



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA



CALIFICACIÓN DE UN ÁREA EMPLEADA EN LA FABRICACIÓN DE VACUNAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

HORACIO ESTRADA CUAMATZI

MÉXICO, D.F.

AÑO 2013



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Georgina Margarita Maya Ruiz**

VOCAL: **Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos**

SECRETARIO: **Profesor: Enrique Amador González**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Iván Alejandro Franco Morales**

2° SUPLENTE: **Profesor: Verónica Zamora Salazar**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DEPARTAMENTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA,
FACULTAD DE QUÍMICA**

ASESOR DEL TEMA: M EN F MA. DEL SOCORRO ALPIZAR

SUSTENTANTE: HORACIO ESTRADA CUAMATZI

ÍNDICE GENERAL

	Página
1. OBJETIVO.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	5
3. GENERALIDADES.....	6
3.1 Vacunas.....	6
3.1.1 Origen.....	7
3.1.2 Evolución.....	9
3.1.3 Clasificación.....	9
3.2 Impacto social de las vacunas.....	14
3.3 Impacto económico de las vacunas.....	15
4. PROCESO DE FABRICACIÓN DE VACUNAS.....	16
4.1 Operaciones clave en el proceso de fabricación de una vacuna.....	18
5. INSTALACIONES.....	22
6. ESTRATEGIA PARA LA CALIFICACIÓN DE UN ÁREA EMPLEADA EN LA FABRICACIÓN DE VACUNAS.....	24
6.1 Etapas de la calificación.....	24
6.2 Proceso de Calificación.....	25
6.3 Manejo de no conformidades.....	27

	Página
6.4 Control de cambios.....	27
6.5 Mantenimiento del Estado Calificado.....	27
7. EJEMPLOS DE PROTOCOLOS.....	28
7.1 Protocolo de calificación de diseño.....	29
7.2 Protocolo de calificación de instalación.....	40
7.3 Protocolo de calificación de operación.....	58
7.4 Protocolo de calificación de desempeño (condiciones estáticas).....	80
7.5 Protocolo de calificación de desempeño (condiciones dinámicas).....	110
8. CONCLUSIONES.....	140
9. DEFINICIONES.....	141
10. BIBLIOGRAFÍA.....	145

1. OBJETIVO

Presentar una estrategia para la calificación de un área empleada en la fabricación de vacunas, específicamente en área de inactivación biológica, considerando los aspectos regulatorios nacionales como la NOM-059-SSA1-2013²¹ y regulaciones internacionales como el CFR 21 part 210 y 211.²²

Proponer ejemplos de protocolos de calificación de diseño, calificación de instalación, calificación de operación y calificación de desempeño (estático y dinámico), que permitan mostrar mediante evidencia documentada que las instalaciones pueden mantener las condiciones ambientales y de seguridad para el producto.

2. INTRODUCCIÓN

Esta tesis pretende establecer una estrategia de calificación de un área que será empleada en la fabricación de vacunas, basándose en la regulación nacional ²¹ e internacional ²², de tal manera que permita mostrar mediante evidencia documentada que las instalaciones sean las adecuadas para su uso y con base al riesgo para la calidad del producto y consecuentemente la seguridad del paciente.

El presente trabajo se enfoca sólo en un área específica de una de las etapas que conforman el proceso de fabricación de vacunas, que representa la etapa más crítica dentro del mismo. Esta es la etapa de la inactivación, ya que es la fase del proceso en donde el producto es transferido de un área autocontenida a un área no autocontenida en la cual es procesado con sustancias que lo inactivan.

La calificación propuesta para esta área incluye la Calificación de Diseño (CD), Calificación de Instalación (CI), Calificación de Operación (CO) y Calificación de Desempeño o de Ejecución (CE), basada en el análisis de riesgo, incluyendo las especificaciones, diseño y la criticidad del proceso, como herramientas para realizar las actividades de calificación.

La intención en aplicar esta estrategia de calificación es que permita satisfacer las expectativas regulatorias²¹, para demostrar que las instalaciones a ser utilizadas cumplan con los requerimientos del usuario y las condiciones ambientales requeridas para el proceso de inactivación biológica.

3. GENERALIDADES

3.1 VACUNAS

La vacuna (del latín "vaccinus-a-um", "(vacuno)"; de "vacca-ae", "vaca") es un preparado de antígenos (específicos y característicos de un patógeno) que una vez dentro del organismo provoca la producción de anticuerpos y con ello una respuesta de defensa ante microorganismos patógenos. Esta respuesta genera, en algunos casos, cierta memoria inmunitaria produciendo inmunidad transitoria frente al ataque del patógeno correspondiente.³

La vacuna suele consistir de dosis muy pequeñas del propio agente (forma inactiva o atenuada) que origina la enfermedad, por lo que provoca la creación de anticuerpos que permanecen en el organismo y lo protegen en el caso de futuros contagios. La técnica de administración depende del tipo de vacuna; la más común es la inyección intramuscular, pero en algunos casos puede ser la inyección intradérmica, la ingestión (vacuna oral como la Polio) o el spray nasal (algunas presentaciones contra la influenza).³

3.1.1 ORIGEN

Antiguamente se sabía que determinadas epidemias de viruela eran más graves que otras.¹⁹

