



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de
Productos Estériles**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Presenta:

Andrea Morales Millán

Asesor:

QBP. Martha Elena García Corrales

Cuautitlan Izcalli, Estado de México, 2009



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Condiciones y criterios para la calificación de
desempeño de área asépticas para la fabricación
de productos estériles.

que presenta La pasante: Andrea Morales Millán
con número de cuenta: 09503968-4 para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de Marzo de 2009

PRESIDENTE D.E.S.S. Rodolfo Cruz Rodríguez

VOCAL Dra. Flora Adriana Ganem Rondero

SECRETARIO Q.B.P. Martha Elena García Corrales

PRIMER SUPLENTE M.I. Claudia Mariano Hernández

SEGUNDO SUPLENTE Q.F.B. Adriana Gil García

*El esfuerzo empleado en superar las dificultades es lo que nos hace crecer,
aprender y apreciar. Porque la facilidad no es sinónimo de vida,
porque el camino más difícil siempre enorgullece y cuando más trabajoso sea el viaje,
tanto más elevada será la satisfacción de llegar. Porque sé,
que con toda la fuerza de mi corazón y con todo el coraje de mi espíritu
que las estrellas son alcanzables y vale la pena pasar por todo con tal de llegar a ellas y arder,
aunque sea por unos momentos, en su extraordinario fulgor.
¡¡Cuando lo experimentes realmente, sabrás el significado de vivir y que estas vivo!!*

Agradecimientos

A mis Padres por su apoyo, por darme un hogar sano para crecer y por educarme con la mejor forma de educar; que es el ejemplo.

A Miu por su confianza, por 14 años de amistad, por creer en mí, por la experiencia y reto que fue conocer Zacatecas junto a ti, porque escucharte siempre a sido un placer para mí, por decirme que soy la única "mentiroso"; y por el deseo de ser dos viejisisisisisimos amigos.

A Charly por escucharme y cuidarme, sin que te lo pidiera, por creer en mí, y por el ejemplo profesional que me diste junto a Gil de vencer nuestros propios miedos para lograr lo que hoy estoy haciendo con este trabajo, **GRACIAS**

A David por ser un excelente compañero en toda la carrera, por el equipo de trabajo que formamos en el que siempre hubo apoyo mutuo; por los abrazos que me diste cuando necesitaba y sin saberlo por tu paciencia, y por todos los momentos divertidos que pasamos juntos.

A Micky por ser quien fuiste para mí, por los detalles que tuviste conmigo, por elegir mi amistad antes que la de otros, porque fuiste un excelente compañero y amigo de verdad.

A Haydeé, por ser la clase de persona que eres, por tu nobleza, sensibilidad y humanidad; porque te respeto y te estimo aunque a veces no lo creas.

A José Luis, por que admito tu inteligencia, por ser tan paciente, solidario y humano; pero sobre todo por estar ahí cuando se te necesita.

A Edgardo y Gaby porque siempre fueron buenos compañeros, profesionales e inteligentes que me apoyaron siempre que pudieron, a pesar de que no convivimos mucho tiempo juntos.

A Nidia por tu comprensión y apoyo en este trabajo.

A los maestros que se salen de lo convencional en su enseñanza, pero sobre todo que hacen de sus clases una diversión de aprendizaje, porque creen que la disciplina educativa y la diversión pueden formar un buen equipo: Sonia Rincón, José Juan Hernández, Guadalupe Koisumi, David Quintanar; muy en especial a la profesora María Esther Revuelta ¡¡la profesora más divertida que he tenido en la vida y las clases que más me han servido en mi vida personal pues gracias a sus clases tuve las herramientas para defender un buen Dx!!

A mi asesora Martha F. García Cortales por haberme guiado para reencontrar el camino que inicié sola con este proyecto, encontrando así, la forma para plasmar lo que deseaba decir en este trabajo.

A la UNAM por haberme abierto sus puertas desde el bachillerato en el CEH Azcapotzalco ¡orgullosamente! y posteriormente en la FFCE-1, esperando que no se pierda el fomento al sentido crítico y analista entre el estudiante y el profesor.

A los catalogados como bichos raros porque son y piensan diferente, pero tienen la fuerza para defender su identidad y autenticidad por un camino que no es nada fácil, sobre todo por los protocolarios sociales que solo son uno más del montón, "No se den por vencidos, todo vale la pena cuando se gana el respeto de cuando menos una persona y se es lo que se quiere ser y no lo que los demás quieren que seamos"

Dedicada:

*A quienes me brindaron su cariño incondicional e insustituible
sin hacer nada para merecerlo, solo ser parte de su vida.*

Por que llevar su sangre no era el motor para dar su afecto,

Por dar su amor sin condiciones.

Por dejarme ser parte de su historia y su vida.

Por no tener que demostrarles nada para recibir un abrazo suyo que aun siento.

*Por nuestros recuerdos, que traen a mí un suspiro de nostalgia, una lagrimea que los extraña; pero
también una sonrisa y una esperanza.*

Por cuidarme y consentirme como nadie podrá hacerlo.

Por ser lo más parecido a un ser supremo que yo he conocido.

Por su sencillez, humildad y humanidad.

Por la magia que era verlos sonreír.

Porque ya no tengo otra forma para decirles que los quiero y lo que significan para mí

Por ser lo fueron en vida, por ser lo que son y serán en la mía

A mis Dioses mortales e inmortales:

Mis Abues

Juana †

(1924-1998)

Lupe †

(1915-2000)

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Índice

	Página
I. Introducción	8
II. Objetivos	10
III. Definiciones	12
IV. Generalidades	16
a. Validación	16
b. Plan Maestro de Validación	17
c. Calificación de Diseño	19
d. Calificación de Instalación	19
e. Calificación de Operación	19
f. Calificación de Desempeño	20
V. Requisitos del Protocolo e Informe de Calificación de Desempeño	22
VI. Clasificación de áreas	27
VII. Diseño de Áreas Asépticas	32
VIII. Sistema de Ventilación y Aire Acondicionado (HVAC)	37
a. Velocidad de flujo	38
b. Presión diferencial	39
c. Temperatura y Humedad Relativa	40
IX. Monitoreo Ambiental	42
a. Partículas Viables	42
b. Partículas No Viables	44
X. Protocolo de calificación de desempeño de áreas asépticas para la fabricación de Productos Estériles.	49
XI. Discusión	64
XII. Conclusión	67
XIII. Bibliografía	70

Parte I

I. Introducción

Desde hace años la Industria farmacéutica tiene que evidenciar que sus instalaciones, equipos, áreas, sistemas y procesos cumplen con las características físicas y funcionales; y son aptas para la fabricación de productos estériles, que sirven para demostrar la calidad de los productos que fabrican.

En la industria farmacéutica las áreas de fabricación de medicamentos deben ser controladas, se debe evaluar el grado de limpieza del aire, se debe cumplir con prácticas o procedimientos dentro de las áreas de fabricación, un aspecto importante es determinar los flujos de materiales, personal, productos y desechos; además de eliminar la actividad innecesaria en el área de fabricación; se debe determinar si las áreas de llenado y otras áreas asépticas están diseñadas para evitar las posibles fuentes de contaminación microbiológica y por partículas; así como también establecer procedimientos para limpiar y mantener las condiciones de asepsia requeridas.

El mecanismo para evaluar las condiciones de funcionalidad se realiza mediante la comprobación de criterios de aceptación técnicos y regulatorios para calificar áreas asépticas, que se encuentran inmersos en lo que llamamos; Calificación de Diseño, Instalación, Operación y Desempeño.

Este tipo de calificaciones se deben de realizar en todos los procesos de fabricación de medicamentos o formas farmacéuticas; ya que constituyen uno de los requerimientos esenciales en el cumplimiento de la regulación nacional e internacional.

Este trabajo pretende, proporcionar los conceptos, condiciones y criterios que comprende la calificación de desempeño de áreas asépticas para la fabricación de medicamentos estériles, así como también las recomendaciones a las problemáticas que se pueden suscitar previo y durante la calificación; para ello nos basamos en normas nacionales, guías de la FDA y otras recomendaciones internacionales, así como en la experiencia adquirida en mi desempeño profesional.

Parte II

II. Objetivos

Objetivo General:

Describir los requerimientos mínimos necesarios para la calificación de desempeño en áreas asépticas en las que se realiza la fabricación de productos estériles (conocidos como inyectables o parenterales), en base a guías, normas nacionales e internacionales y recomendaciones técnicas de la Organización Mundial de la Salud; así como transmitir la experiencia profesional adquirida en el área de validación, para ofrecer al estudiante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo y afines, una noción práctica y sencilla de lo que constituye la calificación de desempeño en áreas asépticas dentro de la industria farmacéutica.

Objetivos Particulares:

- Describir los requisitos mínimos que deben contener el Protocolo e Informe de Calificación de Desempeño, señalando las características básicas que conforman cada uno, acorde a los requisitos establecidos en la legislación farmacéutica nacional e internacional.
- Describir los parámetros a evaluar en la calificación de desempeño de un área aséptica para la fabricación de medicamentos estériles, de acuerdo a las condiciones de operación y nivel de riesgo.
- Resaltar la importancia del marco regulatorio en la fabricación de productos estériles con la finalidad de que el estudiante de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo y otros profesionistas involucrados en este campo lo comprenda y aplique en la industria farmacéutica con ética y profesionalismo.

Parte III

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

III. Definiciones

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

Área aséptica: zona comprendida dentro del área limpia diseñada y construida para minimizar la contaminación por partículas viables y no viables, manteniéndolas dentro de límites establecidos.

Área crítica aséptica: zona dentro del área aséptica en la cual el producto, los recipientes y/o los dispositivos de cierre esterilizados, están expuestos al medio ambiente.

Área limpia: área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

Biocarga: concentración de UFC (Unidades Formadoras de Colonias) en un elemento determinado.

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

Calibración: conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones específicas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondiente a un patrón de referencia.

Calidad: 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 influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

Calificación: evaluación de las características de los elementos de un proceso.

Calificación de la ejecución o desempeño: verificación documentada de que las instalaciones, sistemas o equipo conectados juntos, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y la especificación del producto aprobado.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Calificación de la instalación: verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

Calificación del diseño: verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos son convenientes para el propósito proyectado.

Calificación operacional: verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados.

