptos básicos de microbiología.
 - Formas Farmacéuticas Estériles.
 - Comportamiento en Áreas Asépticas
 - Clasificación de Áreas
- Evaluar médicamente si el personal operativo se encuentra en condiciones de salud óptimas para laborar en el área aséptica mediante exámenes clínicos de:
 - Examen general de Orina
 - Exudado Faríngeo.
 - Química Sanguínea.
 - Coproparasitoscópico.
- Emitir el procedimiento de Técnica de vestido y comportamiento en áreas asépticas.

-
- Capacitar al personal en la ejecución de la técnica de vestido aséptico
 - Seleccionar a personal operativo para la calificación.

ETAPA 2: Calificación del Personal.

- Emitir el Protocolo de Calificación del Personal que ingresa a áreas asépticas.
- Ejecución del Protocolo de Calificación del Personal que ingresa a áreas asépticas.

- **Evaluación visual.**

- ❖ Solicitar al personal que va a ser calificado, se retire el uniforme de planta (debe quedar únicamente con una licra o short y playera)
- ❖ Impregnar sus manos en polvo de carbón y proceder a ejecutar la técnica de vestido aséptico de acuerdo al procedimiento de “Técnica de vestido y comportamiento en áreas asépticas.”
- ❖ Revisar el uniforme en busca de manchas de carbón en el exterior incluyendo cofia y cubre bocas (excepto las cintas de la escafandra y de los zapatos).
- ❖ Realizar esta operación por triplicado y recopilar evidencia fotográfica.

Nota: Los pasos de colocación de guantes y sanitización de manos se omitirán y sólo deberán simularse durante el procedimiento de vestido para evitar la eliminación del polvo de carbón.

- ❖ Aprobada la evaluación visual, programar al personal a calificar para efectuar la evaluación microbiológica. En caso contrario, si el personal no cumple con el criterio de aceptación, no se podrá continuar con la siguiente evaluación.

- **Evaluación microbiológica.**

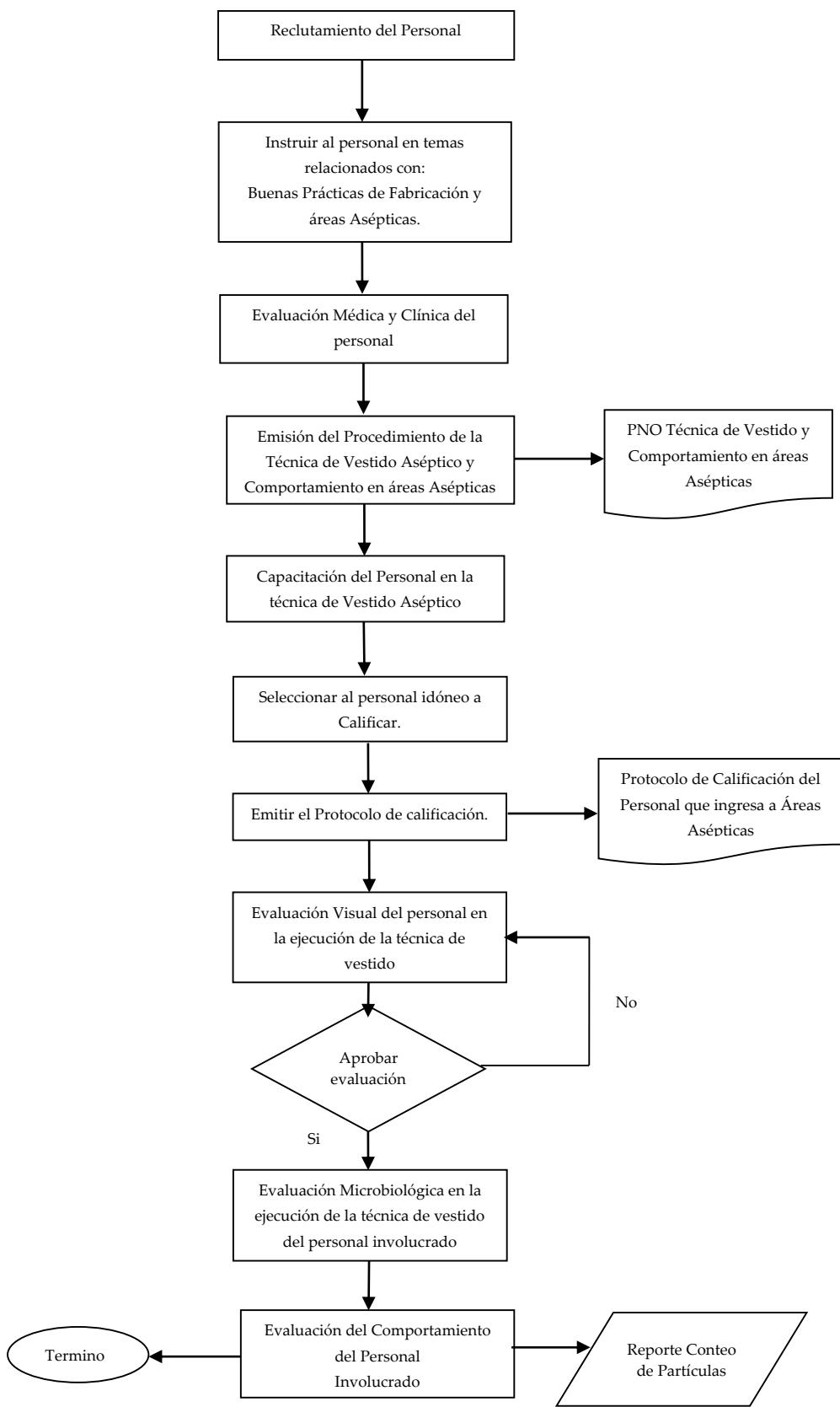
- ❖ El personal a calificar debe colocarse el uniforme aséptico de acuerdo a la técnica de vestido establecido en el Procedimiento de Técnica de vestido y comportamiento en áreas asépticas”,
- ❖ Ingresar al vestíbulo del área aséptica para realizar el hisopado por el químico del área de microbiología quien debe muestrear los siguientes puntos:

-
- ✚ Guantes de ambas manos (dedos, palma y dorso de la mano).
 - ✚ Escafandra (boca).
 - ✚ Extremidades del traje (brazos y antebrazos).
 - ✚ Parte frontal del traje (pecho, hombros y abdomen).
-
- ❖ Todo esto con el fin de monitorear la parte a la que está más expuesto el producto durante el proceso y la manipulación por parte del operador.
 - ❖ Obtener los resultados del monitoreo microbiológico y compararlos con los parámetros establecidos en la NOM-059-SSA1-2013.
-
- **Evaluación del Comportamiento.**
 - ❖ Corroborar el correcto comportamiento del personal mediante un instrumento de evaluación (lista de verificación o “check list”).
 - ❖ Realizar el conteo de partículas en 3 diferentes procesos de llenado aséptico antes y después de la calificación.
 - ❖ Obtener los resultados del conteo de partículas y compararlos respecto a los valores obtenidos previos a la calificación del personal.
 - Al término de la calificación emitir un listado oficial del personal calificado y autorizado para ingresar a las áreas asépticas.

Diagrama de Flujo

PRIMERA ETAPA

SEGUNDA ETAPA



IX. RESULTADOS

Procedimiento Normalizado de Operación Técnica de Vestido y Comportamiento en Áreas Asépticas.

PROCEDIMIENTO: TÉCNICA DE VESTIDO Y COMPORTAMIENTO EN ÁREAS ASÉPTICAS		CLAVE: PNO-PR-XXX	
		SUSTITUYE A: PNO-PR-XXX	
DEPARTAMENTO EMISOR: PRODUCCIÓN	VIGENTE A PARTIR DE:	PROXIMA REVISIÓN:	PÁGINA: 1 de 19
ELABORÓ/ FECHA:	REVISÓ POR/ FECHA:	AUTORIZÓ / FECHA:	

PAGINA

I.	OBJETIVO.....
II.	ALCANCE.....
III.	RESPONSABILIDADES.....
IV.	FRECUENCIA.....
V.	SEGURIDAD.....
VI.	DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO.....
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....
VIII.	DEFINICIONES.....
IX.	ANEXOS.....
X.	DIAGRAMAS DE FLUJO

I. OBJETIVO

Establecer la secuencia de actividades a seguir para la correcta técnica de vestido aséptico para el ingreso a las áreas asépticas, así como los lineamientos necesarios para el correcto comportamiento dentro de las mismas.

II. ALCANCE

Este procedimiento aplica a todo el personal que labora y/o ingresa a las Áreas Asépticas de la planta productiva.

III. RESPONSABILIDADES

1. **Personal que ingresa a las Áreas Asépticas.** Realizar las actividades descritas así como la correcta aplicación y ejecución de este procedimiento.
2. **Supervisor de Producción.** Elaborar el presente procedimiento, capacitar al personal y supervisar el correcto cumplimiento del procedimiento.
3. **Gerente de producción.** Revisar el presente procedimiento y verificar que las instrucciones establecidas en el sean claras.
4. **Inspector de aseguramiento de Calidad.** Verificar el correcto cumplimiento de lo establecido en el presente procedimiento.
5. **Responsable Sanitario.** Aprobar el presente procedimiento.

IV. FRECUENCIA

1. Este procedimiento aplica cada que se requiera ingresar a las áreas asépticas de la planta productiva .

V. SEGURIDAD

1. No ingresar personal con alguna enfermedad infecto-contagiosa a con alguna herida expuesta o si presenta descamación de la piel por exposición directa al sol.
2. Presentarse a sus labores debidamente aseado, con uñas cortas y limpias. Los varones con cabello corto, patillas cortas y rasuradas (sin bigote).
3. Únicamente debe ingresar al área aséptica el personal calificado por el área de validación
4. Solo podrá ingresar a las áreas asépticas el personal que tenga alguna actividad en específico dentro de las mismas.