En el año 570 antes de Cristo, en Oriente, se practicaban técnicas de inmunización contra la viruela que consistían en la administración de material infeccioso procedente de las pústulas de personas afectadas por esta enfermedad. Los chinos secaban las pústulas para transformarlas en polvo que después aspiraban y los árabes inoculaban éste material debajo de la piel, con una aguja.¹⁹

Estas prácticas se extendieron a Persia, Turquía y Libia en la Edad Media, llegando a Inglaterra en 1717, de la mano del embajador británico en Turquía.¹⁹

En 1796, durante el momento de mayor extensión del virus de la viruela en Europa, un médico rural de Inglaterra, Edward Jenner, observó que las recolectoras de leche adquirían ocasionalmente una especie de «viruela de vaca» o «viruela vacuna» por el contacto continuo con estos animales, y que luego quedaban a salvo de enfermar de viruela común.

Trabajando sobre este caso de inoculación, Jenner tomó viruela vacuna de la mano de la granjera Sarah Nelmes. Insertó este fluido a través de inyección en el brazo de un niño de ocho años, James Phipps; el pequeño mostró síntomas de la infección de viruela vacuna. Cuarenta y ocho días más tarde, después de que Phipps se hubiera recuperado completamente de tal enfermedad, el doctor Jenner le inyectó al niño infección de viruela humana, pero esta vez no mostró ningún síntoma o signo de enfermedad. Efectivamente se ha comprobado que esta viruela vacuna es una variante leve de la mortífera viruela «humana».¹⁹

En 1881 Louis Pasteur llevó a cabo su audaz y brillante experimento público en comprobación de la efectividad de la vacuna antiantráxica ideada por él, en la granja, hoy histórica, de Pouilly-le-Fort.¹⁹

El 5 de mayo inyectó 24 camellos, 1 chivo y vacas con 58 gotas de su cultivo atenuado de *Bacillus anthracis*. En mayo 17, estos mismos animales fueron inoculados nuevamente con la misma cantidad de un cultivo menos atenuado, o sea más virulento.

En mayo 31 se realizó la prueba suprema, se inyectaron con cultivos muy virulentos a todos los animales ya vacunados y además 24 camellos, 1 chivo y 4 vacas no vacunados, que sirvieron como grupo testigo de la prueba. En junio 2, una selecta y nutrida concurrencia apreció los resultados que fueron los siguientes:

Todos los camellos vacunados estaban sanos. De los no vacunados, 21 habían muerto ya, 2 más murieron durante la exhibición ante la propia concurrencia y el último al caer de la tarde de ese día. De las vacas, las 6 vacunadas se encontraban sanas, mientras que las 4 no vacunadas mostraban todos los síntomas de la enfermedad y una intensa reacción febril.

3.1.2 EVOLUCIÓN

El planteamiento científico de las experiencias de Jenner comenzó a comprenderse un siglo después, cuando Louis Pasteur (1822-1895) descubrió que las enfermedades infecciosas estaban causadas por microorganismos, que al cultivarse en un medio diferente al de su huésped habitual perdían su virulencia, pero no su capacidad para generar respuesta inmunitaria. Pasteur utilizó el virus de la rabia inactivado para experimentar las vacunas, y se convirtió en el primer gran inmunólogo experimental. En honor a Jenner, Pasteur conservó el término vacunación.²⁰

Con el paso del tiempo, la vacunación se ha perfeccionado y se utiliza universalmente para inducir inmunidad frente a una enfermedad infecciosa.

3.1.3 CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la bibliografía existente^{15, 16, 17}, las vacunas se clasifican en dos grandes grupos:

- Vacunas vivas o atenuadas.
- Vacunas muertas o inactivadas.

Existen varios métodos de obtención.^{3, 15, 16, 17.}

- Vacunas avirulentas preparadas a partir de formas no peligrosas del microorganismo patógeno.
- Vacunas purificadas a partir de organismos muertos o inactivos.
- Antígenos purificados.
- Vacunas genéticas.

Las vacunas pueden estar compuestas de bacterias o virus, ya sean vivos o debilitados, que han sido cultivados con tal fin. Las vacunas también pueden contener organismos inactivos o productos purificados provenientes de aquellos primeros.

La bibliografía reporta cuatro tipos tradicionales de vacunas:^{15, 16, 17, 19, 20.}

- Inactivadas
 - Vivas atenuadas
 - Toxoides
 - Subunitarias
-
- **Inactivadas:** microorganismos dañinos que han sido tratados con productos químicos y/o calor y han perdido su riesgo de reproducción en el huésped. Este tipo de vacunas activa el sistema inmune pero es incapaz de reproducirse en el huésped.