Condiciones dinámicas: aquellas donde la instalación se encuentra funcionando en el modo operativo definido y con el número especificado de personal.

Condiciones estáticas: aquellas en donde la instalación se encuentra operando con el equipo de producción completo pero sin personal presente.

Control de cambio: evaluación y documentación de los cambios que impactan la calidad y desempeño de la formulación.

Criterios de aceptación: especificación del producto y al criterio de aceptar o rechazar con base a niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. Elementos necesarios que forman parte de la liberación o rechazo de un lote o de unidades fabricadas.

Desviación: no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

Especificación: descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Fabricación: operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de materiales hasta su liberación como producto terminado.

Inactivación: acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

Llenado aséptico simulado: utilización de un medio de cultivo nutritivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo,

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

sistemas, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.

Muestra: a la parte o porción extraída de una población o sector que permiten considerarla como representativa del mismo.

Orden de producción: copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de un medicamento.

Partículas viables: cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

Procedimiento normalizado de operación: documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Sanitización: eliminación de partículas viables por medio de agentes especiales posterior a la actividad de limpieza.

Sistemas críticos: aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

Validación del Proceso: evidencia documentada de que el proceso, opera dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad.

Parte IV

IV. Generalidades

a. Validación

En la actualidad la validación es un proceso sin el cual una planta farmacéutica no puede subsistir, ya que da soporte y seguridad en la elaboración de los medicamentos, y además mediante estudios de validación, es posible mejorar un proceso y reducir costos de producción.

En 1980, Theodore Byers definió de la siguiente manera a la validación: "Validación: Es el logro y la documentación de la evidencia suficiente para asegurar razonablemente, en función de el método científico, que el proceso bajo consideración, hace y / o hará, lo que se supone que debe hacer".

Por su parte la FDA ha definido la validación como: "El establecimiento de evidencia documentada que proporciona un alto grado de aseguramiento de que un proceso específico generara consistentemente un producto que cumpla con especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

La "Guía de prácticas adecuadas de manufactura" editada por el CIPAM, tercera edición (1989), define a la validación como: El método científico, que proporciona la evidencia documentada para demostrar la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de cualquier operación o proceso. (El proceso se encuentra bajo control).

Las definiciones anteriores, establecen que todo proceso farmacéutico, debe estar debidamente documentado y apoyado en el método científico, a fin de garantizar la reproducibilidad lote tras lote, manteniendo todo el proceso bajo control, así como también, los factores determinantes.

Los objetivos que persigue la validación de procesos farmacéuticos son demostrar que un procedimiento determinado, realizado bajo condiciones de producción o control apropiadas, conduce con seguridad a un producto que corresponde a las especificaciones establecidas. Además la validación representa una revisión sistemática de los procedimientos de manufactura, las instalaciones mecánicas y de las condiciones de producción y control.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

La validación de proceso implica que éste se conozca, entienda y se mantenga bajo control, si no está validado entonces es imposible tener la confianza de que los productos manufacturados posean la calidad predicha en su diseño original. Las calificaciones de diseño, instalación, operación y desempeño conforman una pequeña pero no menos importante parte de la validación.

Las regulaciones exigen que los equipos y los procesos sean validados. La validación comprueba que una pieza de un equipo o de un proceso puede funcionar según el compromiso asumido al manufacturar un producto. Elementos y etapas de validación:

- Diseño de un proceso o de una pieza
- Requerimientos de mantenimiento
- Establecimiento de procedimientos de operación
- Entrenamiento a personal en procedimientos
- Calibración de instrumentos y equipos
- Calificación de diseño
- Calificación de instalación
- Calificación de operación
- Calificación de desempeño, cuando todo se reúne para elaborar un producto.

b. Plan Maestro de Validación

El Plan Maestro de Validación (PMV), es un documento utilizado por la industria farmacéutica, además de formar parte de los requisitos de la legislación, en donde su función es planear las actividades que integran la validación.

Plan Maestro de Validación se define como un *documento que establece la filosofía y estrategia a utilizar por cada empresa para realizar todas las actividades involucradas en la validación.*

Es un documento donde cada empresa plasma su filosofía y sentir hacia la validación, cuáles son sus objetivos y como pretende alcanzarlos. Por tanto, una empresa no comenzará una actividad sin

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

antes haber planeando como realizarla y sobretodo, sin que le haya quedado claro con que elementos se cuenta para hacerlo.

El Plan Maestro de Validación debe indicar; vigencia, alcance, objetivos, mantenimiento del estado de validación (revalidación) y en proyectos grandes puede ser necesaria la creación de Planes Maestros de Validación separados; además debe de contener lo siguiente:

1. Política de validación
2. Estructura organizacional para las actividades de validación, (organigramas y programas).
3. Resumen de la instalaciones, sistemas, equipos y procesos a validar.
4. Formatos que se usarán para protocolos y reportes
5. Programas de planeación
6. Control de cambios
7. Manejo de desviaciones
8. Referencias a documentos existentes.

En donde se engloban los elementos clave de forma clara y concisa, los cuales son los siguientes:

- Procesos de producción
- Procesos de empaque primario
- Procesos o métodos de limpieza
- Equipo productivo y de Acondicionamiento
- Métodos analíticos
- Programas o aplicaciones computacionales que impactan la calidad de los productos
- Sistemas críticos
- Proveedores
- Capacitación

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

El Plan Maestro de Validación no es solo un trámite regulativo, es el documento de inicio, donde los objetivos a alcanzar tendrán que estar claros y sobre todo ser realistas y factibles. Además de ser un documento de auditoría, que ayudará a tener una mejor visión de la empresa, asimismo apoya a las unidades técnicas a tener un mejor enfoque de sus recursos y reducción de costos.

c. Calificación de Diseño.

La Calificación de diseño; es la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos son convenientes para el propósito proyectado por el usuario y por la normatividad.

d. Calificación de Instalación.

La Calificación de la Instalación; involucra establecer evidencia documentada de que el equipo del proceso y los sistemas auxiliares estén construidos e instalados para alcanzar el diseño determinado. Debe también verificarse que los intervalos de operación coincidan con los que el usuario necesita o los que en la calificación de diseño se propusieron. La calificación de instalación quizás sólo necesite desarrollarse una vez después de la instalación inicial. Todo parte quizás de reparaciones mayores, renovaciones o modificaciones del equipo; lo cual debe quedar establecido en el Plan Maestro de Validación.

e. Calificación de Operación.

La Calificación de la Operación; involucra establecer evidencia documentada de que el equipo del proceso y sistemas auxiliares operan para lo que fueron diseñados a través de todos los rangos operacionales anticipados. Esta actividad requiere evaluación de equipo bajo condiciones dinámicas operacionales las cuales pueden incluir condiciones de carga y no carga y pueden también incluir operaciones fuera del rango normal de operación para prever cualquier producción particular del proceso. La calificación de operación quizás no necesite ser repetida para cada nuevo producto/proceso, siempre y cuando el nuevo producto/proceso sea conducido dentro de los rangos calificados originales de la operación, las modificaciones o reparaciones mayores o uso del equipo en procesos, probablemente requieran realizar una investigación de falla, de lo cual se puede concluir si se requiere una

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

recalificación o no, de acuerdo a los niveles de criticidad que maneje la empresa.

f. Calificación de Desempeño.

La calificación de desempeño, establece los objetivos del estudio para generar la evidencia documentada de que el proceso es capaz de producir consistentemente un producto homogéneo que cumpla con especificaciones de calidad y eficiencia, bajo las condiciones de operación de rutina.

La calificación de desempeño debe realizarse con periodicidad, de acuerdo a lineamientos normativos y políticas internas de la organización; en la que se consideran los criterios del número de corridas que van de tres a cinco, en condiciones normales y también en condiciones límite que pudieran presentarse durante la operación del sistema, equipo o cuarto. El responsable del equipo, sistema o cuarto puede elaborar el protocolo de calificación de desempeño, y recabar la documentación que se requiera para la calificación. Finalmente el documento será revisado y autorizado por el área de Aseguramiento de calidad que actuará en forma imparcial en la emisión final de un dictamen y conclusión del estudio.

Parte V

V. Requisitos del Protocolo e Informe de Calificación de Desempeño.

El primer paso para realizar una calificación es la elaboración de un protocolo. Los protocolos se escriben en un formato autorizado, de manera concisa, precisa y refiriendo todas las normas y especificaciones que apliquen.

Un protocolo es un conjunto de instrucciones escritas, cuyo alcance es mayor que el de un Procedimiento Normalizado de Operación; pues un protocolo describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema/equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarse. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el funcionamiento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizan los resultados e incluyen criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones y determinar la confiabilidad de un elemento, sistema o proceso.

Un *protocolo de calificación* debe tener al menos los siguientes puntos:

- Propósito u objetivo
- Alcance
- Responsabilidades
- Descripción del proceso (diagrama de flujo)
- Calificaciones aplicables
- Procedimiento de calificación
- Criterios de aceptación

El *propósito u objetivo*, define lo que se desea comprobar, de manera reproducible y consistente, de acuerdo a las especificaciones y atributos de calidad establecidos.

El *alcance*, define concisamente a quien aplica la calificación o proceso.

Bajo *responsabilidades*, se describe y define quien tiene el compromiso o el deber de mantener y proporcionar las condiciones adecuadas para el equipo, área o sistema; quien tiene el compromiso de evaluar y determinar las variables físicas, químicas y/o biológicas que se requieran para la calificación; quien tiene el compromiso de realizar las mediciones pertinentes para comprobar la eficacia del proceso a calificar; de realizar el informe de calificación correspondiente; así como quienes participan en

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

el apoyo técnico y material requerido durante el desarrollo y ejecución del proceso a calificar.

En *descripción del proceso*, lo que se pretende es ilustrar mediante un diagrama de flujo las operaciones que involucrará la calificación; además de ejemplificar con un plano la localización de los equipos, variables, puntos de muestreo, características y condiciones de las áreas que serán evaluadas.

Las *calificaciones aplicables*, son aquellas que se tienen previamente a la calificación que se va a realizar, y tiene una relación significativa al equipo, área o sistema. El orden de las calificaciones es el siguiente:

1. Calificación del Diseño
2. Calificación de la Instalación
3. Calificación de operación.
4. Calificación de la ejecución o desempeño.