VI. DESARROLLO DEL PROCEDIMIENTO

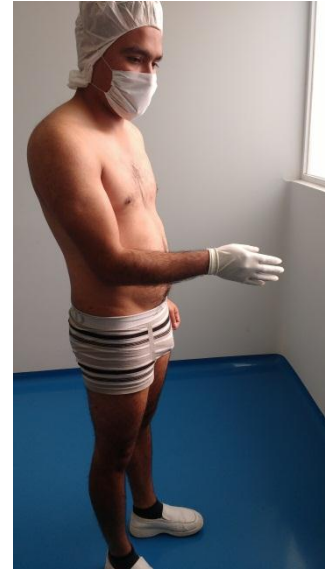
1. Puntos a Considerar Antes de Ejecutar la Técnica de Vestido Aséptico:
 - 1.1 El personal operativo debe ingresar al área correspondiente de acuerdo al PNO "Ingreso de personal a la Planta Productiva "
 - 1.2 Registrar la entrada al área aséptica en la bitácora de ingreso del personal al área aséptica.
2. Técnica de Vestido Aséptico.
 - 2.1 Dirigirse a la esclusa de acceso al área aséptica e ingresar al desvestidor y retirar su indumentaria de trabajo y colocarla en el perchero que se encuentra en la pared del desvestidor.

NOTA 1: Quedarse únicamente con la ropa interior, cofia y cubre bocas



- 2.2 Sanitizar manos y brazos con alcohol isopropílico al 70 %; esperar a que las manos se sequen e ingresar posteriormente al cuarto de vestido.
- 2.3 Tomar un par de guantes estériles y verificar la integridad del empaque. En caso de tener algún daño seleccionar otros.
- 2.4 Abrir cuidadosamente la bolsa de los guantes y desechar el empaque secundario. Cerciorarse de que queden en posición hacia la persona que se los va a colocar.
- 2.5 Sujetar el primer guante por la parte interna con la mano desnuda e introducir la mano, realizando movimientos de extensión con los dedos para que el guante quede perfectamente colocado.
- 2.6 Colocar el otro guante, tomándolo por la parte interna con la mano que ya tiene guante para manipular la parte externa, sin tocar en ningún momento la piel.
- 2.7 Ajustar los guantes perfectamente con ayuda del dedo medio y extender sin tocar la parte interna y piel.

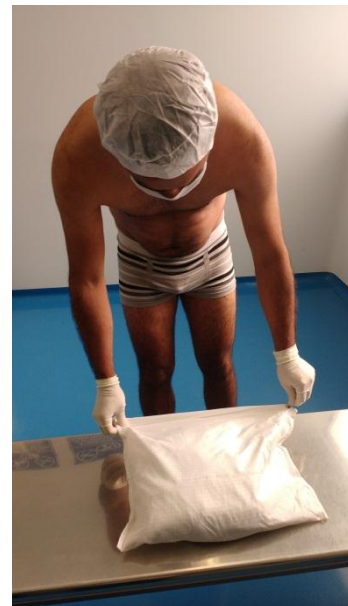
NOTA 2: En ningún momento el guante debe tocarse por la parte exterior. (Tener cuidado con el dedo pulgar).



-
- 2.8 Sanitizar los guantes con ayuda de un atomizador con alcohol isopropílico al 70% asperjando el sanitizante en forma firme frente a la palma de la mano, de la punta de los dedos hacia la palma y después el dorso de la mano, de igual forma de la punta de los dedos hacia abajo y en forma firme.



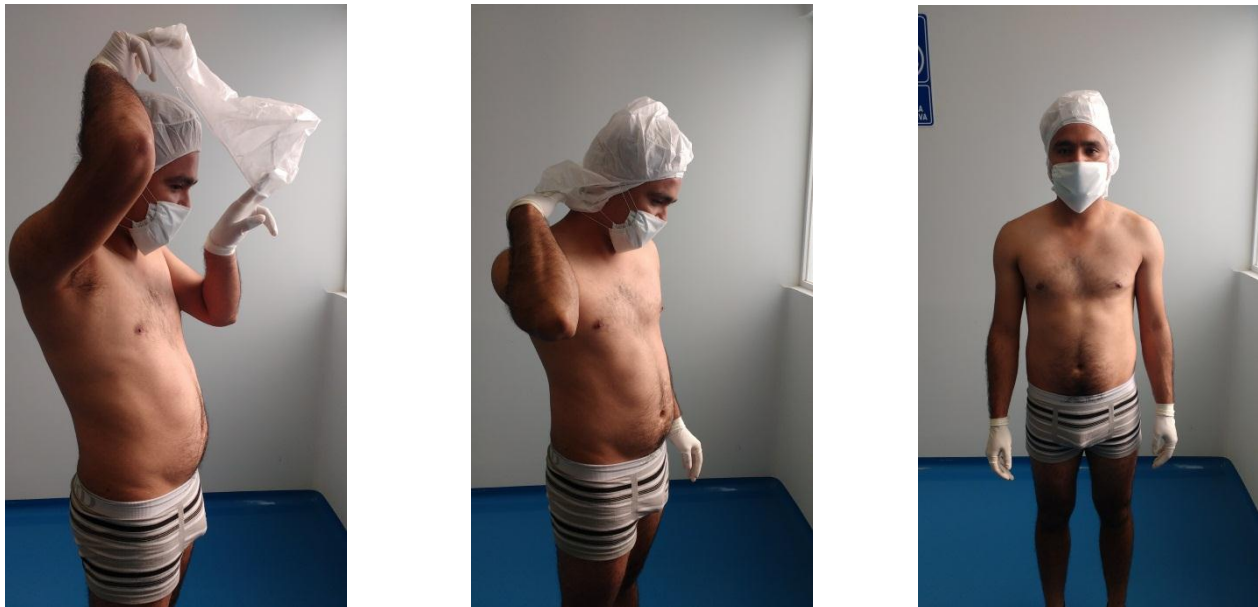
- 2.9 Tomar el paquete estéril, colocarlo sobre la banca de acero inoxidable y abrir la bolsa de tal manera que quede expuesto el juego de ropa.



-
- 2.10 Colocar el segundo cubre bocas, tomándolo de las ligas superiores e inferiores cuidadosamente, sin tocar la parte externa del mismo.
 - 2.11 Inclinar levemente la cabeza e Introducir la liga inferior, posteriormente dar un ligero tirón a la liga superior e Introducir en su totalidad a la cabeza la liga superior, procurando no tocar la parte interna.



- 2.12 Sanitizar los guantes de acuerdo al punto 2.8.
- 2.13 Del paquete estéril tomar la segunda cofia, cuidando de manipularla por la parte interna.
- 2.14 Colocar la cofia en la cabeza en un solo movimiento.



-
- 2.15 Tomar del paquete estéril la escafandra, sujetar de la parte media e interna y con movimientos suaves desenvolverla.



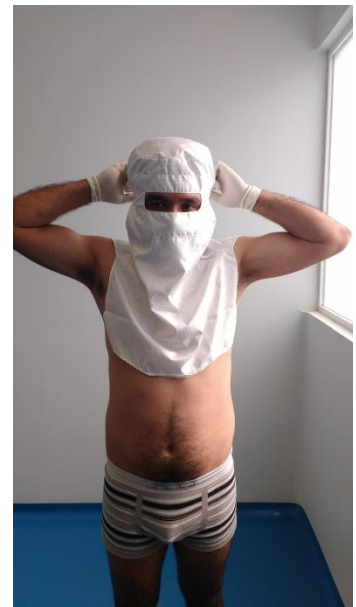
- 2.16 Inclinar la cabeza levemente hacia el frente, y colocar la escafandra en un solo movimiento, manipulándola en su totalidad por el exterior.



-
- 2.17 Acomodar perfectamente la escafandra manipulándola por la parte interna hasta ajustar la mirilla de tal forma que permita buena visibilidad, cubra cejas y hasta la mitad de la nariz



- 2.18 Para realizar el amarre de las cintas debe sujetarlas en el aire y sobre la nuca realizar el anudado de las mismas sin tocar la parte externa de la escafandra



-
- 2.19 Sanitizar los guantes de acuerdo a lo indicado en el punto 2.8
- 2.20 Del resto del paquete estéril Tomar el overol con el cierre hacia el frente e introducir ambas manos en las entradas de las mangas que se observan a simple vista.
- 2.21 Girar las manos para que el overol pueda desenvolverse, cuidando que al caer, éste no toque el piso.



- 2.22 Sujetar el overol por la parte media. Esto con el fin de manipularlo por la parte interna y evitar el contacto con el exterior. Desdoblar el overol suavemente evitando tocar la parte exterior con las manos y sujetando las mangas, para evitar que no entren en contacto con paredes y piso.

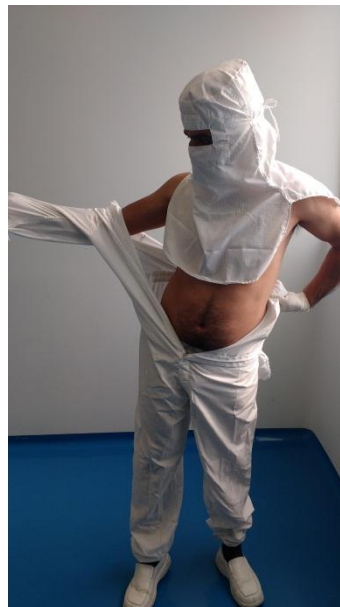
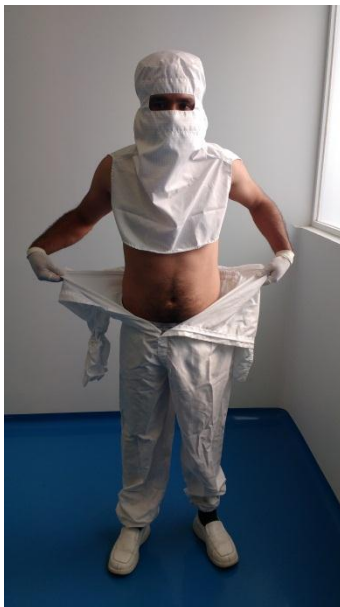


NOTA 3: Si el overol llega a tocar el suelo éste será inutilizable por lo que se debe tomar otro overol de un nuevo paquete estéril.

- 2.23 Introducir una pierna, cuidando de no arrastrar el overol y no soltar la parte media y las mangas del mismo, e introducir la otra pierna. Realizar el desdoblamiento de las piernas.



- 2.24 Subir el overol hasta la cintura, introducir el brazo derecho, seguido del izquierdo, evitando el contacto con la parte externa. Realizar el desdoblamiento de las mangas manipulándolo siempre de la parte interna.



-
- 2.25 Flexionar las piernas y arquear la espalda de tal forma que el único movimiento que se realice sea el de levantar los brazos en semicírculo para subir en su totalidad el overol cubriendo la parte trasera de la escafandra.



- 2.26 Acomodar la escafandra al interior del overol manipulando éste último con ambas manos cuidando siempre de no tocar la parte exterior del overol y la escafandra.