La inmunidad generada de esta forma es de menor intensidad y suele durar menos tiempo, por lo que este tipo de vacuna suele requerir más dosis. Dado que la respuesta inmune lograda es menor, se puede utilizar en estas vacunas unas sustancias denominadas adyuvantes. Estas sustancias sirven para aumentar la respuesta inmunitaria del organismo. Estos compuestos deben inyectarse por vía intramuscular profunda ya que pueden producir irritación, inflamación y lesión de tejidos. Ejemplos de este tipo son las vacunas contra la gripe, cólera, peste bubónica y la hepatitis A.^{19, 20.}

- **Vivas atenuadas:** microorganismos que han sido cultivados expresamente bajo condiciones en las cuales pierden sus propiedades nocivas. Suelen provocar una respuesta inmunológica más duradera. Esto se debe a que el microorganismo no se encuentra inactivado y conserva su estructura. Por eso, en muchas ocasiones puede provocar la enfermedad en personas inmunodeprimidas. Por ejemplo las vacunas contra enfermedades como la fiebre amarilla, sarampión o rubeola (también llamada sarampión alemán) y paperas.^{19, 20.}
- **Toxoides:** son componentes tóxicos inactivados procedentes de microorganismos, en casos donde esos componentes son los que de verdad provocan la enfermedad, en lugar del propio microorganismo. Estos componentes se pueden inactivar con formaldehído, por ejemplo. En este grupo se pueden encontrar las vacunas contra el tétanos y la difteria.^{19, 20.}

- **Subunitarias:** introduce un microorganismo atenuado o inactivo, dentro del sistema inmunitario, para crear una respuesta inmunitaria. La vacuna contra la tuberculosis por ejemplo, es la llamada vacuna BCG (Bacilo de Calmette y Guerin, que debe su nombre a sus descubridores) se fabrica con bacilos vivos atenuados y por tanto no es contagiosa de esta enfermedad.^{19, 20.}

Hoy día se están desarrollando y probando nuevos tipos de vacunas:^{3, 19.}

- Conjugadas
- Vector recombinante
- Vacuna de ADN
- **Conjugadas:** ciertas bacterias tienen capas externas de polisacáridos que son mínimamente inmunitarios. Poniendo en contacto estas capas externas con proteínas, el sistema inmunitario puede ser capaz de reconocer el polisacárido como si fuera un antígeno (el huésped) un antígeno puede ser una proteína o un polisacárido). De esa manera se generan anticuerpos contra la bacteria y contra el polisacárido (exopolisacárido, en este caso). Este proceso es usado en la vacuna *Haemophilus influenzae* del tipo B (también conocido como bacilo de Pfeiffer).^{3, 19.}
- **Vector recombinante:** combinando la fisiología (cuerpo) de un microorganismo dado y el ADN (contenido) de otro distinto, la inmunidad puede ser creada contra enfermedades que tengan complicados procesos de infección.

Los esfuerzos para crear vacunas contra las enfermedades infecciosas, así como inmunoterapias para el cáncer, enfermedades autoinmunes y alergias han utilizado una variedad de sistemas de expresión heteróloga, incluyendo vectores virales y bacterianos, así como construcciones recombinantes de ADN y ARN.^{3, 19.}

- **Vacuna de ADN:** vacuna de desarrollo reciente, es creada a partir del ADN de un agente infeccioso. Funciona al insertar ADN de bacterias o virus dentro de células humanas o animales. Algunas células del sistema inmunitario reconocen la proteína surgida del ADN extraño y atacan tanto a la propia proteína como a las células afectadas. Dado que estas células viven largo tiempo, si el agente patógeno (el que crea la infección) que normalmente produce esas proteínas es encontrado tras un periodo largo, serán atacadas instantáneamente por el sistema inmunitario. Una ventaja de las vacunas ADN es que son muy fáciles de producir y almacenar. Aunque en 2006 este tipo de vacuna era aún experimental, presenta resultados esperanzadores. Sin embargo no se sabe con seguridad si ese ADN puede integrarse en algún cromosoma de las células y producir mutaciones.^{3, 19.}

Es importante aclarar que, mientras la mayoría de las vacunas son creadas usando componentes inactivados o atenuados de microorganismos, las vacunas sintéticas están compuestas en parte o completamente de péptidos, carbohidratos o antígenos.^{3, 19.}

3.2 IMPACTO SOCIAL DE LAS VACUNAS

La vacunación ha constituido uno de los logros más importantes en la historia de la salud pública y ha contribuido a la disminución de la morbilidad y mortalidad. A diferencia de los medicamentos, las vacunas se aplican generalmente a personas sanas para que continúen sanas, por tanto no deben ocasionar los mismos daños que lo que podría producir la misma enfermedad.²⁴, de hecho se dice que son el mayor avance en salud pública de toda la historia.²⁵.

Es necesario que la población y la familia conozcan los beneficios y posibles riesgos que pudieran presentarse en el acto de la vacunación, lo que proporcionaría mayor conocimiento sobre la importancia de las vacunas. Es tarea del responsable de las campañas de vacunación enfatizar en este problema para garantizar mayor confiabilidad del programa de vacunación y seguridad en la población vacunada; debe, además, estar preparado para atender cualquier preocupación que surja en su área de salud o evento adverso que se produzca.²⁴.

Además, las vacunas son una actividad colectiva en el sentido en que inmunizar a una persona mediante una vacuna puede implicar proteger a todo un grupo contra la enfermedad, evitando su transmisión. Altas tasas de vacunación en cualquier población benefician a la sociedad en su conjunto ya que las posibilidades de contagio de la infección se reducen.²⁵.