En el *procedimiento de calificación*, se describe el procedimiento de calificación que se empleará, indicando el número de los lotes que se considerarán para la calificación, el método y equipo que se usará para la medición de las variables.

El uso de los métodos o equipos para la medición de las variables deben estar bien definidos a través de un instructivo de operación o un procedimiento normalizado de operación; dichos documentos pueden ser desarrollados por el personal encargado de las calificaciones, revisados y aprobados por los responsables del departamento, la jefatura de planta y por el responsable sanitario de la misma.

En los *criterios de aceptación*, se establecen las condiciones para que el sistema o equipo se pueda considerar calificado.

La vigencia se determina de acuerdo al nivel crítico del equipo, área o sistema; siendo validada siempre y cuando no se realicen modificaciones o cambios significativos; de lo contrario la calificación pierde validez, y se debe programar nuevamente la calificación.

El protocolo y el informe de calificación deben contar con la aprobación de los responsables del equipo, área o sistema; para ello se debe de poner en un lugar apropiado las firmas, nombres y posición laboral dentro de la organización.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Ejemplo:

1. Personal que elabora el protocolo y/o informe. (Químico o Analista en Validación).
2. Personal responsable del equipo, área o sistema (Supervisor o Jefe del área).
3. Gerente o Responsable Sanitario de la planta donde se localiza el equipo, área o sistema a calificar.
4. Director farmacéutico o de operaciones.

El protocolo de calificación puede sufrir actualizaciones que se documentan de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación de control de documentación de la empresa.

Un *informe de calificación* contiene:

- Propósito u objetivo
- Bibliografía o referencias
- Resultados
- Discusión de resultados
- Conclusiones
- Anexos

El *propósito u objetivo*, es documentar que con el sistema, equipo, cuarto o proceso; se obtiene de manera reproducible un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

En *resultados*, se resumen las variables obtenidas en la calificación.

En la *discusión de los resultados*, se comparan los resultados obtenidos con el criterio de aceptación establecido en el Protocolo de Calificación.

En la *conclusión*, se dictamina si se cumplen o no con los criterios de aceptación establecidos; se indica si el sistema o proceso se encuentra calificado o si requiere algún cambio.

En los *anexos*, se coloca la documentación que está íntimamente relacionada con la calificación realizada, donde podemos encontrar; una plantilla donde se registran los resultados obtenidos durante la calificación, las bitácoras, los instructivos de operación y PNO's relacionados (limpieza, mantenimiento, uso y operación, etcétera); planos aplicables a la

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

calificación, especificaciones, tablas de determinaciones estadísticas o de muestreo, reportes de análisis de resultados fisicoquímicos y/o microbiológicos así como una copia del protocolo de calificación que se usó para realizar la calificación.

Parte VI

VI. Clasificación de áreas.

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 para minimizar el nivel de contaminantes por partículas viables y no viables y permitir flujos que no pongan en riesgo la calidad del producto

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 y también pueden contaminarlo biológicamente actuando como vehículo de microorganismos.

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.

Figura 1. Cuarto de llenado aséptico de soluciones



Figura 2. Cuarto de transferencia de materiales estériles



En la norma ISO 14644-1 First Ed 1999-05-01. *Cleanrooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness*; se establece la clasificación de áreas de acuerdo al número de partículas no viables que deben circular por metro cúbico en un cuarto. Ver Tabla 1.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

TABLA 1. COMPARATIVA DE CUENTA DE PARTICULAS

Clasificación de áreas según:				LIMITE DE CLASE basada en ISO 14 644-1 tabla 1							
				0,2 µm		0,3 µm		0,5 µm		5 µm	
				Unidad de volumen		Unidad de volumen		Unidad de volumen		Unidad de volumen	
SI	ISO	Inglés	NOM 059	m ³	ft ³	m ³	ft ³	m ³	ft ³	m ³	ft ³
	1			2							
	2			24		10		4			
M 1				75,7	2,14	30,9	0,875	10,0	0,283	----	----
M 1,5	3	1		237	7,50	102	3,00	35	1,00	----	----
M 2				757	21,4	309	8,75	100	2,83	----	----
M 2,5	4	10		2 370	75,0	1 020	30,0	352	10,0	----	----
M 3				7 570	214	3 090	87,5	1 000	28,3	----	----
M 3,5	5	100	A (e/d) B(E)	23 700	750	10 200	300	3 520	100	29	----
M 4				75 700	2140	30 900	875	10 000	283	----	----
M 4,5	6	1000	B (d)	237 000	---	102 000	---	35 200	1000	293	7,00
M 5				---	---	---	---	100 000	2830	618	17,5
M 5,5	7	10 000	C(e)	---	---	---	---	352 000	10 000	2 930	70,0
M 6				---	---	---	---	1 000 000	28 300	6 180	175
M 6,5	8	100 000	C(d) D(e)	---	---	---	---	3 520 000	100 000	29 300	700
M 7				---	---	---	---	10 000 000	283 000	61 800	1 750
	9							35 200 000		293 000	

e : condiciones estáticas **d** : condiciones dinámicas **e/d** : condiciones estáticas y dinámicas

En el apéndice A de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de Fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos” se establece un excelente resumen de la clasificación de áreas de acuerdo a su uso, y 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 5µ, 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 al uso del área, presión diferencial, temperatura y humedad relativa de cada tipo de área y la vestimenta adecuada para cada área. Ver Tabla 2 y 2.1.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

TABLA 2. Clasificación de áreas asépticas.

22. Apéndice Normativo A. Áreas de fabricación farmacéutica

Clase	Ejemplos de procesos	Partículas no viables/m ³		Frecuencia de monitoreo ³	Partículas viables		Velocidad y cambios de aire	Retención de partículas >0,5 µm	Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones Estáticas/Dinám			(UFC)	Frecuencia de monitoreo ⁵				
		(0,5 - 5 µm)	> 5 µm							
A	Preparación y llenados asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal ³ Pruebas de esterilidad Maestreo, pesada y surtido de componentes estériles Llenado de productos biológicos	< 3 520 / < 3 520	29	Por turno de Producción	< 1/m ³ y < 1/placa* y < 1/huella##	Diana/Turno de producción	Rujo vertical laminar 0,3 m/s* Rujo horizontal Laminar 0,45 m/s + 20%	Filtros terminales 99,997% eficiencia	>15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubre bocas, cubre zapatos, guantes y goggles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Esclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas clase A	< 3 520/ < 3 520 000	0/2 930	c/6 MESES	<10/m ³ y < 5/placa# < 5/huella##	Diana/Turno	n.a./ >20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	>15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en áreas A.
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de cierre-contenedor* Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	< 352 000/ < 3 520 000	<2 930/ <29300	c/6 MESES	<100/m ³ y <50/placa#	Semanalmente	n.a./ >20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	> 10 Pa 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto.
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores	< 3 520 000/2	20 000/2	c/6 MESES	<200/m ³ o < 100/placa#	Mensualmente	n.a. / >10/h	95%	> 5	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

TABLA 2.1 Clasificación de áreas asépticas.

E	Preparación de formas farmacéuticas No estériles. Envasado primario de formas orales Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles	Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de monitoreo ambiental ²	< 2007m ³ o < 100/placa#	Mensualmente	n.a. / > 10h	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25° C y 65% de HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barbabigote cubierto, cubre bocas y guantes.
F	Empaque secundario Áreas técnicas dentro de Producción	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. / >10 h	85% eficiencia	Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto.
G	Almacén Laboratorio de control de calidad	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. / > 6 / h sólo para los laboratorios de control de calidad	n.a.	n.a. Presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario y Presión positiva respecto al medio ambiente externo	Ropa de seguridad.
<p>NOTAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644. ISO 14644-1. El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella. Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación. Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación. Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.12. <p>* Ó mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera. # Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación. ## Huella de 5 dedos a placa de contacto. n.a. No aplica.</p>								

Parte VII

VII. Diseño de áreas asépticas

Una vez determinadas las características de los productos que se desean fabricar, se debe diseñar una planta farmacéutica que contemple las características ambientales del lugar, y costos para mantener las condiciones que la naturaleza de los productos y procesos de fabricación requieran, si estos son de carácter estéril, se requerirá realizar un proyecto de diseño, donde se contemplen las condiciones ambientales para la fabricación de los mismos y los equipos necesarios para mantenerlas. Considerar los espacios suficientes para la ubicación de los equipos de fabricación, mobiliario, flujo de materiales y personal; además de establecer que el sistema de aire garantice que la calidad del aire requerida, y las características físicas ambientales de presión, temperatura y humedad relativa antes de su construcción e instalación; las cuales se resumen en tablas de especificaciones de diseño para una determinada función. Cabe destacar que cada área requerirá de diversos niveles de calidad de aire, presión, temperatura y humedad relativa, dependiendo de los procesos que se realicen en ella, por ejemplo, un área de fabricación de productos estériles tiene que cumplir con condiciones más estrictas y difíciles de controlar que un área de acondicionamiento, un biotero o un laboratorio de control de calidad.

Las normas de Buenas Prácticas de Fabricación, indican que cualquier edificio utilizado en la manufactura, procesamiento, empaque o almacenamiento de un medicamento, debe ser de tamaño adecuado, estar diseñado y construido de manera que facilite la limpieza, el mantenimiento y las operaciones apropiadas. Las regulaciones mencionan que:

- Todos los edificios deben tener espacios adecuados para ordenar equipos y materiales a utilizar, para evitar confusiones entre componentes y así evitar la contaminación.
- El proceso del diseño que se realiza en la instalación debe tener un flujo lógico. El proceso no debe cruzar entre sí en sus diferentes etapas. No se permite que ningún proceso pase por encima de otro, si se corre el riesgo de contaminar niveles inferiores.
- Las superficies deben estar hechas de materiales lisos, que se puedan limpiar fácilmente. No deben existir grietas en las paredes o en los pisos. Todas las esquinas deben tener molduras cóncavas que prevengan la acumulación de contaminantes, tierra y bacterias.