-
- 2.27 Tomar con una mano (dedo índice y pulgar) el péndulo del cierre y con la otra mano sostener la parte más baja del cierre para evitar que muerda la tela y subir en un solo movimiento hasta el cuello.



- 2.28 Sanitizar las manos de acuerdo al punto 2.8 y tomar un zapatón por la parte interna.
- 2.29 Introducir el pie en el primer zapatón, tomarlo por el interior y subirlo.



-
- 2.30 Tomar las cintas superiores del zapatón y sujetar a la pierna fuertemente, posteriormente realizar el anudado de la misma para evitar la caída del zapatón, en seguida tomar las cintas inferiores del zapatón y sujetar fuertemente al pie y realizar el anudado, evitando tocar la parte externa de éste.



- 2.31 Posteriormente pasar al otro lado de la banca de acero inoxidable y repetir la operación de los puntos 2.29 y 2.30 con el siguiente zapatón.



-
- 2.32 Sanitizar las manos de acuerdo al punto 2.8 y tomar los goggles por las cintas.
- 2.33 Colocar los goggles pasando las cintas sobre la cabeza sin tocar la escafandra.



- 2.34 Colocarse frente al espejo y verificar que el traje se encuentre perfectamente colocado.



- 2.35 Antes de ingresar al área aséptica colocarse un segundo par de guantes de acuerdo a lo indicado en los puntos 2.3 al 2.7



- 2.36 Ingresar al área aséptica sin tocar la puerta con las manos, únicamente jalar con el antebrazo la puerta de ingreso a las áreas.

3. Comportamiento del Personal del Área Aséptica

- 3.1 El comportamiento del personal dentro del área aséptica deberá regirse por los siguientes lineamientos:
- 3.2 Moverse lentamente evitando los movimientos bruscos y/o rápidos.
- 3.3 Mantener los brazos a la altura de los hombros y ligeramente inclinados mientras no se esté realizando alguna actividad dentro del área.
- 3.4 Utilizar código de señas, solo hablar estrictamente lo necesario en la zona donde lo indique el Supervisor.
- 3.5 En caso de requerirlo utilizar en lo mínimo posible el interfón del Área Aséptica para solicitar cualquier material o herramienta.
- 3.6 En caso de caerse un objeto durante el dosificado de un producto proceder de la siguiente manera:
- Si el objeto se va a utilizar: (Ej.: Herramientas, alguna pieza indispensable del equipo), recogerlo, proceder a sanitizar y posteriormente cambiar los guantes.
 - Si el objeto no se va a utilizar: (Ej.: Frasco vacío, etc.), sin tocarlo con las manos proceder a colocarlo en un sitio donde no pueda provocar algún accidente, o bien si este cayó en lugar que no provoque accidentes, dejarlo ahí hasta el término del dosificado del producto.

-
-
- 3.7 No toser, estornudar o hablar frente al producto expuesto.
 - 3.8 En caso de tener la sensación de querer estornudar o toser, retirarse lo más pronto de la zona de producto expuesto, evitar la sensación y regresar a su lugar de trabajo.
 - 3.9 En caso de no poder evitar el estornudo o tos en la zona de producto expuesto, retirar la parte de producto que sufrió riesgo de contaminación, dar aviso inmediato al Supervisor para que decida el destino del producto.
 - 3.10 Tocar únicamente el equipo y/o herramienta necesaria.
 - 3.11 Queda estrictamente prohibido tocar el piso y paredes.
 - 3.12 En caso de ensuciar o romper el uniforme o los guantes durante el proceso, ir al vestidor para cambiarse por unos en buen estado, sanitizar y proceder a regresar a su trabajo.
 - 3.13 Si el Operador requiere acomodar alguna parte del uniforme (escafandra, guante, zapatos u overol) deberá de pasar al vestidor para hacerlo, recordando evitar tocar la parte externa del uniforme. Y posteriormente sanitizar los guantes antes de retornar al área.
 - 3.14 El Operador Asignado deberá sanitizar sus guantes en forma continua con alcohol isopropílico al 70%, al menos cada 15 min. Según se requiera.
 - 3.15 Cuando se sanitiza con solución de alcohol isopropílico al 70% por aspersion se debe realizar en sentido opuesto de donde se encuentra el producto.
 - 3.16 La supervisión del proceso aséptico así como la del comportamiento del personal se debe realizar desde el exterior del área aséptica.

4. Retiro del uniforme a la Salida del Área Aséptica

- 4.1 Al término de sus actividades dentro del área aséptica, dirijase al área del desvestidor.
- 4.2 Dentro del área del desvestidor, retirarse el uniforme en el siguiente orden:
 - ❖ Guantes
 - ❖ Goggles
 - ❖ Escafandra
 - ❖ Zapatos (derecho e izquierdo)
 - ❖ Overol
- 4.3 Recoger su Uniforme que se retiró y pasar posteriormente al área de vestido y colocarse su uniforme de planta.
- 4.4 Salir del área y registrar la hora de salida en la bitácora correspondiente.
- 4.5 Retirar el cubre boca, la cofia y depositarlos en el bote identificado como "INDUMENTARIA DESECHABLE"

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. NOM-059-SSA1, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, vigente.
2. Buenas prácticas de manufactura establecidas por la OMS para productos farmacéuticos estériles (2011)
3. International Organization for standarization ISO 13408-1:2008 Aseptic processing of health care products-Part 1: General requeriments.
4. PNO "Elaboración de Procedimientos (PNO's)" Vigente.

VIII. DEFINICIONES.

1. **Área aséptica:** Al área 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.
2. **Área crítica aséptica:** Zona comprendida dentro del área aséptica, que generalmente se encuentra bajo flujo laminar y filtros HEPA, zona donde el producto va a estar expuesto
3. **Contaminación:** A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.
4. **Contaminante:** A las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado
5. **Esterilización:** Proceso de destrucción de todos los microorganismos presentes sobre un objeto o preparación para asegurar que el producto esté libre de riesgos de infección.
6. **Sanitización:** Acción de aplicar una solución sanitizante para disminuirla carga microbiana y así mantener el área dentro de especificaciones
7. **Sanitizante:** Sustancia que ayuda a disminuir la carga microbiana y así mantener el área dentro de especificaciones.
8. **Técnica de vestido aséptico:** Serie de pasos y lineamientos para efectuar una correcta colocación del uniforme aséptico, de tal forma que éste nunca sea tocado por la parte externa y se garantice la esterilidad del mismo para ingresar a las áreas asépticas.
9. **Uniforme aséptico:** Uniforme de Tela antiestática, que no desprende pelusas (generalmente de poliéster con hilo de carbón), con un diseño especial tal, que no permite la exposición de la piel, utilizado comúnmente en áreas que requieren de un control microbiológico estricto, como son las áreas asépticas de inyectables

IX. ANEXOS

No Aplica

X. DIAGRAMAS DE FLUJO.

No Aplica

Protocolo de Calificación del Personal que Ingresa a Áreas Asépticas

PROTOCOLO: PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DEL PERSONAL QUE INGRESA A ÁREAS ASÉPTICAS		CLAVE: PV-VAL-XXX	
		SUSTITUYE A: PV-VAL-XXX	
DEPARTAMENTO EMISOR:	VIGENTE A PARTIR DE:	PROXIMA REVISIÓN:	PÁGINA: de
ELABORÓ/ FECHA:	REVISÓ POR/ FECHA:	AUTORIZÓ / FECHA:	

CONTENIDO	PÁGINA
1. OBJETIVO	
2. ALCANCE	
3. RESPONSABILIDADES	
4. DEFINICIONES	
5. ABREVIATURAS	
6. INTRODUCCIÓN	
7. MATERIAL	
8. PROCEDIMIENTO	
8.1 Calificación de la formación del personal	
8.2 Calificación del estado de salud del personal	
8.3 Calificación del vestido aséptico	
8.3.1 Evaluación visual	
8.3.2 Evaluación microbiológica	
9. DESVIACIONES	
10. DICTAMEN	
11. CONDICIONES DE RECALIFICACIÓN	
12. LISTA DE FORMATOS	
13. REFERENCIAS	
14. CONTROL DE CAMBIOS	

1. OBJETIVO:

Establecer los lineamientos a seguir para la calificación del personal que labora en el área aséptica. La calificación se realizará en el vestido aséptico, formación y estado de salud del personal para demostrar que cumple de forma consistente con los lineamientos establecidos en los procedimientos de operación y de acuerdo a la normatividad vigente.

2. ALCANCE:

Este protocolo aplica para la Calificación del personal (Producción, Validación, Aseguramiento de Calidad, Control de Calidad y Mantenimiento) que realiza diferentes operaciones en el área de un establecimiento dedicado a la fabricación de productos Inyectables.

3. RESPONSABILIDADES:

- 3.1 Es responsabilidad del Químico de validación la correcta ejecución de este protocolo.
- 3.2 Es responsabilidad del Químico de documentación el fotocopiado y resguardo del archivo electrónico del presente protocolo.
- 3.3 Es responsabilidad del Gerente de Producción apoyar en las pruebas de Calificación del personal.
- 3.4 Es responsabilidad del Supervisor apoyar en la ejecución del presente protocolo y capacitar al personal en las actividades requeridas.
- 3.5 Es responsabilidad del Jefe de Validación revisar el cumplimiento de este protocolo.
- 3.6 Es responsabilidad del Gerente de Aseguramiento y Control de Calidad/Responsable sanitario autorizar y verificar el cumplimiento de este protocolo.

4. DEFINICIONES:

Área. Al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

Área aséptica. Al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficie y medio ambiente.

Aseguramiento de calidad. Al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

Buenas prácticas de fabricación. Al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

Calidad. El cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influye en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Calificación. Es la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

Capacitación. A las actividades encaminadas a proporcionar o reforzar conocimientos en el personal.

Criterio de aceptación. Intervalo en el cual un equipo, área, sistema, método o proceso tiene un desempeño aceptable con base en los niveles de calidad aceptable.

Contaminación A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

Desviación. No cumplimiento de un requisito previamente establecido.

Dictamen. Actividad de comparar las características de un producto respecto a las especificaciones de calidad previamente establecidas con la finalidad de tomar una decisión sobre la aprobación o rechazo de un lote.