3.3 IMPACTO ECONÓMICO DE LAS VACUNAS

El impacto sobre la economía, es uno de los mayores retos de las vacunas. Muchas de las enfermedades que más demandan una vacuna (incluyendo el VIH, la malaria o la tuberculosis) están presentes especialmente en países pobres. A pesar de que algunas empresas farmacéuticas y compañías de biotecnología han incentivado el desarrollo de vacunas para estas enfermedades limitadamente²⁵ (dado que las expectativas de ingresos son bajas) el número de vacunas realmente administradas ha aumentado en las últimas décadas, especialmente aquellas suministradas a los niños en los primeros años de vida. Esto quizás se deba más a medidas gubernamentales que a incentivos económicos. La mayoría del desarrollo de vacunas hasta la fecha se ha debido a impulsos de gobiernos, la Organización Mundial de la Salud, agencias internacionales y universidades.²⁴

Muchos investigadores y políticos han hecho llamados para unir y motivar dicha industria, usando mecanismos de presión como los precios, impuestos o compromisos empresariales que puedan asegurar la retribución a las empresas que exitosamente consigan una vacuna contra el VIH (causante del sida).²⁴

4. PROCESO DE FABRICACIÓN DE VACUNAS⁽²⁾

En el caso de la investigación de vacunas, el objetivo usualmente es el de desarrollar un producto de interés con alto nivel de pureza, utilizando métodos sencillos de reproducir.

En el caso de la fabricación de vacunas a nivel industrial para uso humano, se basan esencialmente en las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), bajo el control de la autoridades regulatorias, demostrando la calidad, seguridad y los requisitos necesarios para conseguir el registro de las mismas de acuerdo al país en donde se comercialice o fabrique.

Generalmente los métodos utilizados en la fabricación de vacunas son distintos de los utilizados en los laboratorios de investigación, debido a las necesidades de escalamiento, operación y requerimientos regulatorios.

De manera general podemos dividir este proceso en los siguientes puntos, de acuerdo a lo indicado en el ASTM E 2500:

- Ingeniería.
- Infraestructura.
- Materiales.
- Equipos.

- **Ingeniería**

Diseño de todas las especificaciones de los equipos, materiales, materias primas, instalaciones y servicios necesarios para la producción de las vacunas de acuerdo a las condiciones del proceso y los requerimientos regulatorios.⁵

- **Infraestructura**

Contar con las instalaciones mínimas necesarias para poder asegurar que la producción de la vacuna se realice con el nivel de seguridad biológica y en cumplimiento con los estándares de calidad regulatorios. Además de asegurarse que las instalaciones se encuentren calificadas para asegurar su comportamiento consistente en la fabricación de las vacunas.⁵

- **Materiales**

Todos los materiales utilizados en la fabricación de productos biofarmacéuticos, deben ser adquiridos a partir de proveedores aprobados por el cliente, además de ser probada su calidad y asegurarse de que se cuentan con los certificados que aseguren dicha calidad.

Dentro de los materiales es importante resaltar la selección del antígeno que se pretende usar y después el organismo que lo va a producir en las condiciones óptimas de rendimiento y pureza que posteriormente facilitarán su purificación.⁵

- **Equipos**

Los equipos utilizados en la fabricación de las vacunas deben contar con las características mínimas necesarias para poder procesar las vacunas, para demostrar que los materiales que están en contacto con este producto y los de limpieza no tienen interacciones que alteren la calidad y pureza del granel final. Estas características deberán ser documentadas a través de la calificación de los mismos.⁵

4.1 OPERACIONES CLAVE EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN DE UNA VACUNA

A continuación se describen las operaciones clave que componen el proceso de fabricación de una vacuna:¹

- Crecimiento celular.
- Separación celular.
- Concentración celular.
- Purificación celular.
- Inactivación celular.
- Obtención del granel final.

Crecimiento celular

Se refiere al huésped (vector de crecimiento) en donde la bacteria que producirá la vacuna debe ser inoculada y que fomentará su desarrollo bacteriano en las condiciones óptimas determinadas.¹

Separación celular

Proceso por el cual se separa el sustrato de interés (células) del medio de crecimiento (moléculas grandes) que se considera contaminante, esta separación puede realizarse mediante diferentes métodos, como los son filtración simple, centrifugación o cualquier otro método que garantice la integridad del sustrato de interés.¹

Concentración celular

Fase en la cual se concentra el cultivo celular obtenido en la fase anterior, utilizando un medio que brinde estabilidad al sustrato tal como un buffer. ¹

Purificación celular

Se realiza mediante un proceso más específico de separación seleccionado, basándose esencialmente en el peso molecular del sustrato de interés utilizando soluciones para crear gradientes de concentración, trabajando bajo condiciones de temperatura controlada y utilizando una filtración tangencial.¹

Inactivación celular

Como las vacunas mantienen actividad biológica, puede ser causa de efectos adversos en los pacientes, por esto es necesaria su inactivación. Existen diferentes métodos de inactivación celular, dependiendo del tipo de vacuna que se esté fabricando, el más comúnmente utilizado es el tratamiento con formaldehído. Esta inactivación debe ser comprobada por medio de pruebas de laboratorio validadas.¹

Este trabajo se enfoca en el área de inactivación celular y las condiciones que la misma debe cumplir (áreas, materiales, productos) disminuyendo el riesgo de que las condiciones del proceso se vean afectadas por factores externos.¹

Obtención del granel final

Típicamente se obtiene por medio de una filtración final esterilizante, con el objetivo de asegurar la eliminación de toda carga microbiana para así obtener un granel final que será estable y podrá ser conservado bajo refrigeración hasta su uso posterior en la formulación de la vacuna que se quiera producir.¹

En la figura 1 se muestra el diagrama general de fabricación de una vacuna.