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Figura 3. Corredores de acceso a áreas asépticas

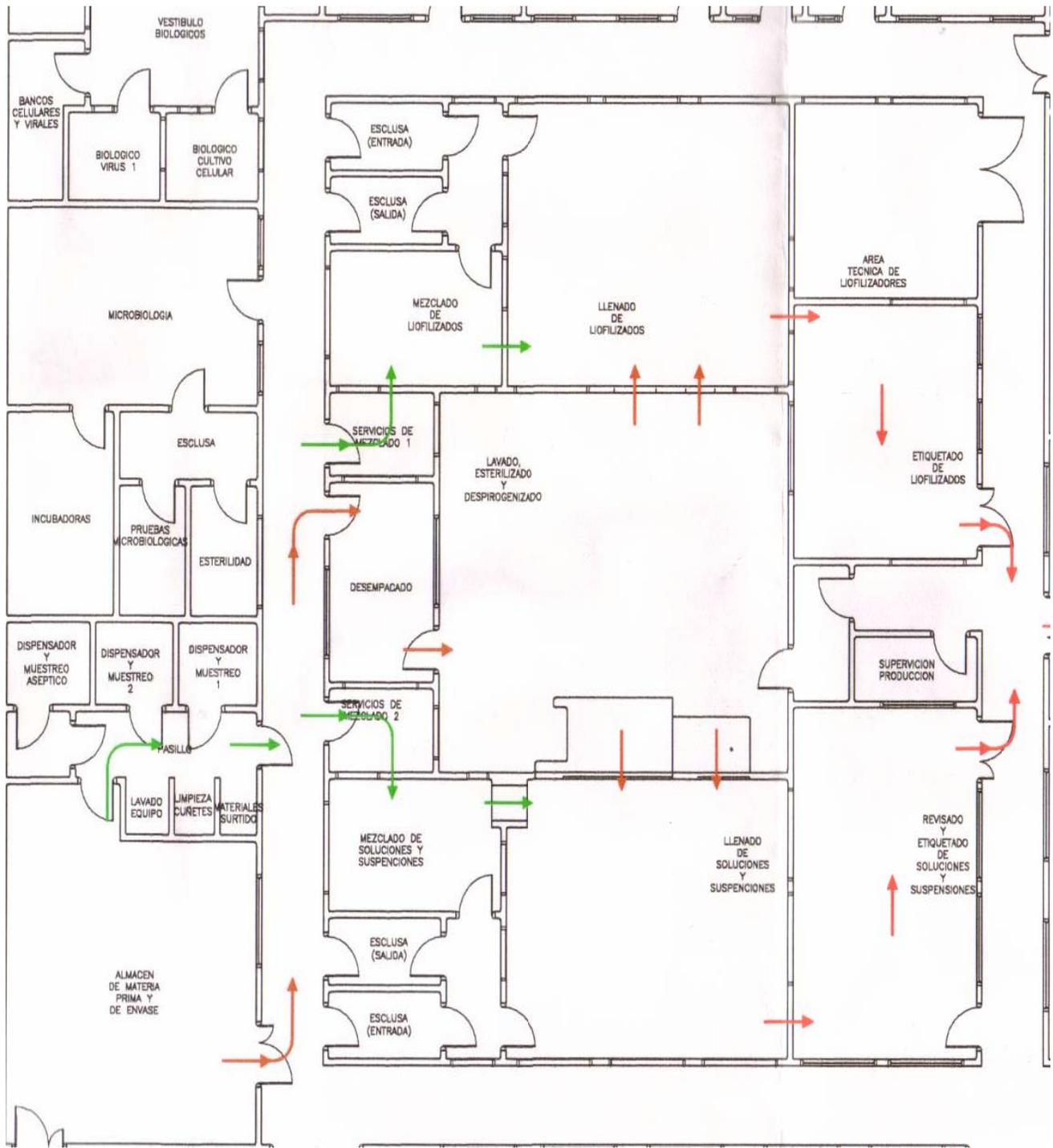


Figura 4. Área controlada comunicada hacia cuartos asépticos para la esterilización de materiales



Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Plano 2. Flujos de materiales v personal



SIMBOLOGIA	
	MATERIA PRIMA / GRANEL
	MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO
	MATERIAL DE EMPAQUE SECUNDARIO
	PRODUCTO TERMINADO

Parte VIII

VIII. Sistema de Ventilación y Aire Acondicionado (HVAC).

El sistema de ventilación y aire acondicionado (HVAC), instalado dentro de áreas asépticas, es considerado como un sistema crítico, que proporciona algunas de las características físicas ambientales de un área de fabricación de medicamentos estériles en conjunto con los procedimientos de limpieza y seguimiento de Buenas Prácticas de Fabricación por parte de los operadores.

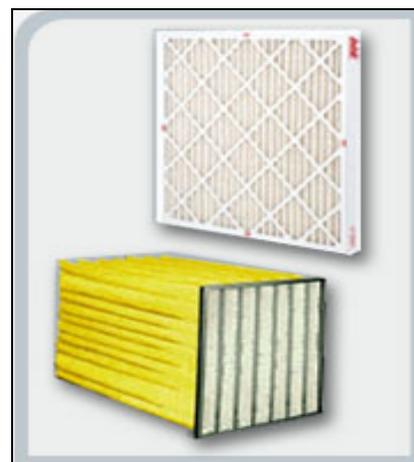
El sistema HVAC está compuesto de unidades manejadoras de aire, tanto de inyección como de extracción; y una unidad condensadora y enfriadora de aire; las cuales proporcionan aire a través de ductería, entre las que se encuentra filtros que van reduciendo el número de partículas que aporta el aire exterior hasta llegar a los filtros terminales de alta eficiencia (HEPA), capaces de reducir casi en su totalidad el número de partículas (99.997% de eficacia), evitando así posibles fuentes de contaminación por partículas.

Sin embargo el sistema HVAC, también es el encargado de propiciar las condiciones físicas ambientales como presión, temperatura y humedad relativa, a través de la inyección de aire; pues las áreas de producción deben estar suficientemente ventiladas, con controles de regulación de los parámetros de temperatura, humedad y filtración de aire; tales parámetros debes ser los apropiados para los productos manejados en áreas asépticas.

Figura 5. Ductos de aire acondicionado



Figura 6. Filtros de aire



Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

a. Velocidad de flujo

La velocidad de flujo es una condición evaluada en la calificación de desempeño de áreas asépticas y medida con un multímetro o con un anemómetro en unidades métricas (metro por segundo = m/s), de acuerdo a un instructivo de operación del equipo a utilizar, tomando 5 lecturas como mínimo en diversos puntos del perímetro del filtro con un "X" número de repeticiones impuestas de acuerdo al nivel de exigencia deseado.

Los datos obtenidos de velocidad de flujo son usados para el cálculo del número de cambios de aire por hora, que asegura el flujo unidireccional y el funcionamiento eficaz del Sistema HVAC.

La fórmula para calcular el número de cambios de aire por hora, en cada cuarto es con los datos de velocidad de aire, dimensiones de los filtros y dimensiones del cuarto de la siguiente manera:

$$C/h = \frac{Vel(m/s) \times AreaFiltros(m^2) \times 3600(s/h)}{Volumen(m^3)}$$

En caso de ser más de un ducto o filtro por cuarto sumar los cambios de todos para obtener los cambios por hora en el cuarto

La velocidad del aire deberá cumplir con los cambios de aire por hora, deberán ser >20 cambios por hora, en cada cuarto, o según la especificación de diseño que la organización haya determinado para asegurar la calidad del producto, ya que puede encontrarse con requerimientos o especificaciones de más de 30 cambios de aire por hora.

Figura 7. Multímetro con campana para medir velocidades de flujo de aire



Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Figura 8. Multímetro con accesorios para medir velocidad de flujo.



Figura 9. Multímetro programado en unidades métricas (m/s).



b. Presión diferencial

La presión diferencial, es una condición de aire ambiental, evaluada en la calificación de desempeño de áreas y es medida con un multímetro que cuente con la función multimodal para medir presión diferencial cuarto contra cuarto, debido a que la presión diferencial del flujo aire debe ser negativa donde se generan polvos contaminantes.

Para presentaciones líquidas (soluciones y agua inyectable, oftálmicos, etc.) se considera una presión diferencial ≥ 15 Pa ó ≥ 0.5 in H₂O con respecto a las zonas no asépticas, aplicando el fenómeno de presión en cascada, es decir de una presión mayor a presiones menores hacia los cuartos adyacentes; por ejemplo del cuarto de llenado (+++), a vestidores (++) y a pasillos continuos (+).

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

La presión obtenida con el multimetro debe ser comparada con los valores de los manómetros instalados en el área los cuales deben de encontrarse calibrados, al igual que el equipo usado para la calificación; tras una serie de mediciones repetidas por cada cuarto contra cuarto (mínimo 5 series por cada cuarto).

Figura 10. Tablero de manómetros diferenciales para el control de presión en áreas asépticas



La presión diferencial deberá ser negativa o positiva con respecto a las áreas de producción, para evitar la contaminación cruzada. Ya que el diseño y construcción del establecimiento debe permitir su limpieza, orden, mantenimiento y prevención de la contaminación, así como los flujos unidireccionales del personal, materiales y productos.

c. Temperatura y Humedad Relativa

La temperatura y humedad relativa se determinan a partir de sensores electrónicos ó digitalizados de temperatura y humedad y/o con un psicrómetro, el cual cuenta con un termómetro de bulbo húmedo y otro de bulbo seco, los cuales se hacen girar en área y se registra la temperatura de ambos, cuyas temperaturas son interpoladas en una carta psicrométrica para determinar la humedad relativa de cada área. Actualmente ya existen termohigrómetros digitales e incluso con graficadores de registro continuo para obtener un monitoreo diario de las áreas en cada proceso.

La temperatura deberá encontrarse entre 18°C a 25°C y la humedad entre 30% a 65% de humedad relativa de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2006 y a las especificaciones de diseño de la organización para áreas clasificadas como A, B y C.

Parte IX

IX. Monitoreo Ambiental

a. Partículas Viables

La cuenta de partículas viables se realiza con un equipo muestreador de aire, con un mecanismo que puede funcionar como centrifuga o como un extractor de aire cuyo fin es atraer el aire del cuarto a calificar hacia una placa con caldo nutritivo (agar soya tripticaseina "TSA", comúnmente), dichas placas deben demostrar su funcionalidad, ya sea a través de un certificado de calidad o pruebas de promoción de crecimiento.