Especificación. Descripción de un material, sustancia, producto, proceso, área, equipo o sistema, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

No conformidad. Incumplimiento de requisitos previamente especificados

5. ABREVIATURAS:

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
NA	No Aplica
C	Cumple
NC	No Cumple

6. INTRODUCCIÓN:

En los procesos de fabricación de la Industria Química Farmacéutica, se requiere un control especial en áreas asépticas, que garantice que los productos ahí elaborados no solo cumplen con la actividad farmacológica para la cual fueron diseñados sino que también están exentos de contaminantes

(partículas y/o microorganismos), esto con el fin de que tanto el fabricante como el consumidor queden beneficiados.

Para el control de la contaminación de productos se deben considerar diversos factores como es el diseño del área, la limpieza, el control microbiológico y personal calificado que labora dentro de ésta, así mismo deberá cumplir con el marco regulatorio nacional (Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013)

Dentro de la fabricación de productos estériles existen factores que pueden alterar su calidad como son: proveedores, el equipo, los procesos y el personal que labora en el área. Siendo el personal el principal factor de riesgo si no está debidamente capacitado, las personas propician la contaminación debido a un ingreso, vestido y/o comportamiento indebidos dentro del área productiva.

Cada persona involucrada en todos los procesos de fabricación deberá encontrarse capacitada y tener experiencia en las actividades asignadas. La capacitación deberá ser en operaciones particulares que el operador desarrolle en cuanto al cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. La capacitación del personal deberá realizarse por personal calificado.

En el área aséptica solo pueden tener acceso personas que estén debidamente calificadas en el vestido. El traje aséptico provee una barrera entre el cuerpo y el material estéril expuesto y previene la contaminación debida a las partículas generadas y los microorganismos que se liberan del cuerpo.

La realización de este protocolo está destinado a establecer evidencia documentada, de que el personal que labora en áreas asépticas de un laboratorio dedicado a la fabricación de productos inyectables esté debidamente capacitado y calificado para ejecutar su función y así permitimos asegurar con alto grado de confianza la obtención de un producto que reúna las especificaciones de calidad preestablecidas en la NOM-059-SSA1-2013. La razón de esta actividad dentro del área productiva, es poder utilizar toda su capacidad y poder controlar el proceso de producción garantizando buen manejo de las Buenas Prácticas de Manufactura.

7. MATERIAL:

7.1 Descripción del uniforme para áreas asépticas

A continuación se mencionan los componentes:

- Overol farmacéutico
- Escafandra farmacéutica antiestática
- Zapatón farmacéutico antiestático
- Goggles de seguridad
- Cofia
- Cubrebocas
- Guantes de látex

7.2 Especificaciones del uniforme

Características	Especificaciones
Producto	C1™-SR
Modelo	4423-75
Características	99% Poliéster/1% Carbono
Tipo de tejido	Sarga 2x1
Peso	3.5 oz/yd ²
Elasticidad	Urdimbre:0-4%, Rellenado: 2-6%
Descomposición estática	-5000 a 500 volts (sec) – FTMS 4046-101C
Transmisión de vapor de agua	-ASTM E96 (D) 1x:1720 50x: 1634 100x:1637

8. PROCEDIMIENTO:

8.1 Calificación de la formación del personal

Procedimiento: Verificar que el personal a calificar cuente con evidencia documentada que demuestre que posee los conocimientos necesarios, para poder ingresar al área aséptica. Registrar la información en el formato **01**.

Criterios de aceptación: El personal debe contar con evidencia documentada que demuestre su capacitación en cada uno de los PNO's involucrados en el área aséptica.

8.2 Calificación del estado de salud del personal

Procedimiento: Verificar que el personal a calificar cuente con los exámenes médicos y análisis clínicos correspondientes que demuestren, que es apto para el ingreso al área aséptica y documentarlo en el formato **02**.

Criterios de aceptación: El personal deberá contar con los estudios clínicos necesarios que demuestren que goza de un buen estado de salud.

8.3 Calificación del vestido aséptico

8.3.1 Evaluación visual

Procedimiento: Ingresar al desvestidor del área aséptica junto con el operador que vaya a ser calificado. A continuación pedir que se retire el uniforme de planta y que impregne sus manos en polvo de carbón. Posteriormente pasar al vestidor y que el operador proceda al vestido aséptico de acuerdo a lo establecido en el Procedimiento Normalizado de Operación de Técnica de Vestido y comportamiento en áreas asépticas

Después que se haya vestido, revisar el traje en busca de manchas de carbón en el exterior incluyendo cofia y cubrebocas (excepto las cintas de la escafandra y de los zapatones). Realizar ésta operación por triplicado y recopilar evidencia fotográfica. Utilizar el formato **03** para reportar los resultados.

Nota: Los pasos de colocación de guantes y sanitización de manos se omitirán y sólo deberán simularse durante el procedimiento de vestido para evitar la eliminación del polvo de carbón. La calificación se realizará con base en el operador de mayor experiencia, tomando a éste como referencia.

Criterios de aceptación: Verificar visualmente que el uniforme se encuentre perfectamente colocado, no debe mostrar residuos o manchas de carbón en la parte exterior, ya que de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación de Técnica de Vestido y comportamiento en áreas asépticas toda manipulación del uniforme debe ser por la parte interna.

8.3.2 Evaluación microbiológica

Procedimiento: Ya que se haya cumplido con el punto de evaluación visual, nuevamente el operador deberá vestirse asépticamente de acuerdo al procedimiento. Esto se realizará como si el operador fuese a entrar a proceso. Después que se ha vestido deberá pasar al vestíbulo del área aséptica donde un personal de microbiología realizará la toma de muestra con hisopo al traje en los siguientes puntos:

- Guantes de ambas manos (dedos, palma y dorso de la mano)
- Escafandra (boca)
- Extremidades del traje (brazos y antebrazos)
- Parte frontal del traje (pecho, hombros y abdomen)

Todo esto con el fin de monitorear la parte a la que está más expuesto el producto durante el proceso y la manipulación por parte del operador.

Criterios de aceptación: La cuenta microbiológica deberá evaluarse de acuerdo a lo siguiente:

ZONA	PUNTO	BACTERIAS (UFC)	HONGOS/LEVADURAS (UFC)
Guantes	Dedos	≤1	0
	Palma de las manos		
	Dorso de las manos		
Escafandra	Boca		
Extremidades	Brazos		
	Antebrazos		
Parte frontal	Pecho		
	Hombros		
	Abdomen		

Registrar los resultados en el formato 04. Si cualquier cuenta microbiológica no cumpliera con los criterios de aceptación, esto sería motivo de una investigación.

9. DESVIACIONES

Registrar cualquier desviación encontrada durante la calificación de ingreso y vestido aséptico, incluyendo además las recomendaciones pertinentes, refiriéndose si está es Crítica, Mayor o Menor, respecto al sistema de calidad del laboratorio dedicado a la fabricación de productos inyectables y a las BPF's vigentes.

10. DICTAMEN

Una vez concluida la calificación del personal, se dictaminará la misma de acuerdo a los resultados y a los criterios de aceptación establecidos en cada variable, con el dictamen de "Aprobado". Si el dictamen es "No Aprobatorio", se indicarán los puntos donde se encontraron las desviaciones, así como la recomendación pertinente para solucionarlas.

11. CONDICIONES DE RECALIFICACIÓN:

Este protocolo estará vigente por 5 años para su revisión si no existe algún cambio significativo que requiera que el documento se actualice antes. El reporte emitido a partir de este protocolo estará vigente por un año, al cabo de este tiempo, el personal deberá ser recalificado. Cuando se contrate personal nuevo deberá ser capacitado y posteriormente calificado de acuerdo a este protocolo.

12. LISTA DE FORMATOS:

12.1 EVALUACIÓN DE LA FORMACIÓN DEL PERSONAL	01
12.2 EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD DEL PERSONAL	02
12.3 EVALUACIÓN VISUAL DE LA TÉCNICA VESTIDO ASÉPTICO	03
12.4 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA DE LA TÉCNICA DE VESTIDO ASÉPTICO	04

13. REFERENCIAS:

- 13.1 Procedimiento Normalizado de Operación. Sistema de documentación.
- 13.2 Procedimiento Normalizado de Operación. Elaboración, emisión y redacción de documentos oficiales.
- 13.3 Procedimiento Normalizado de Operación de Técnica de Vestido y comportamiento en áreas asépticas.
- 13.4 Procedimiento Normalizado de Operación. Monitoreo microbiológico.
- 13.5 Procedimiento Normalizado de Operación. Inducción y capacitación del personal
- 13.6 Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013.
- 13.7 Nash, R. y Wachter, A., Pharmaceutical Process Validation. (2003). Estados Unidos de América. Pp.179.
- 13.8 Guidance for Industry. Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing – Current Good Manufacturing Practice. Pharmaceutical CGMPs, (2004). Pp. 13-14.
- 13.9 ISO 14644-5:2004 Cleanrooms and associated controlled environments. Part 5: Operations. Pp. 4, 18-19.

14. CONTROL DE CAMBIOS:

Fecha De revisión	Cambios realizados	Responsable del cambio

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: Protocolo de Calificación del Personal que Ingres a Áreas Asépticas	FORMATO: 01	
		EDICIÓN:	PÁGINA: 1 de 1

EVALUACIÓN DE LA FORMACIÓN DEL PERSONAL

Nombre/firma	
---------------------	--

CURSOS Y/O PNO's APLICADOS AL PERSONAL DEL ÁREA ASÉPTICA	HOJA DE REGISTRO DE CAPACITACIÓN		EXAMEN		OBSERVACIONES	RESULTADO		REVISO	VERIFICO
	SI	NO	SI	NO		CUMPLE	NO CUMPLE	FIRMA/FECHA	FIRMA/FECHA
BUENAS PRACTICAS DE FABRICACIÓN									
CONCEPTOS BASICOS DE HIGIENE									
CONCEPTOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGÍA									
FORMAS FARMACÉUTICAS ESTÉRILES									
COMPORTAMIENTO EN ÁREAS ASÉPTICAS									
CLASIFICACIÓN DE ÁREAS									
PNO DE TECNICA DE VESTIDO Y COMPORTAMIENTO EN ÁREAS ASÉPTICAS									

Cumple criterios de Aceptación (SI / NO):	
---	--

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: Protocolo de Calificación del Personal que Ingres a Áreas Asépticas	FORMATO: 02	
		EDICIÓN:	PÁGINA: 1 de 1

EVALUACIÓN DEL ESTADO DE SALUD DEL PERSONAL

Nombre/firma	
---------------------	--

CRITERIOS A EVALUAR	EXISTE EVIDENCIA		INFORMACIÓN ACTUALIZADA		RESULTADO		OBSERVACIONES	REVISO	VERIFICO
	SI	NO	SI	NO	CUMPLE	NO CUMPLE		FIRMA/FECHA	FIRMA/FECHA
Certificado médico									
Exámenes Clínicos									