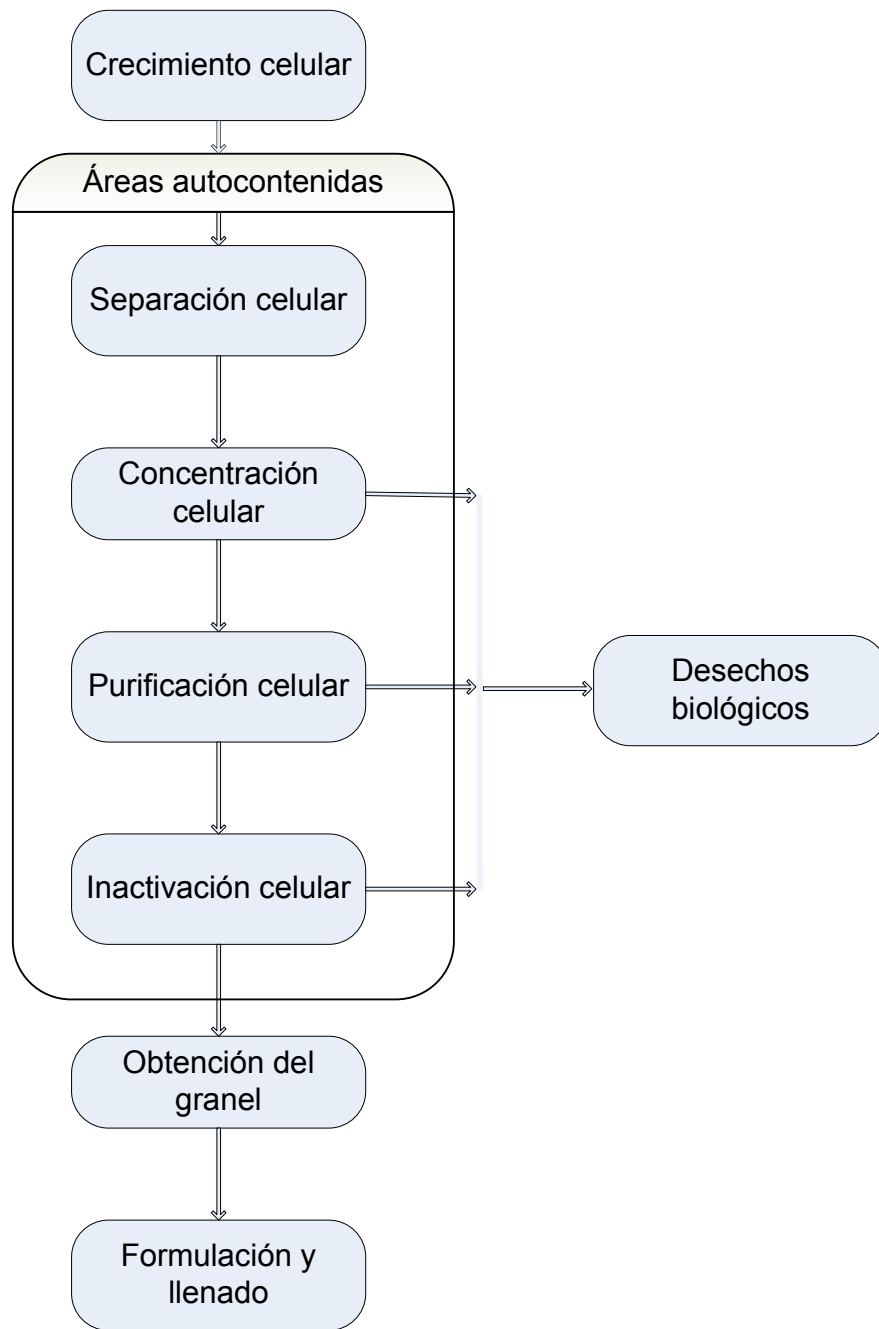


Figura 1. Esquema del proceso de fabricación de una vacuna.¹

5.0 INSTALACIONES

De acuerdo a las guías de la OMS^{13, 14}, FDA^{11, 22} y Comisión Europea¹⁰, las instalaciones con las que debe contar el área en donde se fabrica el granel de una vacuna, específicamente del área donde se realiza el proceso de inactivación del producto debe cumplir con las siguientes características de diseño:

- **Muros y pisos**

- Superficies con acabado sanitarios (resistentes a los componentes utilizados para inactivar el producto, que no reaccione al contacto con estos).
- Curvas con acabado sanitario (uniones muro-muro, muro-techo y muro-piso).
- Lámparas con acabado sanitario (no expuestas al producto).
- Puertas lavables y que no reaccionen con los agentes de limpieza.
- Piso con acabado sanitario, lavable y que no reaccione con los agentes de limpieza.