El tiempo de exposición de las placas de agar; es determinado considerando el modelo del equipo y la criticidad que se otorgue a las áreas a calificar, el cual se define en el instructivo de uso del equipo o en el protocolo de calificación de desempeño para un área aséptica determinada.

Cada placa es identificada con fecha, nombre del cuarto y cantidad de aire muestreado, y se solicita el apoyo del área de microbiología para incubar las placas e interpretar los resultados.

Las placas son incubadas con un control negativo y dos controles positivos a $34^{\circ}\text{C} \pm 2$ por 48 horas para bacterias y 5 días a $25^{\circ}\text{C} \pm 1$ para hongos.

El número de partículas viables dada la clasificación de uso, suponiendo que se trata de un área aséptica no debe ser mayor a 1 UFC/m³; en el contorno del área y en el perímetro del filtro terminal, según el Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2006.

Figuras 11 y 12. Muestreadores de Aire por centrifuga



Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

El análisis de la tendencia de microorganismos en áreas críticas y cuartos inmediatamente adyacentes, es especialmente útil para determinar la fuente de contaminación en una investigación de fracaso de esterilidad.

La evaluación de la calidad del aire y superficies en el ambiente de cuartos asépticos debe empezar con un programa bien definido y métodos científicamente bien estructurados y validados, incluyendo el programa de sanitización y limpieza.

El monitoreo de control microbiológico puede darse en diversos niveles, basados en la necesidad de mantener y controlar todo un proceso de fabricación, donde los métodos pueden ser muy variados; a nivel de superficie, monitoreo del aire activo y pasivo.

El monitoreo ambiental a nivel de superficie involucra verificar zonas de contacto del producto en piso, paredes y equipos, incluso indumentaria del personal; utilizando técnicas de muestreo por hisopeo o raspado de superficies y platos de contacto de análisis cualitativo o semicualitativo.

La calidad microbiológica del aire involucra el uso de dispositivos activos que no limitan el impacto de la prueba, a través de la captación de aire centrifugo y/o membrana. Cada dispositivo tiene ciertas ventajas y desventajas, aunque todos permiten la comprobación del número de organismos por el volumen de aire muestreado. Estos dispositivos se recomienda que se usen durante cada cambio de producción para evaluar las áreas de proceso aséptico.

Otro método es el uso de captadores de aire pasivos, a través de la exposición de placas o cassetes con medio de cultivo; su valor en las áreas críticas se reforzará asegurando que sus posiciones sean las de más riesgo de contaminación del producto.

Control de calidad debe evaluar los casos en los que pueden ser útiles cada uno de los métodos, y si es necesario considerar la combinación de ellos; debe evaluar la conveniencia de usar determinados dispositivos, en relación a su eficiencia, practicidad y costo. También debe determinar los puntos más críticos donde el producto sea más susceptible a la contaminación por partículas viables y no viables.

b. Partículas No Viables

Para el cálculo de partículas no viables se emplea un contador de partículas con calibración vigente y que pueda medir partículas de 0.5 a 7 micrómetros por lo menos aunque actualmente existen equipos de mayor alcance.

Se verifica que el contador proporcione las cuentas por litros (o fracción de metro cúbico), es decir que el número de ciclos sea 3 por lo menos y que pueda registrar los datos tanto acumulados como los diferenciales.

De acuerdo al documento guía ISO-14644-1, se debe determinar el número de puntos de muestreo (lugares) y el número de determinaciones que se realizarán a cada uno. Usar la siguiente ecuación, que indica el número mínimo de puntos de muestreo:

$$N_L = \sqrt{A}$$

Es decir la raíz cuadrada del área del cuarto=A, da como resultado el número mínimo de puntos de muestreo.

En caso de flujo de aire unidireccional horizontal, el área puede ser considerada como una sección de movimiento de aire perpendicular a la dirección del flujo de aire.

- a. Efectuar los conteos según el número de lugares calculados.
- b. Imprimir los datos obtenidos siguiendo el procedimiento correspondiente -si la impresora no está integrada al contador de partículas-.

Anotar los siguientes datos en la plantilla correspondiente:

- c. Fecha.
- d. Cuarto aséptico (limpio) muestreado.
- e. Tamaño de partícula (0.5 micrómetros a 5 micrómetros) o (mayores a 5 micrómetros)
- f. Condiciones estáticas o dinámicas.
- g. Número de partículas por metro cúbico. Realizando la estimación numérica para ello ya que los contadores de partículas únicamente muestrean el equivalente en litros a un pié cúbico (~28.3 L).

$$N^{\circ} \text{ part} / m^3 = N^{\circ} \text{ obt} * 1000 / \text{volumen .L.muestreado}$$

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Para efectos de la NOM 059 restar de los datos acumulados obtenidos para 0,5 micrómetros, los datos acumulados obtenidos para 5 micrómetros (que por ser acumulados ya incluyen los de 10 micrómetros)

- a. Efectuar los cálculos para la media de los promedios

$$\bar{X} = \frac{(\bar{X}_{i_1} + \bar{X}_{i_2} + \dots + X_{i_n})}{n}$$

- b. Donde \bar{X}_{i_1} es la cuenta promedio en el lugar 1 y n el número total de lugares en los que se hizo la cuenta.
- c. Calcular la desviación estándar y anotar en el lugar correspondiente del formato.

$$SD = \sigma = \sqrt{\frac{(\bar{X}_{i_1} - \bar{X})^2 + (\bar{X}_{i_2} - \bar{X})^2 + \dots + (\bar{X}_{i_n} - \bar{X})^2}{n-1}}$$

- d. Calcular el error estándar de acuerdo a la formula siguiente y anotarlo en el formato.

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

- e. Para el cálculo del número de partículas con un 95 % de confianza, efectuar el siguiente cálculo:

$$UCL = \bar{X} + (\text{factor de UCL} \times SE)$$

- f. El factor UCL al 95 % de confianza, según el documento ISO -14644-1 es:

No. de lugares	2	3	4	5	6	7-9
Factor de UCL	6.3	2.9	2.4	2.1	2.0	1.9

- g. Comparar el número obtenido del cálculo anterior con la clase de área esperada según el apéndice A de la NOM-059-SSA1-2006.
- h. Reportar la clase de cuarto aséptico obtenido, tanto según el PROY-NOM-059 SSA1 2004 citada como en unidades ISO, por ejemplo:
- Clase A ISO 5
- Clase B ISO 6

Los datos obtenidos en el contador de partículas pueden ser descargados en una hoja de cálculo o en un software calificado cargado con las ecuaciones, donde al inicio puede llevar tiempo

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

diseñar una hoja de cálculo o calificar el software, pero a la larga se optimizan tiempos y reducen las horas hombre.

En un área aséptica nos podemos encontrar cuartos clase A, B, C y D; para los cuales se describe el número de partículas no viables en la Tabla 3 en condiciones dinámicas y estáticas:

Tabla 3. Número de Partículas no viables en función de la clasificación del área

Clasificación de área NOM-059	Ejemplos de procesos que se realizan en cada área	Partículas no viables/m ³	
		Condiciones Estáticas / Dinámicas	
		(0.5 – 5)µm	> 5 µm
A	Preparación y llenados asépticos, Llenados de soluciones parenterales con esterilización terminal, Pruebas de esterilidad, Llenados de productos biológicos.	3520	29
B	Productos que no llevan esterilización terminal, Esclusas a cuartos de llenado, Corredores asépticos, Cuartos para vestidores para áreas clase A	35200 / 352000	0 / 2930
C	Preparación de solución para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos de sistema de cierre contenedor, Entorno a esterilización terminal a clase A.	352000 / 3520000	2930 / 29300
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado. Pasillos clase C, Cuartos de acceso a las áreas de aisladores, Cuartos incubadores.	352000/Naturaleza a y Condiciones de Almacenamiento del producto	20000/Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

Figuras 13 y 14. Contadores de Partículas no viables



Parte X

**X. Protocolo de Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas
para la Fabricación de Productos Estériles**



**INSTITUCIÓN MANUFACTURERA DE PRODUCTOS
ESTÉRILES**

Protocolo de Calificación de Desempeño

Área de Fabricación de Productos Estériles

Clave del Protocolo: _____

APROBACIONES:

NOMBRE	DESCRIPCIÓN DEL PUESTO	DEPARTAMENTO o AREA	FECHA	FIRMA
		Gerencia de Validación		
		Gerencia de Ingeniería		
		Gerencia de Producción		
		Gerencia de Control de Calidad		
		Gerencia de Aseguramiento de Calidad		
		Responsable Sanitario		
		Director de Operaciones		

Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto
--	---	---

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

OBJETIVO:

Comprobar que las condiciones operativas de las áreas de fabricación para productos estériles cumplen con los requerimientos normativos, y garantizar que la calidad ambiental del área sea uniforme y consistente; evitando poner en riesgo la calidad del producto.

ALCANCE:

Aplica al área de fabricación de productos estériles (Cuartos de llenado, fabricación, vestidores, preparación de materiales, esclusas de transferencia entre otros); siempre y cuando la calificación de instalación del área y operación de los sistemas y equipos involucrados "Sistema HVAC y/o Unidades Manejadoras de Aire" haya sido realizada y aprobada.

RESPONSABILIDADES:

Es responsabilidad de Producción programar la calificación de desempeño conjuntamente con el Departamento de Validación la calificación de desempeño del área.

Es responsabilidad de Producción que los sistemas y equipos que se usen en el área que se calificará tengan y mantengan su calificación de operación vigente.

Es responsabilidad del Jefe del área mantener inalterables las condiciones de los sistemas y equipos durante el tiempo que dure la calificación.

Es responsabilidad de Validación realizar la medición de las variables físicas que se requieran.

Es responsabilidad de Validación el monitoreo ambiental de cuenta de partículas no viables.

Es responsabilidad de Control de Calidad realizar los análisis fisicoquímicos y microbiológicos que se requieran.

Es responsabilidad de Microbiología realizar el Monitoreo Ambiental concurrentemente.

Es responsabilidad del Director, Gerente o Jefe del área asegurar la realización de las actividades involucradas en la calificación.

REFERENCIAS:

Guía sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación, Segunda Parte: Validación. O. M. S. 1998.

NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

MATERIAL Y EQUIPOS:

- Placas con medio de cultivo.
- Agentes Sanitizantes.