Cumple criterios de Aceptación (SI / NO):	
---	--

REALIZO _____ Químico de Validación Firma/Fecha	VERIFICO _____ Jefe de Validación Firma/Fecha
--	--

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: Protocolo de Calificación del Personal que Ingres a Áreas Asépticas	FORMATO: 03	
		EDICIÓN:	PÁGINA: 1 de 1

EVALUACIÓN VISUAL DE LA TÉCNICA DE VESTIDO ASÉPTICO

Nombre/firma			
Numero de repeticiones	Primera <input type="radio"/>	Segunda <input type="radio"/>	Tercera <input type="radio"/>

CAMBIO DE UNIFORME PARA INGRESAR AL AREA ASEPTICA	RESULTADO			OBSERVACIONES	REVISÓ	VERIFICÓ
	C	NC	N/A		FIRMA/FECHA	FIRMA/FECHA
Sanitizar con alcohol isopropílico al 70% antes de ingresar al desvestidor						
Colocar los guantes estériles con los dedos índice y pulgar.						
Abrir la bolsa del traje sin tocar la parte externa de éste.						
Colocar el cubrebocas, tomándolo sólo por las ligas sin tocar la parte externa.						
Colocar la cofia sujetándola por el dobléz en la parte interna.						
Colocar la escafandra, tomándola por la parte interna, centrar el visor y ajustar con las cintas.						
Tomar el overol por la parte media (por el resorte de la cintura) y desdoblarlo evitando tocar la parte exterior.						
Sanitizar las manos y colocar el primer zapatón ajustando las cintas y pasarlo del otro lado de la línea divisora y hacer lo mismo con el siguiente zapato y sanitizar las manos.						
Colocar cuidadosamente los goggles y sanitizar nuevamente las manos.						
Revisar en el espejo que esté correctamente colocado el uniforme						
Colocar el segundo par de guantes estériles antes de ingresar al área aséptica.						

DICTAMEN	HABIL <input type="radio"/>	POCO HABIL <input type="radio"/>	REQUIERE CAPACITACIÓN <input type="radio"/>
-----------------	-----------------------------	----------------------------------	---

Donde C quiere decir cumple, NC no cumple y NA no aplica

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: Protocolo de Calificación del Personal que Ingres a Áreas Asépticas	FORMATO: 04	
		EDICIÓN:	PÁGINA: 1 de 1

EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA DE LA TÉCNICA DE VESTIDO ASÉPTICO

Nombre/firma	
---------------------	--

PUNTO DE MONITOREO	BACTERIAS (UFC)	HONGOS/LEVADURAS (UFC)	REALIZÓ	VERIFICÓ
			FIRMA/FECHA	FIRMA/FECHA
Dedos de la mano derecha				
Dedos de la mano izquierda				
Palma de la mano derecha				
Palma de la mano izquierda				
Dorso de la mano derecha				
Dorso de la mano izquierda				
Escafandra (boca)				
Brazo derecho				
Brazo izquierdo				
Antebrazo derecho				
Antebrazo izquierdo				
Pecho				
Hombro derecho				
Hombro izquierdo				
Abdomen				

Criterios de aceptación	
UFC (B)	UFC H/L
≤1	0

Cumple criterios de Aceptación (SI / NO):	
---	--

Capacitación del Personal

CUADRO 1: PERSONAL TOTAL INVOLUCRADO EN LA CALIFICACIÓN PARA EL INGRESO A LAS ÁREAS ASÉPTICAS		
Unidad	No. Personal Involucrado	% Representado
Producción	16	70
Mantenimiento	4	17
Calidad	3	13

■ Producción ■ Mantenimiento ■ Calidad

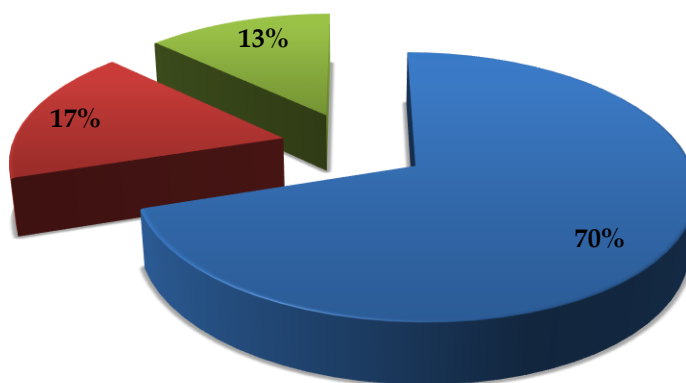


Gráfico 1: Porcentaje Representado por cada una de las Unidades involucradas en la Calificación para el Ingreso a las Áreas Asépticas

CUADRO 2: RESULTADOS DE LA FORMACIÓN TEÓRICA DEL PERSONAL RECLUTADO PARA EL INGRESO A LAS ÁREAS ASÉPTICAS		
Resultado	No. de Personal Involucrado	% Representado
Satisfactorio	18	78
NO Satisfactorio	5	22

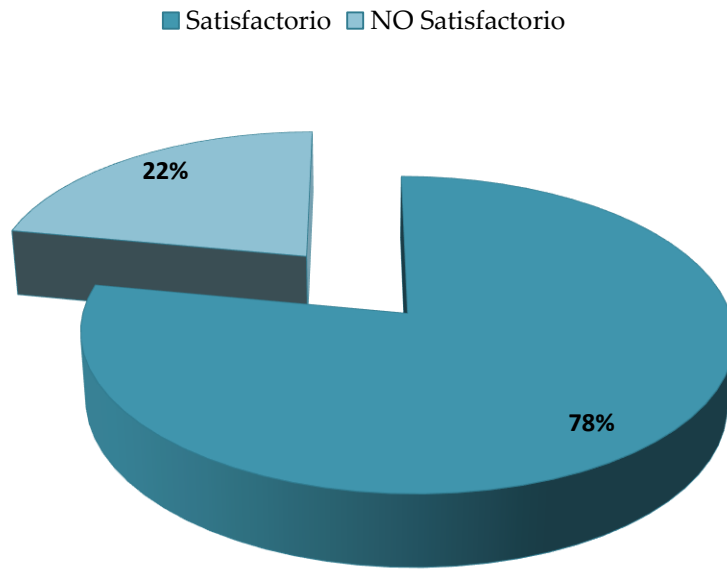


Gráfico 2: Porcentaje Representado de la Formación Teórica del Personal Reclutado para la Calificación para el Ingreso a las Áreas Asépticas

CUADRO 3: RESULTADOS DE LA FORMACIÓN TEÓRICA DEL PERSONAL RECLUTADO POR UNIDAD				
Resultado	Producción	Calidad	Mantenimiento	% Acumulado
Satisfactorio	13	2	3	78
No Satisfactorio	3	1	1	22

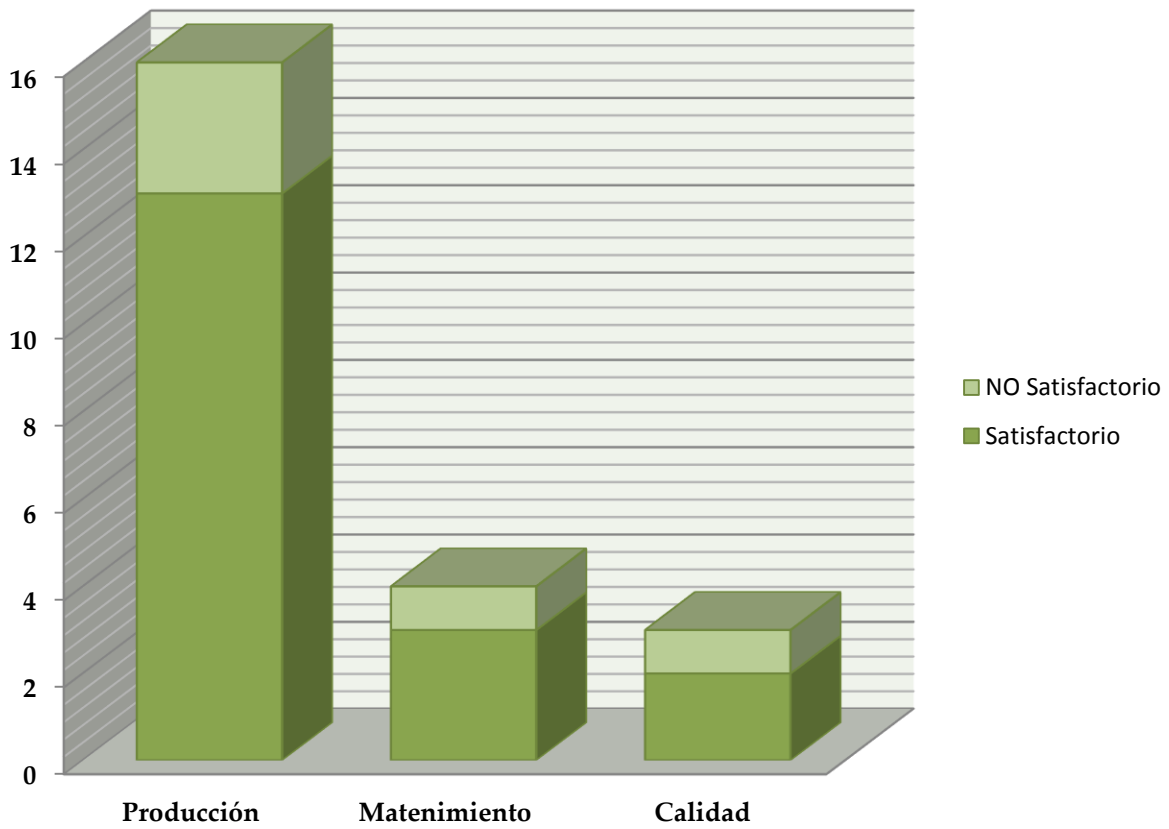


Gráfico 3: Resultados de la Formación teórica por cada una de las Unidades involucradas en la Calificación para el Ingreso a las Áreas Asépticas

Exámenes Clínicos del Personal que Ingresa a las Áreas Asépticas

CUADRO 4: EVALUACIÓN DEL ESTADO CLÍNICO DEL PERSONAL RECLUTADO								
Personal	Exudado Faríngeo		Coproparasitocopico		Raspado de Uñas		Resultado	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	CUMPLE	NO CUMPLE
Unidad de Producción.	✓		✓		✓		✓	
Unidad de Calidad	✓*		✓		✓		✓	
Unidad de Mantenimiento	✓		✓		✓		✓	

*Personal presenta indicios de una infección en la garganta, se inicia terapia con antibiótico.