- **Sistema de filtración de aire (sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado)**

- Inyección de aire controlado (control de presión diferencial, temperatura y humedad relativa).

- Sistema de extracción de aire (con sistema de filtración que asegure la expulsión de aire no contaminado).
 - Sistema de filtración de aire que cumpla con los criterios de clase C (NOM-059-SSA1-2013).
 - Sistema de monitoreo de presión diferencial, temperatura y humedad relativa.
 - El sistema de inyección y extracción de aire deben ser independientes para asegurar que el aire dentro del área es fresco, es decir no existe una recirculación del mismo aire cada vez, con esto se busca mantener las condiciones ambientales del área y la autocontención de la misma.
-
- **Mantener condiciones de contención para un área con riesgo biológico o nivel de bioseguridad (BSL)**

6.0 ESTRATEGIA DE CALIFICACIÓN DE UN ÁREA EMPLEADA PARA LA FABRICACIÓN DE VACUNAS

6.1 Etapas de la calificación del área

La calificación no debe ejecutarse hasta contar con un protocolo aprobado. El contenido específico de un protocolo deberá estar enfocado a las áreas y/o instalaciones a ser calificados.²¹.

De acuerdo al anexo 15 Calificación y Validación¹⁰ de la comisión europea, la calificación incluye las siguientes etapas (dichas etapas se encuentran definidas de acuerdo a la NOM-059-SSA1-2013):

- Calificación: A la evaluación de las características de los elementos del proceso.²¹.
- Calificación de Diseño (CD): A la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.²¹.
- Calificación de Instalación (CI): A la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.²¹.
- Calificación de Operación (CO): A la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.²¹.

- Calificación de Desempeño (CE): A la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.^{21.}

En la figura 2 se muestran las etapas de la calificación, así como el soporte para el diseño de la misma.

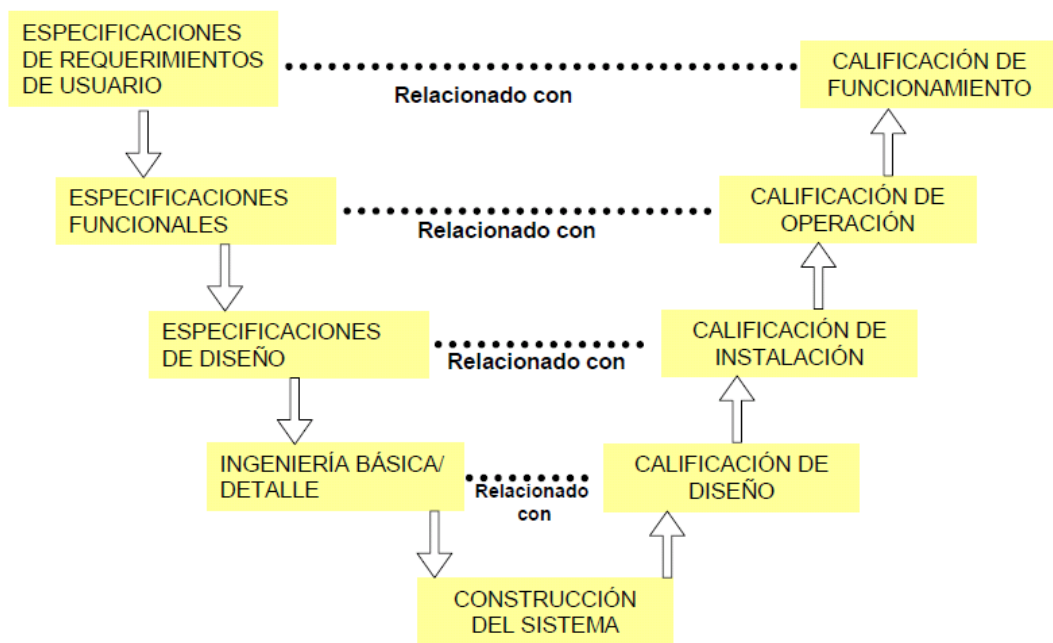


Figura 2. Etapas de la Calificación ^{4 5}.

6.2 Proceso de Calificación

La calificación de un área destinada para la fabricación de vacunas debe cumplir con lo indicado en los requerimientos de usuario (URS), además debe estar basada en un análisis de riesgo.

Como estrategia de calificación se pueden ejecutar en un solo protocolo las pruebas para las áreas, así como para el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado, ya que esto permitirá una evaluación completa de todos los componentes que impactan la fase de inactivación celular, tal como se considera en los protocolos propuestos en el punto 7 de esta tesis.

Antes de comenzar cualquier fase de la calificación CD, CI, CO, CE, no debe haber actividades pendientes provenientes de etapas anteriores, para evitar que ésta se vea afectada por las mismas.

Al término de cada etapa de la calificación (CD, CI, CO y CE), el responsable de la ejecución de cada fase (ver sección de responsabilidades en los protocolos ejemplo) debe elaborar un reporte que resuma los resultados de las pruebas realizadas y el estatus de las no conformidades encontradas (estas deben estar en estatus de cerradas al cierre del reporte), así como las conclusiones.

La calificación se considera completa hasta tener el reporte aprobado.