- Multímetro o anemómetro térmico.
- Contador de Partículas.
- Colector microbiológico de muestras de aire.
- Sensores de Temperatura y Humedad.

- Uniforme de material antiestática para acceder a áreas asépticas.
- Equipo de seguridad para proteger el personal y al producto.

DOCUMENTACIÓN APLICABLE:

Procedimientos Normalizados de Operación aplicables:

- Requisitos de operación en áreas y cuartos asépticos.
- Limpieza y sanitización de áreas asépticas.
- Sanitización y esterilización de materiales que acceden a áreas asépticas.
- Procedimiento de acceso de personal a áreas asépticas.
- Monitoreo de partículas viables y no viables.
- Medición de velocidad de flujo de aire y determinación de cambios por hora.
- Medición de presión diferencial con respecto a áreas asépticas aplicando el fenómeno de cascada.
- Técnica de Vestido para el personal que accede a áreas asépticas.
- Cambio de filtros de Unidades Manejadoras de Aire.
- Mantenimiento Preventivo para Unidades Manejadoras de Aire.

Calificación de Operación del Sistema HVAC.

Informe de calibración vigente del equipo utilizado durante la calificación.

Certificados de calidad vigentes de las placas con medio de cultivo.

Roll de sanitización vigente y aprobado.

Programa de mantenimiento preventivo para unidades manejadoras de aire.

Programa de cambio de filtros en unidades manejadoras de aire y ducteria de flujo de aire.

Calificación del personal para acceder a áreas asépticas y en técnica de vestido.

Capacitación del personal en Buenas Prácticas de Fabricación

Planos actualizados de distribución de áreas.

Plano actualizado de puntos de muestreo para cuenta de partículas viables y no viables en áreas asépticas.

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

PROCEDIMIENTO:

1. Condiciones físicas del área.

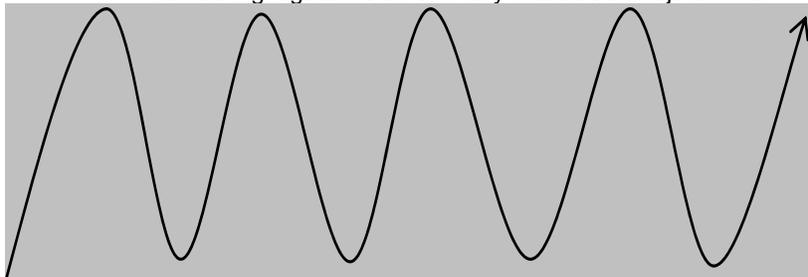
- A.** Verificar que la documentación (PNO's, Bitácoras, Instructivos, etc.) correspondiente al Área Aséptica, incluyendo sus cuartos, este vigente y disponible.
- B.** Verificar que se realice el cambio de filtros de manera periódica, conforme al programa preestablecido.
- C.** Verificar que se realice el mantenimiento preventivo a las unidades manejadoras de aire que alimentan las áreas a calificar, conforme al programa de mantenimiento preventivo para las mismas.
- D.** Verificar la limpieza e identificación del Área Aséptica y sus cuartos, y que se encuentren sin reparaciones provisionales y sin accesorios ajenos a ella.
- E.** Verificar visualmente el estado del Área Aséptica: paredes, techos, piso, ventanas, acabado sanitario, instalaciones y servicios, etc.
- F.** Verificar la localización de contactos, interruptores, lámparas, líneas de aire comprimido, electricidad, gas y/o agua.
- G.** Verificar que existan los instrumentos de medición ambiental necesarios en cada cuarto con calibración vigente (termohigrómetros, manómetros de presión diferencial).

2. MONITOREO AMBIENTAL

Cuenta de partículas no viables.

- A.** Sanitizar el contador de partículas y sus accesorios, colocarlo en la esclusa de transferencias y exponerlo a luz UV el tiempo determinado por procedimientos de producción y recibirlo en el área a calificar con la indumentaria apropiada.
- B.** Determinar a partir del tamaño del área del cuarto o cuartos, el número de puntos de muestreo e identificarlos en un plano, para posteriores calificaciones.
- C.** Programar y operar el contador de partículas de acuerdo a su instructivo de uso.
- D.** Tomar una lectura de tres ciclos por cada punto e identificarlas.
- E.** Definir los puntos más susceptibles a ser contaminados por acumulación de polvos o crecimiento bacteriano, a la altura de trabajo y tomar una lectura de tres ciclos por cada punto.
- F.** Realizar un barrido zigzagueando en línea base en el contorno de cada uno de los filtros y módulos de flujo laminar, tomando tres lecturas de tres ciclos por cada uno.

Barrido zigzagueante en el filtro y módulos de flujo laminar



**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

- G.** Realizar los cálculos para determinar el número de partículas no viables por metro cúbico, de acuerdo a la norma ISO 14644-1 First Ed. 1999-05-01; por cada cuarto, a la altura de trabajo, y por cada filtro del cuarto.
- H.** Anexar los registros otorgados por el equipo al informe y las hojas de cálculo aprobadas para la determinación de la cuenta de partículas no viables.

Cuenta de partículas viables

- A.** Sanitizar el muestreador de aire y sus accesorios, colocarlo en la esclusa de transferencias y exponerlo a luz UV el tiempo determinado por procedimientos de producción y recibirlo en el área a calificar con la indumentaria apropiada.
- B.** Programar el equipo para muestrear 1000 litros de aire por metro cúbico; dicha programación deberá ser la misma para todos los muestreos descritos a continuación.
- C.** Cambiar y poner guantes estériles cada vez que se use una placa con medio de cultivo.
- D.** Muestrear aire en toda la circunferencia del área, sin obstruir la superficie de extracción de aire del equipo hasta completar la programación.
- E.** Muestrear el aire a la altura de trabajo en aquellas áreas donde el producto sea susceptible a ser conminado, sea bien por partículas, bacterias o por manipulación de los operadores.
- F.** Muestrear el aire que entra directamente de los filtros HEPA o Módulos de Flujo laminar en línea base, realizando un barrido zigzagueante; no solamente para determinar la calidad del aire, si no para determinar la integridad del filtro. Utilizar una placa por cada filtro, el modulo puede ser dividido en partes dependiendo de sus dimensiones o la accesibilidad que se tenga hacia él.
- G.** Realizar las operaciones de los puntos D, E y F por triplicado identificando perfectamente a que muestra pertenece cada placa.
- H.** El departamento de Microbiología será el encargado de incubar las placas obtenidas en la calificación de desempeño; con un control negativo y dos controles positivos a un intervalo de temperatura de 30 °C a 35 °C por 48 horas para bacterias y de 20°C a 25°C por 5 días para hongos; de la misma manera será el encargado de realizar su análisis y entregar un informe para anexar al informe de calificación de desempeño del área.
- I.** El muestreo del aire a la altura de trabajo también puede ser evaluado por exposición de placas en los puntos definidos como críticos por susceptibilidad a la acumulación de polvos, contaminación bacteriana o manipulación operativa; técnica, metodología y análisis determinado por el departamento de Microbiología.
- J.** Definir los puntos críticos en los que el personal pueda ser la fuente de contaminación (dedos, palma de las manos, antebrazo, pecho o cintura).
- K.** El departamento de microbiología seleccionará el método para muestrear los puntos críticos originados por el personal operativo, y entregará un informe que será anexado a esta calificación.

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

3. Velocidad de Flujo de Aire y Cambios por hora.

- A.** Sanitizar el multímetro o el anemómetro y sus accesorios, colocarlos en la esclusa de transferencias y exponerlo a luz UV el tiempo determinado por procedimientos de producción y recibirlo en el área a calificar con la indumentaria apropiada.
- B.** Programar el equipo en el modo de velocidad de flujo en metros / segundo para cada determinación.
- C.** Medir la velocidad de aire administrada por los filtro HEPA localizados en los cuartos asépticos, colocando los accesorios del multímetro en línea base de los filtros o módulos de flujo laminar y proceder de acuerdo al Instructivo de Operación Multímetro y/o de acuerdo al Instructivo de Operación del Anemómetro, tomando 5 lecturas en unidades del Sistema Internacional (SI) en 5 puntos diferentes.
- D.** Obtener el promedio de los datos por cada filtro y en su totalidad.
- E.** Calcular los cambios de aire por hora, en cada cuarto con los datos de velocidad de aire, las dimensiones de los filtros y las dimensiones de cuarto aplicando la siguiente fórmula:

$$Cambios/hora = \frac{Velocidad(m/s) \times AreaFiltros(m^2) \times 3600(s/h)}{Volumen(m^3)}$$

4. Presión Diferencial

- A.** Sanitizar el multímetro y sus accesorios, colocarlos en la esclusa de transferencias y exponerlo a luz UV el tiempo determinado por procedimientos de producción y recibirlo en el área a calificar con la indumentaria apropiada.
- B.** Proceder de acuerdo al Instructivo de Operación del Multímetro, en modo de presión diferencial, tomando 10 lecturas en unidades (in H₂O ó Pa) en los cuartos asépticos contra los cuartos adyacentes.
- C.** Obtener el promedio de los datos y compararlos con las lecturas de los manómetros diferenciales colocados en el área y analizar la variabilidad.

5. Temperatura y Humedad relativa

- A.** Sanitizar el sensor de temperatura, colocarlo en la esclusa de transferencias y exponerlo a luz UV el tiempo determinado por procedimientos de producción y recibirlo en el área a calificar con la indumentaria apropiada.
- B.** Registrar la temperatura y humedad relativa que marca el sensor; si el contador de partículas, multímetro u anemómetro tienen integradas estas determinaciones, y se cuenta con la evidencia de su calibración, no es necesario ingresar otro equipo para ejercer esta función.
- C.** Comparar la lectura obtenida de los sensores con la de los instrumentos colocados en los cuartos y analizar su variabilidad.

Todos los resultados habrán de registrarse en formularios para el registro de datos preparados en los Procedimientos Normalizados de Operación correspondientes a cada prueba efectuada.

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

CRITERIOS DE ACETACIÓN:

La calificación de desempeño será exitosa cuando presente resultados consistentes dentro de especificaciones durante tres días laborables consecutivos.