Evaluación Visual de la Técnica de Vestido Aséptico.

CUADRO 5: EJECUCIÓN DE LA TÉCNICA DE VESTIDO ASÉPTICO				
Técnica de Vestido Aséptico	Resultado			Observaciones
	C	NC	N/A	
Sanitizar con alcohol al 70% antes de ingresar al desvestidor			✓	Estos pasos fueron omitidos.
Colocar los guantes estériles con los dedos índice y pulgar			✓	
Abrir la bolsa del traje sin tocar la parte externa de este	✓			Ninguna
Colocar el cubre bocas, tomándolo sólo por las ligas sin tocar la parte externa	✓			Ninguna
Colocar la cofia sujetándola por el dobléz en la parte interna	✓			Ninguna
Colocar la escafandra, tomándola por la parte interna, centrar el visor y ajustar con las cintas	✓			Ninguna
Tomar el overol por la parte media (por el resorte de la cintura) y desdoblarlo evitando tocar la parte exterior	✓			Ninguna
Colocar el primer zapatón ajustando las cintas y pasarlo del otro lado de la línea divisora y hacer lo mismo con el siguiente zapato y sanitizar las manos	✓			La sanitización de las manos se omitió.
Colocar cuidadosamente los goggles			✓	Estos pasos fueron omitidos.
Revisar en el espejo que esté correctamente colocado el uniforme			✓	

Cuadro 5: Se observan los resultados de la evaluación visual de la ejecución de la técnica de vestido aséptico de las 18 personas que cumplieron con la primera etapa de la calificación (evaluación teórica y clínica) Donde C quiere decir cumple, NC no cumple con lo descrito en el Procedimiento Normalizado de Operación de Técnica de Vestido Aséptico y N/A no aplica que indica la omisión de pasos en la ejecución de la técnica de vestido.

Evidencia Fotográfica de la Técnica de Vestido Aséptico



Fotografía 1A



Fotografía 1B



Fotografía 1C



Fotografía 1D

Fotografías 1A, 1B, 1C, 1D: Evidencia Fotográfica que muestra la ausencia de polvo de carbón en el uniforme aséptico resultado de una correcta ejecución de la Técnica de Vestido Aséptico del Personal Operativo Masculino de la Unidad de Producción



Fotografía 2A



Fotografía 2B



Fotografía 2C



Fotografía 2D

Fotografías 2A, 2B, 2C, 2D: Evidencia Fotográfica que muestra la ausencia de polvo de carbón en el uniforme aséptico resultado de una correcta ejecución de la Técnica de Vestido Aséptico del Personal Operativo Femenino de la Unidad de Producción



Fotografía 3A



Fotografía 3B



Fotografía 3C

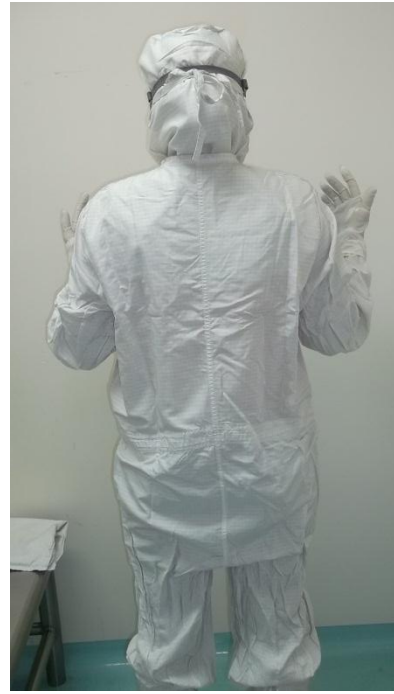


Fotografía 3D

Fotografías 3A, 3B, 3C, 3D: Evidencia Fotográfica que muestra la ausencia de polvo de carbón en el uniforme aséptico resultado de una correcta ejecución de la Técnica de Vestido Aséptico del Responsable de la Supervisión del Personal Operativo de la Unidad de Producción



Fotografía 4A



Fotografía 4B



Fotografía 4C



Fotografía 4D

Fotografías 4A, 4B, 4C, 4D: Evidencia Fotográfica que muestra la ausencia de polvo de carbón en el uniforme aséptico resultado de una correcta ejecución de la Técnica de Vestido Aséptico del Personal de la Unidad de Calidad.



Fotografía 5A



Fotografía 5B



Fotografía 5C



Fotografía 5D

Fotografías 5A, 5B, 5C, 5D: Evidencia Fotográfica que muestra la ausencia de polvo de carbón en el uniforme aséptico resultado de una correcta ejecución de la Técnica de Vestido Aséptico del Personal de Mantenimiento

Evaluación Microbiológica de la Técnica de Vestido Aséptico.

CUADRO 6 : RESULTADO FINAL DEL MONITOREO MICROBIOLÓGICO AL PERSONAL DE CADA UNIDAD			
Resultado	Producción	Calidad	Mantenimiento
Satisfactorio	9	2	3
No Satisfactorio	4	0	0

Cuadro 8: Resultado Final del monitoreo microbiológico del personal de cada unidad (Producción, Calidad y Mantenimiento) donde el criterio para considerarse es ≤ 1 UFC para Bacterias y 0 UFC para Hongos y Levaduras

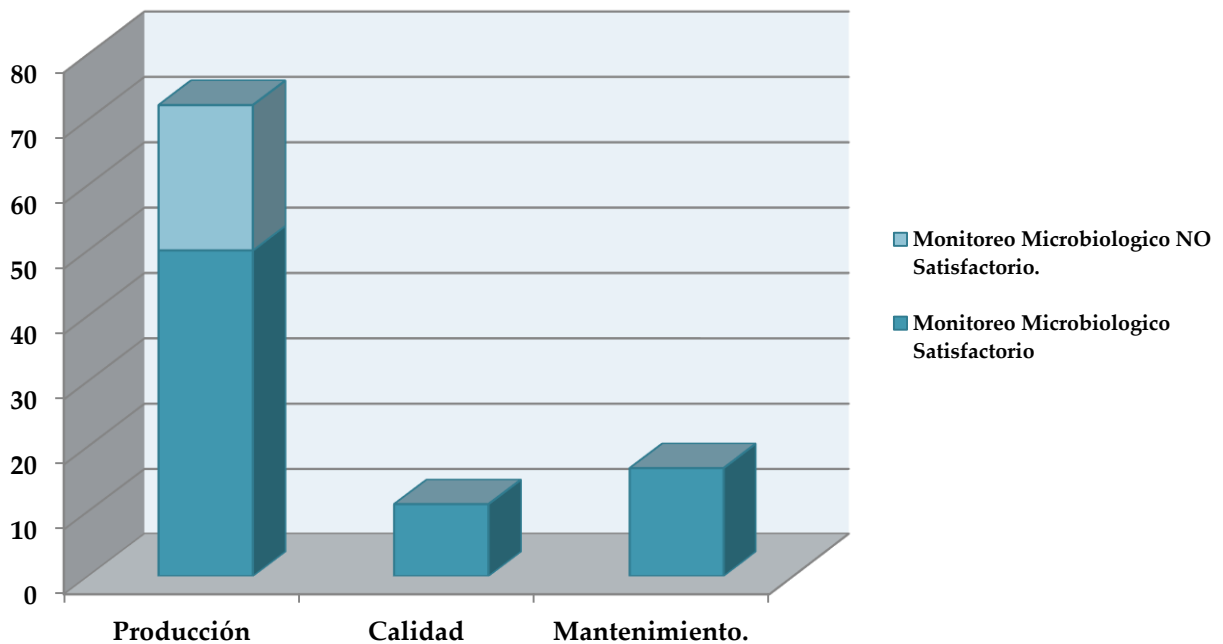


Gráfico 4: Resultados Monitoreo Microbiológico por cada una de las Unidades Involucradas en la Calificación para el Ingreso a las Áreas Asépticas

CUADRO 7 : MONITOREO MICROBIOLÓGICO SATISFACTORIO		
Punto de Monitoreo	Bacterias (UFC)	Hongos/Levaduras (UFC)
Dedos de la mano Derecha/ Izquierda	0	0
Dorso de la mano Derecha / Izquierda	1	0
Escafandra (boca)	0	0
Brazo Derecho/ Izquierdo	0	0
Antebrazo derecho/ Izquierdo	0	0
Pecho	0	0
Abdomen	0	0
Hombro	0	0

CUADRO 8: PERSONAL CON EL MONITOREO MICROBIOLÓGICO NO SATISFACTORIO.		
Punto de Monitoreo	Bacterias (UFC)	Hongos/Levaduras (UFC)
Dedos de la mano derecha/ Izquierda	0	0
Dorso de la mano Derecha / Izquierda	3	0
Escafandra (boca)	0	1
Brazo Derecho/ Izquierdo	0	0
Antebrazo derecho/ Izquierdo	0	0
Pecho	0	0
Abdomen	0	0
Hombro	0	0

Cuadro 7 y 8: Muestran ejemplos de resultados de monitoreo Microbiológico satisfactorio y no satisfactorio respectivamente.

Evaluación del Comportamiento del Personal Dentro del Área Aséptica mediante Conteo de Partículas.

Para evaluación del comportamiento del personal en el área aséptica se realizó el conteo de partículas no viables en proceso de 6 lotes productivos comparado con la misma cantidad de lotes previo a la calificación tomando como criterio de aceptación para partículas de $0.5 \mu\text{m}$ (3520 Partículas totales / m^3) y para partículas de $5 \mu\text{m}$ (29 Partículas totales / m^3)

Gráfico 5: Monitoreo de Emisión de Partículas de $0.5 \mu\text{m}$.