La estrategia general de la calificación puede estar descrita en un plan de calificación en el cual se enuncien las actividades a realizar en cada una de las etapas de la calificación a ejecutar.

Al término de las etapas de la calificación debe generarse un reporte del plan de calificación, en el cual se engloben todos los resultados de las diferentes etapas de la calificación, así como la conclusión final del mismo.

6.3 Manejo de no conformidades

El manejo de las no conformidades se realizará de acuerdo a los procedimientos aplicables en el sitio de producción, siguiendo lo indicado en las regulaciones vigentes, por ejemplo NOM-059-SSA1-2013.

6.4 Control de Cambios

Debe existir en el sitio de producción un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la fabricación y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

Debe integrarse un Comité Técnico con representantes de las áreas involucradas de cada cambio que se evalúe y apruebe.

Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.²¹.

Los cambios deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad, asegurando su seguimiento y cierre.

6.5 Mantenimiento del Estado Calificado

Debe ser revisado periódicamente el estado validado y podrá fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.²¹.

7. EJEMPLOS DE PROTOCOLOS

Los ejemplos que a continuación se presentan consideran los requerimientos regulatorios y los riesgos inherentes al proceso de inactivación celular.

Estos ejemplos están basados en lo descrito en el punto 11 de la guía de la OMS sobre los requisitos de las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), segunda parte: Validación.¹⁴

7.1 PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE DISEÑO

CARÁTULA

Código del documento	Calificación de Diseño del Sistema de Calefacción, Ventilación, Aire Acondicionado y Áreas	Logo empresa

Departamento que emite el documento	
-------------------------------------	--

Aprobaciones				
	Nombre	Departamento	Firma	Fecha
Elaborador				
Revisor 1				
Revisor 2				
Revisor 3				
Aprobador final				

Histórico de revisiones		
Versión	Fecha	Cambio

ÍNDICE

I. OBJETIVO	
II. ALCANCE	
III. RESPONSABILIDADES	
IV. SISTEMA/EQUIPOS	
V. BIBLIOGRAFÍA	
VI. PROCEDIMIENTO DE EJECUCIÓN	
Buenas Prácticas de Documentación	
Manejo de Desviaciones	
Llenado del Protocolo	
VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO	
Verificación inicial.....	
Documentación de diseño.....	
VIII.	
DESVIACIONES	
IX. INFORME FINAL	

I. OBJETIVO

Demostrar que el Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado diseñado para el área de inactivación biológica, construido por el proveedor, cumple con la ingeniería básica y de detalle.

II. ALCANCE

Este protocolo es aplicable a las instalaciones y sistema de aire filtrado del area destinada para la inactivación biológica de una vacuna.

III. RESPONSABILIDADES

A continuación se muestran las responsabilidades de las personas involucradas en las actividades de calificación de diseño.

Redacción del protocolo y reporte

El ingeniero de la empresa se encargará de la redacción del protocolo y reporte, así como de la supervisión y realización de las pruebas requeridas.

Departamento de Calidad

El responsable del Departamento de Calidad deberá revisar y aprobar el protocolo, así como los datos resultantes de las pruebas.

IV. SISTEMA / EQUIPOS

El área destinada para la inactivación biológica de una vacuna cuenta con los siguientes equipos y componentes:

Equipos

Código	Equipo	Función
UMA-01	Unidad manejadora de aire	Inyección de aire filtrado
UEA-01	Unidad de extracción de aire	Extracción de aire a la atmósfera
HEPA-I01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para inyección de aire
HEPA-E01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para extracción de aire

Instalaciones

No. de cuarto	Descripción	Presión diferencial (Δ Pa)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Humedad relativa (%)	Clase
0001	Esclusa de personal	15	18 a 25	30 a 65	D
0002	Esclusa de materiales	15	18 a 25	30 a 65	D
0003	Cuarto de inactivación biológica	15	18 a 25	30 a 65	C

Servicios

Servicio	Descripción	Requerimiento
Electricidad	Energía eléctrica para los motores de los ventiladores	220 voltios
	Energía eléctrica para el serpentín de calentamiento	110 voltios
Aire	Toma de aire para inyección de aire	De acuerdo al diseño de la UMA

V. BIBLIOGRAFÍA

A continuación se muestran los documentos de referencia para la calificación de instalación:

- ISO 14644-1 Clean rooms and associated controlled environments: Classification of air cleanliness.
- ISO 14644-2 Clean rooms and associated controlled environments: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
- ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
- Ingeniería básica y de detalle (documentación utilizada para la construcción e instalación del sistema).

VI. PROCEDIMIENTO

Buenas Prácticas de Documentación

El ejecutor debe evidenciar cualquier prueba ejecutada, de acuerdo a las buenas prácticas de documentación tal como se indica en los procedimientos internos y regulaciones vigentes.

Manejo de las Desviaciones

Para el manejo de las desviaciones debe referirse al procedimiento de manejo de desviaciones correspondiente.