MONITOREO AMBIENTAL

Numero de Partículas viables y no viables de acuerdo a Clasificación de Áreas

Clase			Partículas no viables/m ³		Partículas viables	Ejemplos de Procesos
Ingles	ISO	NOM-059	Condiciones Estáticas / Dinámicas		UFC	
			(0.5 – 5)µm	> 5 µm		
100	5	A	3520	29	1/m ³ 1/placa 1/huella	Preparación y llenados asepticos, Llenados de soluciones parenterales con esterilización terminal, Pruebas de esterilidad, Llenados de productos biológicos.
1000	6	B	35200 / 352000	0 / 2930	10/m ³ 5/placa 5/huella	Productos que no llevan esterilización terminal, Esclusas a cuartos de llenado, Corredores asepticos, Cuartos para vestidores para áreas clase A
10000	7	C	352000 / 3520000	2930 / 29300	100/m ³ 50/placa	Preparación de solución para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos de sistema de cierre contenedor, Entorno a esterilización terminal a clase A.
100000	8	D	352000/Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto	20000/Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto	200/m ³ 100/placa	Almacenamiento de accesorios después del lavado. Pasillos clase C, Cuartos de acceso a las áreas de aisladores, Cuartos incubadores.

Los filtros para clase A, B y C deben ser del 99.97% de eficiencia y para clase D del 95% de eficiencia.

Velocidad del flujo de aire y cambios de aire por hora en áreas clasificadas

Clase			Velocidad de Flujo		Cambios por hora
Ingles	ISO	NOM-059	Vertical / Horizontal		
			(m / s)		
100	5	A	Laminar 0.3 / 0.45		> 20
1000	6	B	No aplica		≥ 20
10000	7	C	No aplica		≥ 20
100000	8	D	No aplica		≥ 20

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

Presión Diferencial, Temperatura y humedad relativa en áreas clasificadas

Clase			Presión Diferencial (Pa)	Temperatura (°C)	Humedad Relativa (%HR)
Inglés	ISO	NOM-059			
100	5	A	15 Con respecto a áreas asépticas aplicando el concepto de cascada	18 - 25	30 – 65
1000	6	B	15 Con respecto a áreas asépticas aplicando el concepto de cascada	18 - 25	30 – 65
10000	7	C	10	18 - 25	30 – 65
100000	8	D	≥ 5	Dependerá de la Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto	Dependerá de la Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto

DESVIACIONES Y NO CONFORMIDADES:

Cualquier incumplimiento a las Buenas Prácticas de Fabricación, Documentación, Mantenimiento, etc.; previo y durante la presente calificación, será objeto de una desviación, la cual deberá ser anexada al informe de calificación de desempeño el cual no será cerrado hasta recibir un plan de acciones correctivas y preventivas para tal efecto.

Revisar si existe una serie de no conformidades en forma frecuente y reincidente, en cuanto a:

	¿Existe?		Observaciones
	Sí	No	
La Existencia de registros para evidenciar la ejecución de actividades.			
Registros y cálculos no disponibles, legibles y/o verificados.			
Condiciones fuera de especificación sin ninguna observación.			
Planes de muestreo incorrectos.			

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

CONTROL DE CAMBIOS:

Verificar que cualquier cambio en la documentación, condiciones físicas en el área, cambio de equipo o instrumentos, agentes de limpieza, y métodos analíticos haya sido planeado, evaluado, autorizado y documentado, antes de su establecimiento; de no ser así, se considera una desviación y se tratará como tal.

	SI	NO	CUALES	DOCUMENTADO		OBSERVACIONES
				SI	NO	
1. ¿Existen equipos o instrumentos nuevos en el área?						
2. ¿Hay ampliación o modificación en las instalaciones y líneas de servicio del área?						
3. Los agentes sanitizantes y su concentración ¿corresponde a la establecida en el roll de sanitización?						
4. Los materiales de limpieza, patrones de carga y ciclos de esterilización, ¿corresponden a lo establecido?						
5. ¿Hay modificaciones en los métodos de análisis microbiológicos?						

RESULTADOS:

1. Condiciones físicas del área.

	Cumple		Observaciones
	Sí	No	
Documentación: PNO's, instructivos; actualizados y en el lugar de uso.			
Limpieza e identificación de área.			
Mantenimiento adecuado de equipos y áreas.			
Líneas de servicio de agua, luz, aire comprimido identificadas y en buen estado.			
Estado físico y acabados sanitarios de paredes pisos y techos.			
Calibración de instrumentos de medición ambiental (temperatura, humedad y presión).			

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
	Protocolo de Calificación de Desempeño			
	Áreas de Fabricación de Productos Estériles			
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

2. Monitoreo ambiental

Numero de partículas no viables de acuerdo a clasificación de áreas

Cuartos	Clasificación del Área	Resultados		Especificaciones		Cumple	
		Partículas no viables/m ³ Condiciones Estáticas / Dinámicas		Partículas no viables/m ³ Condiciones Estáticas / Dinámicas		Sí	No
		(0.5 – 5)µm	> 5 µm	(0.5 – 5)µm	> 5 µm		
Cuarto de llenado: Filtro 1,2,3,4...: Módulos de Flujo laminar Área:	A A A (altura de trabajo) y B (general)			3520 3520 3520 352000 / 352000	29 29 29 0/2930		
Vestidor 1: Filtro 1,2: Área:	A B			3520 352000 / 352000	29 0 / 2930		
Vestidor 2: Filtro 1,2: Área:	A B			3520 352000 / 352000	29 0 / 2930		
Cuarto para filtración esterilizante: Filtro 1,2: Área:	A C			3520 352000 / 3520000	29 2930 / 29300		
Cuarto de Preparación de Materiales: Filtro 1,2: Área:	A C			3520 352000 / 3520000	29 2930 / 29300		
Almacén de accesorios después del lavado: Filtro 1,2: Área:	A D			3520 352000/Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto	29 20000/Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto		

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

Número de partículas viables de acuerdo a clasificación de áreas

Cuartos	Clasificación	Resultados	Especificaciones	Cumple	
		Partículas viables	Partículas viables	Sí	No
		UFC	UFC		
Cuarto de llenado: Filtro 1,2,3,4...: Módulos de Flujo laminar Área: Personal o superficies de contacto:	A A A (altura de trabajo) y B (general) A o B (dependerá de la zona de muestreo)		A: 1/m ³ , 1/placa, 1/huella B: 10/m ³ , 5/placa, 5/huella		
Vestidor 1: Filtro 1,2: Área: Personal o superficies de contacto:	A B A o B (dependerá de la zona de muestreo)		A: 1/m ³ , 1/placa, 1/huella B: 10/m ³ , 5/placa, 5/huella		
Vestidor 2: Filtro 1,2: Área: Personal o superficies de contacto:	A B A o B (dependerá de la zona de muestreo)		A: 1/m ³ , 1/placa, 1/huella B: 10/m ³ , 5/placa, 5/huella		
Cuarto para filtración esterilizante: Filtro 1,2: Área:	A C		A: 1/m ³ , 1/placa, 1/huella C: 100/m ³ , 50/placa		
Cuarto de Preparación de Materiales: Filtro 1,2: Área:	A C		A: 1/m ³ , 1/placa, 1/huella C: 100/m ³ , 50/placa		
Almacén de accesorios después del lavado: Filtro 1,2: Área:	A D		A: 1/m ³ , 1/placa, 1/huella D: 200/m ³ , 100/placa		

A o B = Si la zona de muestreo es a la altura de trabajo la clasificación será A, de ser en el exterior se determinará como B

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

Velocidad del flujo de aire y cambios de aire por hora de acuerdo a clasificación de áreas

Cuartos	Clase	Resultados		Especificaciones		Cumple	
		Vertical / Horizontal m / s	Cambios de aire por hora	Vertical / Horizontal m / s	Cambios de aire por hora	Sí	No
Cuarto de llenado: Filtro 1,2,3,4...: Módulos de Flujo laminar:	A			Laminar 0.3 / 0.45	> 20		
Vestidor 1: Filtro 1,2:	B	Dato informativo:		No aplica	≥ 20		
Vestidor 2: Filtro 1,2:	B	Dato informativo:		No aplica	≥ 20		
Cuarto para filtración esterilizante: Filtro 1,2:	C	Dato informativo:		No aplica	≥ 20		
Cuarto de Preparación de Materiales: Filtro 1,2:	C	Dato informativo:		No aplica	≥ 20		
Almacén de accesorios después del lavado: Filtro 1,2:	D	Dato informativo:		No aplica	≥ 20		

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

 Clave del Protocolo: _____	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

Temperatura y humedad relativa y presión diferencial de acuerdo a clasificaciones de área

Cuartos	Clase	Resultados			Especificaciones			Cumple	
		°C	%HR	Pa	°C	%HR	Pa	Sí	No
Cuarto de llenado:	A				18 - 25	30-65	15		
Vestidor 1:	B				18 - 25	30 - 65	15		
Vestidor 2:	B				18 - 25	30 - 65	15		
Cuarto para filtración esterilizante:	C				18 - 25	30 - 65	10		
Cuarto de Preparación de Materiales:	C				18 - 25	30 - 65	10		
Almacén de accesorios después del lavado:	D				Dependerá de la Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto	Dependerá de la Naturaleza y Condiciones de Almacenamiento del producto	≥ 5		

**Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño
de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.**

	Institución Manufacturera de Productos Estériles Protocolo de Calificación de Desempeño Áreas de Fabricación de Productos Estériles			Fecha de Aprobación: _____
Clave del Protocolo: _____	Elaboró: _____ Nombre y firma del Químico en Validación	Revisó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Autorizó: _____ Nombre, Firma y Descripción del Puesto	Fecha Elaboración: _____

CONCLUSIONES:

Una vez reunidos todos los formularios de registro debidamente llenados y firmados, haber realizado los cálculos pertinentes para la obtención de resultados durante los tres días que consta la calificación y compararlos con los criterios de aceptación y especificaciones definidas; además de integrar las desviaciones y no conformidades con la adecuada justificación de la aceptación y/o las repercusiones sobre el funcionamiento del área, comprobar que toda modificación o cambio en el área fue planeada, evaluada, autorizada y documentada; emitir el dictamen sobre la capacidad del área para proporcionar la condiciones necesarias para fabricar productos estériles en ella.

CUMPLE / NO CUMPLE

RECALIFICACIÓN Y REVALIDACIÓN:

Deberá efectuarse después de la instalación, ampliación, modificación o cambio de localización de las unidades manejadoras de aire (UMA) y/o problemas por contaminación.