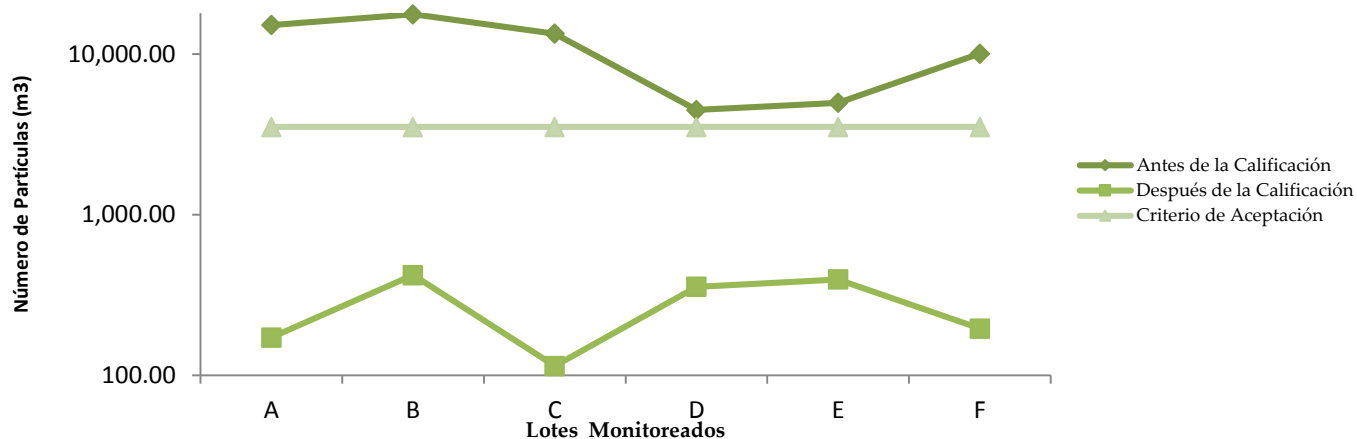


Gráfico 6: Monitoreo de Emisión de Partículas de $5 \mu\text{m}$

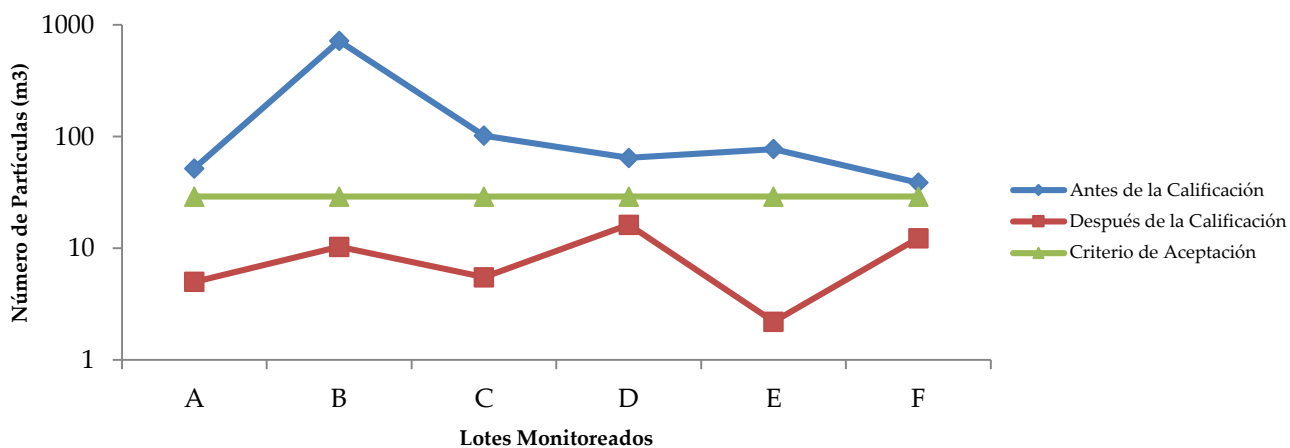


Gráfico 5 y 6: Comparativo Conteo de Partículas para $0.5 \mu\text{m}$ y $5 \mu\text{m}$ respectivamente Antes y Después de la Calificación en Comparación con el Criterio de Aceptación

Evaluación del Comportamiento del Personal dentro del Área Aséptica.

CUADRO 11 : COMPORTAMIENTO DENTRO DEL ÁREA ASÉPTICA		
Criterio a Evaluar	Resultado	
	C	NC
La posición de los brazos no provoca la fricción del uniforme aséptico.	✓	
Los movimientos realizados son lentos y precisos.	✓	
Cuando requiere tomar un objeto, lo sujeta por un lado y no por encima del mismo.	✓	
En ningún momento toca con las manos los goggles o la escafandra.	✓	
No interrumpe el flujo laminar.	✓	
Se sanitiza las manos conforme a lo establecido en procedimiento	✓	
Tiene establecido un lenguaje de señas para comunicarse	✓	
Durante la operación el conteo de partículas cumple con los parámetros establecidos	✓	

Cuadro 11: Muestra los resultados satisfactorios del comportamiento del personal en el área aséptica mediante el uso de un instrumento de evaluación escrita donde C cumple y NC no cumple con los criterios a evaluar.

CUADRO 12 : DICTAMEN DEL PERSONAL CALIFICADO PARA EL INGRESO A LAS ÁREAS ASÉPTICAS			
Unidad	No. Personal	Dictamen	
Producción	16	Conforme	9
		No Conforme	7
Calidad	4	Conforme	2
		No Conforme	2
Mantenimiento	3	Conforme	3
		No Conforme	0

Cuadro 12: Resultados del personal que obtuvo la calificación para el ingreso al área aséptica partiendo de la población inicial (23 individuos) hasta la población calificada final (14 individuos)

X. ANALISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-059- SSA1 -2013, específicamente en el punto 10.4.7 “El personal que participa en la producción y control de productos estériles debe recibir capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y otros temas aplicables a productos estériles y ser calificado para tal fin” Dentro de la fabricación de productos estériles existen factores que pueden alterar su calidad como son: proveedores, equipo, procesos y personal que labora en el área ³⁰. Siendo el personal el principal factor de riesgo si no cuenta con una capacitación adecuada. Por lo que resulta de gran importancia cumplir con este punto tanto de la normatividad nacional como la internacional.

Como resultado de la etapa de reclutamiento del personal a calificar se observa en el cuadro 1 que el porcentaje más representativo en la calificación es el de la unidad de producción con un 70% esto debido que es el personal operativo el que más presencia tiene durante el procesamiento aséptico de un producto inyectable, seguido del personal de las unidades de servicio como lo son la unidad de calidad y de mantenimiento con un porcentaje representado de 13 y 17 % respectivamente.

La formación en conocimientos teóricos del personal incluyó tópicos como buenas prácticas de Fabricación , productos inyectables, conceptos básicos de microbiología e higiene así como de técnica de vestido aséptico y comportamiento en áreas controladas; la formación teórica del personal es de suma relevancia ya que además de ser la etapa inicial de la calificación es aquí donde el personal operativo tiene que tener las bases mínimas de lo que realiza día a día y con ello crear conciencia en el personal de la gran responsabilidad que implica la fabricación de un producto inyectable destinado a consumo humano. Cada una de las capacitaciones se realizó en sesiones diferentes de 3 horas cada una; evaluando la eficiencia de la misma mediante un examen escrito donde la calificación mínima aprobatoria fue de 8.0 para considerarse efectiva la capacitación, gran parte del personal adquirió el conocimiento mínimo, donde el personal de producción tiene el mayor porcentaje de aprobación en concordancia por ser la mayoría de personal evaluado, el cuadro 2 muestra que del total del personal reclutado un 78% obtiene un resultado satisfactorio contrastando el otro 22% representando a personal que no acredita la fase de formación teórica , es en el Gráfico 3 donde se refleja este resultado representando a cada unidad participante.

Además de poseer los conocimientos básicos en los tópicos anteriormente mencionados , el personal que ingresa a las áreas asépticas debe gozar de un buen estado de salud para no

comprometer la calidad del producto ya que por la naturaleza propia el ser humano es acarreador de partículas tanto no viables como viables, por lo cual otro de los requisitos esenciales del proceso de selección del personal es que éstos gocen de un buen estado de salud no limitándose al resguardo del producto sino también la integridad física del personal al realizar sus actividades cotidianas en el área aséptica ya que el laborar en este tipo de áreas implica someter al personal a un estrés por las condiciones a las cuales se debe laborar para dar cumplimiento a diferentes parámetros establecidos para este tipo de áreas. En el cuadro 4 se describen los estudios clínicos clave a los que el personal fue sometido para poder ser considerados un candidato idóneo para la calificación, siendo los estudios más críticos el exudado faríngeo y el coproparasitoscópico y el raspado de uñas los cuales descartan al personal que puede ser una fuente potencial de contaminación microbiológica, en el cuadro número 4 se puede observar que solo una persona presenta indicios de una infección en la garganta pero no se descartó ya que inició terapia con antibiótico para mitigar dicha infección y continuar con el proceso de calificación.

Las etapas iniciales de este estudio: incluyeron la evaluación clínica del personal para poder ser reclutado como un candidato a trabajar en el área aséptica y la formación teórica respecto a tópicos selectos enfocados a la producción de productos estériles en este caso inyectables ya que fueron los primeros filtros para la búsqueda de los candidatos idóneos para laborar en el área aséptica en la fabricación de productos inyectables en cumplimiento con el marco regulatorio nacional vigente.

Otro aspecto importante a considerar para mejorar el desarrollo del personal en las áreas productivas asépticas fue, la formación teórica del personal, la cual incluyó el tema de vestido aséptico. La técnica de vestido aséptico es clave para que el personal pueda laborar dentro del área aséptica, la indumentaria aséptica está fabricada de materiales que minimizan la contaminación por partículas viables y no viables, la parte crítica de la calificación del personal involucró la ejecución de la técnica de vestido aséptico por lo que al personal reclutado se le instruyó para una correcta realización y ejecución de esta técnica, al aplicar lo establecido en el Procedimiento Normalizado de Operación que fue desarrollado para este proyecto. (Técnica de Vestido y Comportamiento en Áreas Asépticas).

La evaluación de la técnica de vestido aséptico se dividió en dos etapas la primera enfocada a una evaluación visual de la ejecución de la técnica de acuerdo a procedimiento, la cual resume en el cuadro 5 una técnica correctamente ejecutada. El personal ejecutó la técnica por triplicado con las manos impregnadas de polvo de carbón el cual fungía como revelador ya que un resultado no

satisfactorio derivaría en la presencia de carbón en el exterior del uniforme, al final de esta etapa se obtuvieron resultados favorables demostrados con la evidencia fotográfica tanto del personal de producción, calidad y mantenimiento.