La revalidación deberá efectuarse de manera concurrente por periodos de 6 meses para mantener la calificación del área durante tres días consecutivos.

ANEXOS:

- Registros impresos de cuenta de partículas no viables y otros registros de campo.
- Solicitud y análisis de resultados microbiológicos del monitoreo ambiental.
- Copia de la (s) Bitácora (s) de registro diario de temperatura y humedad relativa; presión, personal que accede al área aséptica.
- Copia de la (s) Bitácora (s) o Reportes de la Realización del Mantenimiento preventivo y cambio de filtros de las Unidades Manejadoras de Aire.

REFERENCIAS:

Mencionar textos consultados para la interpretación y justificación de los resultados obtenidos.

Parte XI

XI. Discusión

Una calificación de desempeño de un área aséptica cuenta con la evaluación de sus condiciones por un periodo mínimo de tres días consecutivos, de preferencia en condiciones estáticas y dinámicas para asegurar su reproducibilidad y asegurar la robustez de los procesos de fabricación en áreas críticas.

Todos los instrumentos utilizados e involucrados en la calificación de un área sometida a la evaluación de sus condiciones de operación, deben contar con su calibración vigente.

La calificación de diseño, instalación, operación y desempeño, haciendo énfasis en este orden, se debe de realizar de manera escalonada, es decir no se puede proceder a otra de las etapas de calificación si no se ha terminado la anterior con la finalidad de asegurar el cumplimiento de los requerimientos mínimos necesarios para su ejercicio y su funcionalidad.

Es importante, previo a la calificación verificar la documentación que demuestre que se cuenta con la calificación de los sistemas y equipos que participan en el proceso de calificación de un área (Sistema HVAC "manejadoras de aire"), con personal capacitado y calificado en técnicas de vestido y entrada a áreas asépticas; además conocedor de Instructivos y Procedimientos Normalizados de Operación relacionados con los procesos y equipos productivos, Programas de mantenimiento preventivo a edificios, áreas y sistemas; la validación de la eficacia del sistema de limpieza con un rol de sanitizantes, reportes de cambios de filtros de manera periódica, verificar que todos los instrumentos de monitoreo ambiental del área se encuentren en buen estado y con una calibración vigente. Verificar el seguimiento adecuado a desviaciones y controles de cambios recientes a la calificación, que no hayan propiciado cambios significativos en el área que afecten el estado validado.

Una de las problemáticas que se presentan en la calificación, es el mal diseño de las plantas, la falta de mantenimiento preventivo a equipos y sistemas, los cambios constantes de las instalaciones y del personal, las desviaciones no investigadas y concluidas, la calibración de instrumentos que entorpecen o invalidan una calificación. Pues cuando hay cambios significativos en ellas, hay que comprobar que no afectaron las condiciones para lo que son requeridos.

La calificación en cualquier etapa de su logística, implica estar en constante comunicación con los responsables de mantener y asegurar el buen funcionamiento del área, tratándose del personal de mantenimiento y

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

producción. Muchas de las veces por el afán de incrementar el nivel de ventas o cumplir con la demanda de producción, se olvidan de verificar las condiciones de trabajo, y de otorgar las facilidades para que el personal que realiza las actividades de una calificación o del mantenimiento preventivo de los equipos y sistemas, lo realice en el tiempo y forma estipulado. Sin embargo las políticas empresariales, tienen mucho que ver en lo anteriormente mencionado, por no fomentar en su personal la importancia del trabajo en equipo, del respeto y valor al trabajo de cada uno de sus elementos, de proporcionar la capacitación adecuada para vincular a su personal en los márgenes de calidad de hoy en día para ser competitivos en el mercado actual, no solo por un nombre, sino también por las capacidades de los integrantes de su organización. Eventos en los cuales un profesional comprometido de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo y afines, juega un papel importante en este ámbito, pues dependerá de él crear conciencia ante sus superiores e inversionistas sobre los beneficios que puede proporcionar a una industria farmacéutica la implementación de tecnologías y sistemas de calidad; ya que si bien en un principio se requiere de inversión económica y de tiempo en su ejecución, a la larga se obtendrían grandes beneficios al generar procesos estandarizados disminuirá la posibilidad de reprocesos y retrabajos, reducción de mermas, tiempos de producción y mejor capacidad de respuesta y disponibilidad oportuna de los productos, debido que al ajustarse a sistemas de calidad se abrirán las puertas a las exportaciones no solo nacionales si no también internacionales y ganando y manteniendo la confianza de sus clientes.

Parte XII

XII. Conclusión

En la industria farmacéutica se consideran los procesos asépticos 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 que afecte la calidad del producto, todo parte de una buena estructura de planeación.

Un protocolo de calificación y/o validación es un documento que debe ser revisado y aprobado, por todos los departamentos involucrados en mantener las condiciones del estado validado/calificado al que este sea referido, antes de ser ejecutado, que describe la entidad bajo consideración, las pruebas planeadas y los criterios de aceptación. Una vez finalizada la prueba, el protocolo y los resultados sirven de base para documentar que la entidad funciona según lo previsto.

La actualización, desarrollo y seguimiento de protocolos eficaces de calificación de diseño, instalación, operación y desempeño son cruciales para determinar las condiciones en las que se encuentran los equipos, áreas y sistemas; dando continuidad a sus fallas hasta que se encuentren en las condiciones óptimas de operación y desempeño.

Los parámetros de evaluación en la calificación de desempeño de áreas asépticas para la fabricación de medicamentos estériles, se componen de Cambios de aire por hora, Velocidad de flujo, Presión diferencial, Temperatura y Humedad relativa, cuenta de partículas viables y no viables; a determinadas condiciones de diseño y especificación.

La existencia de un protocolo e informe de calificación es el punto de partidas y la evidencia de una parte de las actividades que involucra una validación; y deben ser indicados en el Plan Maestro de Validación.

Los puntos más susceptibles de contaminación del producto deben ser seleccionados y determinados detalladamente por un comité de calidad, integrado no solo por gerentes, jefes y supervisores, si no también por los operadores que son los que tienen el conocimiento práctico y conocen los inconvenientes de los procesos y equipo.

Los resultados arrojados del muestreo microbiológico en un proceso durante condiciones dinámicas realizados en un área aséptica y las tendencias asociadas a la supervisión diaria del personal pueden

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asépticas para la Fabricación de Productos Estériles.

proporcionar información importante que indique la fuente y la ruta de contaminación. La práctica y el entrenamiento del personal merecen revisión de significativa consideración.

Un proceso validado para que funcione adecuadamente, requiere de personal que siga estrictamente los procedimientos y políticas establecidas, que haga su trabajo minuciosamente y evite errores, sin modificar el sistema o proceso. Las deficiencias del personal que afectan la calidad del producto y la productividad no son confinadas solo a los operadores, generalmente las deficiencias de los supervisores y gerentes son más significativas. Un operador puede hacer poco, si el gerente no lo provee de instrumentos adecuados para su trabajo y el control del proceso – equipo adecuado, instalaciones, sistemas y procedimientos.

La gerencia debe asignar recursos para el programa de validación, y estos recursos son siempre muy limitados, es necesario asumir algunos compromisos en el Plan Maestro de Validación. Uno de estos compromisos podría ser invertir más en instalaciones, equipo, desarrollo de sistemas, control de procesos y estudios de validación. Sin embargo también se debe ser consciente que un 100% de aseguramiento de calidad es imposible.

Es importante que una industria dentro del ramo farmacéutico este consciente de los requerimientos de la legislación, pero sobretodo que los cumpla no por ser un requisito más, si no porque se trata de un beneficio para la salud humana.

La comunidad internacional cuenta con tecnologías y recursos económicos suficientes para hacer frente a la mayoría de los desafíos sanitarios, pero hoy día muchos sistemas de salud nacionales son débiles e indiferentes; no equitativos e incluso inseguros a la necesidad de vigilar y controlar los establecimientos que operan en las cuestiones de salud.

Lo que se necesita ahora es voluntad política para poner en marcha planes nacionales junto con medidas de cooperación nacional para coordinar recursos, aprovechar los conocimientos y desarrollar sistemas sanitarios robustos que traten y prevengan las enfermedades y promuevan la salud de la población.

Parte XIII

Condiciones y Criterios para la Calificación de Desempeño de Áreas Asepticas para la Fabricación de Productos Estériles.

XIII. Bibliografía

- NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- NOM-164-SSA1-1998 Buenas prácticas de fabricación para fármacos, numeral 10.3
- Guideline on General Principles of Process Validation, US Food and Drug Administration, Mayo 1987.
- Guidance for Industry, Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, Current Good Manufacturing Practice, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, September 2004.
- Guide to Inspections of Dosage form Drug Manufacturer's – CGMPR'S, Center for Evaluation and Research, 2003.
- Validation of Aseptic Processes, Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection CO-OPERATION SCHEME, Julio 2004
- ISO 14644-1 First Ed 1999-05-01. Clean rooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness
- Calificación del Sistema de HVAC en una Planta de producción de IFA, Grupo Nacional de Validación, *VacciMonitor 2006: Año 15 No. 3, Cuba.*
- Calificación de equipos que participan en el proceso de encapsulación y en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Tecnología Farmacéutica. Santiago de Chile 2006.
- Carleton, Frederick J. & Agalloco, James P., "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes" Marcel Dekker- Second Edition 1986.
- Curso de Gestión de Calidad para laboratorios Modulo 4, Organización Panamericana de la Salud. Washington D. C. 2005, (Documento Técnico de Políticas y Regulación).
- El Dilema de los Estériles, Natalia Aguilera, Juan Carlos Caleró, Jorge Enrique Giraldo. Estudios Gerenciales, Enero-Marzo, Número 074 Universidad ICESI, Cali Colombia, 2000.
- Aseptic Process Monitoring-A Better Strategy. James D. Wilson, The Validation Group, Inc., Conshohocken, Pennsylvania. Vol. 53, No. 3 May-Jun 1999.
- Who Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations, Thirty-seventh Report, Genova 2003.
- D&MD A Guide to Good Validation Practice for Pharmaceutical and Biological Companies. November 2001.
- Sistemas Documentales Aplicables a la Industria Farmacéutica, CIPAM, México D. F. 2006.