La segunda etapa consistió en una evaluación microbiológica, esto mediante un hisopado del personal en las partes clave del cuerpo donde el producto tiene gran cercanía durante un proceso aséptico, posterior a la ejecución de la técnica de vestido tomando como parámetro lo establecido en el anexo 2 de la NOM-059-SSA1-2013 " ≤ 1 UFC para Bacterias" y " 0 UFC para Hongos y Levaduras". El cuadro 7 ejemplifica el resultado de un personal de producción que a pesar de presentar 1 UFC en bacterias es suficiente para ser satisfactorio, caso contrario al ejemplo establecido en el cuadro 8 donde la sola presencia de 1 UFC para hongos y levaduras y 3 UFC para bacterias es suficiente para descartar al personal y asumir que la técnica de vestido no fue realizada correctamente asumiendo que el personal tocó la parte exterior del uniforme aséptico.

Para la evaluación del comportamiento del personal dentro del área aséptica, se diseñó un instrumento de evaluación (Cuadro 11) donde se registraron las actividades diarias el personal enfocado principalmente al comportamiento dentro del área aséptica de acuerdo a lo establecido en el Procedimiento Normalizado de Operación de Técnica de Vestido y Comportamiento en Áreas Asépticas, esto desde la posición de manos para evitar la fricción en el uniforme, el moverse correctamente para evitar crear turbulencia en el área, la forma de comunicación etc.; obteniendo resultados satisfactorios.

El conteo de partículas como control de proceso de un llenado aséptico proporcionó un indicio del correcto comportamiento del personal ya que la actividad del mismo dentro del área está ligada directamente a la emisión de partículas (pero no es la única) por lo que de esta manera se pudo evaluar el comportamiento del personal de manera cuantitativa y observar la diferencia entre el antes y después del proceso de calificación.

Se tomaron en cuenta dos tamaños de partículas $0.5 \mu\text{m}$ y $5\mu\text{m}$ los cuales se cuantificaron en condiciones dinámicas monitoreando 5 procesos de llenado previo y posterior a la calificación por cada tamaño de partícula obteniendo los resultados plasmados en los gráficos 4 y 5 donde se aprecia de manera directa la diferencia existente entre la cantidad de partícula emitidas.

Antes de la calificación el promedio en la emisión de partículas de $0.5 \mu\text{m}$ y $5\mu\text{m}$ era de 10,981.50 y 138.93 partículas/ m^3 respectivamente cantidad muy por encima al límite permisible establecido el anexo 2 de la NOM-059-SSA1-2013 de 3520 y 29 partículas/ m^3 por lo que el propósito de la

evaluación del comportamiento era disminuir la cantidad de partículas emitidas en proceso posterior a todo el proceso de calificación y principalmente a las capacitaciones instruidas al personal.

En los gráficos 4 y 5 se observa una disminución considerable de los índices de partículas en proceso obteniendo valores de media de 275.55 y 55.87 partículas / m³.

Los valores reflejados en los gráficos 4 y 5 demuestran una clara disminución de partículas en proceso de los lotes evaluados y ello evidencia claramente al personal como fuente emisora de partículas y ello conlleva a la importancia de la calificación de la misma.

Al inicio del proceso se reclutaron 23 candidatos a la calificación incluidos personal de producción mantenimiento y calidad pasando por etapas de evaluación médica, capacitación teórico práctica en tópicos asociados a la fabricación de productos estériles todo esto con el fin de tener personal capacitado y calificado laborando dentro del área aséptica por lo que la final del proceso se obtuvieron 13 personas calificadas para el ingreso del área aséptica dando así cumplimiento a puntos establecidos en la normatividad mexicana de buenas prácticas de fabricación de medicamentos(NOM-059-SSA1-2013), tales como:

- El personal que participa en la producción y control de productos estériles debe recibir capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y otros temas aplicables a productos estériles y ser calificado para tal fin.
- El acceso a las áreas de fabricación debe ser restringido y controlado.
- El monitoreo de partículas debe realizarse durante el proceso aséptico desde el ensamble del equipo, analizar las tendencias y verificar el cumplimiento de los límites de alerta y acción establecidos.

XI. CONCLUSION.

Es de vital importancia que el personal que labora dentro de las áreas asépticas se encuentre calificado y altamente capacitado principalmente para obtener productos que cumplan con las especificaciones de calidad y dar cumplimiento al marco regulatorio nacional.

Posterior a las etapas de capacitación y calificación en técnicas asépticas y comportamiento se logró obtener resultados satisfactorios concluyendo que el personal operativo se encuentra calificado para el ingreso a las áreas asépticas de un establecimiento dedicado a la fabricación de productos inyectables alcanzando el objetivo principal de este trabajo así como el cumplimiento con el marco regulatorio nacional Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013 Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos .

No obstante de acuerdo al Suplemento de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos:

El personal que labora en las áreas de fabricación de productos estériles debe recibir capacitación, entrenamiento para realizar las funciones específicas y posteriormente ser calificado.

Una vez efectuada la capacitación y el entrenamiento satisfactoriamente debe efectuarse la calificación del personal, la calificación inicial del personal que labora en las áreas asépticas debe incluir pruebas para demostrar su dominio de la técnica aséptica de vestido y desvestido que debe evidenciarse al realizar con éxito una prueba de manipulación y movimientos dentro de las áreas asépticas

La demostración final y el otorgamiento de la calificación al personal será haber participado exitosamente en un proceso de llenado simulado realizando las mismas funciones o actividades que van a efectuarse durante la producción real.

XII. REFERENCIAS

- 1) Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.11ª ed. México. Secretaria General de Salud; 2014.
- 2) Convención de la farmacopea de los Estados Unidos de América. Farmacopea de Los Estados Unidos de América.2601.Twinbrook Park, Rockville, MD20852. 2006.
- 3) International Organization for standarization ISO 13408-1:2008 Aseptic processing of health care products-Part 1: General requeriments.
- 4) Aulton, M. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas.2ª ed.España:Elsevier;2004
- 5) Food and Drug Administration.Guide to inspections of dosage form drug manufacture´s - CGMPR. Estados. USA: Food and Drug Administration; 2015.
- 6) Particle Measuring Systems. [Homepage en internet].Estados Unidos de América. [consultado 11 Ene 2015].Disponible en:<http://www.pmeasuring.com/es/knowledgeCenter/technicalPapers/particlemonitoring/pharmaceutical>.
- 7) Herrera C. Estudio Monográfico del Conteo de Partículas en Áreas Asépticas [Tesis].México: Universidad La Salle; 1998.
- 8) Arriaga J. Calificación del área aséptica de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza [Tesis].México: Facultad de estudios Superiores Zaragoza; 2009.
- 9) Food and Drug Administration.Guidance for Indutry sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice. U.S Department of Health and Human Services; 2004.
- 10) Morales A. Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles. [Tesis].México: Facultad de estudios Superiores Cuautitlán; 2009.
- 11) International Organization for standarization ISO 14644-1:1999 Cleanrooms and associated controlled enviroments-Part 1: Classification of air cleanliness.
- 12) Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos, Norma Oficial Mexicana NOM 059-SSA1-2013, Diario Oficial de la Federación, 22 de Julio de 2013.
- 13) Akers, M. Sterile Drug Products Formulation, Packaging, Manufacturing, and Quality .1ª ed.New York: Informa healthcare; 2010.

-
- 14) Uratani B, Friedman RL. Revising the 1987 Industry Guideline The Development of FDA's Guidance on Aseptic Processing. *Pharmaceutical Technology* 2003; 8-11.
 - 15) Instituto Técnico de Prevención Seguridad e Higiene Industrial. Revising the 1987 Industry Guideline The Development of FDA's Guidance on Aseptic Processing, España
 - 16) Torres A. Diseño de un Sistema de enfriamiento para Cuartos Limpios Clase 100 con base en las características bioclimáticas de un sistema dividido. [Tesis]. México: Facultad de Ingeniería; 2008.
 - 17) Reyes O, Pérez R, Limia G. Calificación del sistema HVAC en una planta de producción de IFA. *Vacci Monitor* [Internet]. 2006 [Enero 2013]; 15(3):5-8. Disponible en: <http://oa-hermes.unam.mx/oa-hermes.html>.
 - 18) Frederick J, Agalloco J. Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes. 2ª ed New York: Marcel Dekker; 1986.
 - 19) World Health Organization. WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical Products. Ginebra: WHO; 2011. Technical Report Series: 961.
 - 20) Pérez H, Sánchez V. Propuesta de diseño de monitoreo ambiental microbiológico para diagnóstico de niveles de contaminación en áreas de procesamiento aséptico. *Redalyc Sistema de Información Científica* [Revista en línea] 2010. [Consultado 11 Febrero 2013]; 44(3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=223120684002>.
 - 21) Fernández C, Moreno D, Palacios J, Granados J. Metodología para la validación del llenado aséptico en un proceso de liofilización *Rev Cubana Farm* [Revista en línea] 2007. [Consultado 05 Febrero 2013]; 41(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152007000100004&script=sci_arttext.
 - 22) USP (Farmacopea de los Estados Unidos). 2014. Control Microbiológico y Monitoreo de Ambientes de Procesamiento aséptico, apartado <1116> . 37 ed NF 32. p 1155-1160.
 - 23) Pharmaceutical Inspection Convention. Recommendation on the Validation of Aseptic Processes. Ginebra: PIC'S; 2011. Recommendation: PI 007-6.
 - 24) García E. Validación del proceso de llenado simulado de líquidos estériles en la industria Farmacéutica. [Tesis]. México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; 2009.
 - 25) Micron Video International. Correct Behavior in the Cleanroom. [DVD] London: MVTraining; 2011.

-
- 26) Micron Video International. Preparing & Gowning for Sterile Production. [DVD]London: MVTraining; 2011.
- 27) International Confederation of Contamination Control Societies (ICCCS). Integrity Testing of Fabrics for Cleanroom Garments - A New Method for Analyzing and Controlling the Filtration Efficiency of Cleanroom Clothing. Beijing: International Confederation of Contamination Control Societies (ICCCS); 2006.
- 28) USP (Farmacopea de los Estados Unidos).2014. Esterilización- química y Físicoquímica, Información general <1209>. 37 ed. - NF 32, p. 734
- 29) Reglamento de Insumos para la salud, Título Segundo, Capítulo 1, Disposiciones comunes, Sección primera, Características y condiciones sanitarias, Diario Oficial de la Federación, 4 de Febrero de 1998.
- 30) Sandoval M, Cruz L, Burgos D, Cervantes M, Robles F. Calificación de un área Aséptica de uso Docente en la Planta Piloto Farmacéutica de la FES Zaragoza UNAM. Edusfarm [Internet].2009 [Marzo 2013]; 4(3):1-4. Disponible en: <http://www.publicacions.ub.edu/revistes/edusfarm4/default.asp?codart=603>