Llenado del Protocolo

De manera general el protocolo cuenta con formularios de registro en los cuales se describe lo siguiente:

- Objetivo de la prueba: Describir lo que se busca evidenciar.
- Metodología de la prueba: Describir si se requiere equipo específico o material adicional.
- Criterios de aceptación: Describe los resultados esperados.
- Formulario de registro: De manera general contiene:
 - Las pruebas a ejecutar.
 - Criterios a cumplir.
 - Cumplimiento de los mismos.
 - Observaciones: Comentarios adicionales, así como documentación soporte.
 - Firma y fecha de quien ejecutó las pruebas.
 - Firma y fecha de quien verificó el cumplimiento de la ejecución.

VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DISEÑO

A continuación se enlistan las pruebas a ejecutarse en este protocolo:

- A Verificación inicial.**
- B Documentación de diseño.**

A Verificación inicial

Objetivo:

Verificar que antes de iniciar la ejecución de las pruebas, se cuenta con todos los requerimientos necesarios para realizarla.

Metodología:

- Verificar los documentos y requerimientos necesarios para dar inicio a las actividades de calificación de diseño.
- Toda la documentación soporte de proveedores, debe estar disponible.

Criterios de aceptación:

Los criterios de aceptación están descritos en el Formulario de registro.

Formulario de registro VII-A

VERIFICACIÓN INICIAL

Requerimientos	Criterio de aceptación	Cumplimiento (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma / Fecha
URS	Aprobado y disponible	SÍ [] NO [] NA []		
Protocolo de calificación de diseño	Aprobado e impreso	SÍ [] NO [] NA []		
Planos de sistema de aire filtrado	Aprobado y disponible	SÍ [] NO [] NA []		
Planos de las áreas	Aprobados y disponibles	SÍ [] NO [] NA []		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

B Documentación de diseño

Objetivo:

Verificar que la documentación utilizada para el diseño de un área destinada para la inactivación biológica de una vacuna, se encuentre disponible y en su versión vigente.

Metodología:

Verificar que todos los documentos correspondientes al sistema de manejo de aire filtrado, cuartos, control, instrumentos y especificaciones, se encuentren disponibles y en su versión vigente.

Criterios de aceptación:

Toda la documentación debe estar disponible y en cumplimiento con lo instalado en las áreas y sistemas, así como en sus componentes, mediante una inspección visual, ver Formulario de registro.

Formulario de registro VII-B

DOCUMENTACIÓN DE DISEÑO

Título	Disponible vigente SÍ/NO	Observaciones	Firma Fecha
URS			
Especificación de diseño del control			
Memoria de cálculo del sistema de aire filtrado			
Especificación de diseño de la instrumentación del control			
Especificación de diseño de los materiales de construcción de muros, pisos, plafones, puertas, ventanas, pinturas y todo aquello que esté en contacto con el producto de limpieza			
Planos arquitectónicos, de zonificación (clasificación, presiones, flujos de material, flujos de personal, flujos de desecho, ubicación de equipos, etc.)			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

VIII DESVIACIONES

Para el reporte y seguimiento de las desviaciones, seguir el procedimiento correspondiente.

IX INFORME FINAL

Para el informe final, debe verificarse que la información esté completa, para certificar la calificación de diseño, la cual debe ser presentada y aprobada por la autoridad de Calidad.

7.2 PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

CARÁTULA

Código del documento	Calificación de Instalación del Sistema de Calefacción, Ventilación, Aire Acondicionado y Áreas	Logo empresa

Departamento que emite el documento	
-------------------------------------	--

Aprobaciones				
	Nombre	Departamento	Firma	Fecha
Elaborador				
Revisor 1				
Revisor 2				
Revisor 3				
Aprobador final				

Histórico de revisiones		
Versión	Fecha	Cambio

ÍNDICE

I. OBJETIVO
II. ALCANCE
III. RESPONSABILIDADES
IV. SISTEMA/EQUIPOS
V. BIBLIOGRAFÍA
VI. PROCEDIMIENTO DE EJECUCIÓN
Buenas Prácticas de Documentación
Manejo de Desviaciones
Llenado del Protocolo
VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
A Documentos
B Verificación de la instalación de la Unidad Manejadora de Aire
C Verificación de la ductería y filtros
D Verificación del cuarto y sus componentes
E Verificación de los servicios
VIII. DESVIACIONES
IX. INFORME FINAL

I. OBJETIVO

Demostrar que el Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado instalado en el área de inactivación biológica, cumple con las especificaciones de diseño, mediante evidencia documentada.

II. ALCANCE

Este protocolo es aplicable a las instalaciones y sistema de aire filtrado del area destinada para la inactivación biológica de una vacuna.

III. RESPONSABILIDADES

A continuación se muestran las responsabilidades de las personas involucradas en las actividades de calificación de Instalación.

Redacción del protocolo y reporte

El ingeniero de la empresa se encargará de la redacción del protocolo y reporte, así como de la supervisión y realización de las pruebas requeridas.

Departamento de Calidad

El responsable del Departamento de Calidad deberá revisar y aprobar el protocolo, así como los datos resultantes de las pruebas.

IV. SISTEMA / EQUIPOS

El área destinada para la inactivación biológica de una vacuna cuenta con los siguientes equipos y componentes:

Equipos

Código	Equipo	Función
UMA-01	Unidad manejadora de aire	Inyección de aire filtrado
UEA-01	Unidad de extracción de aire	Extracción de aire a la atmósfera
HEPA-I01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para inyección de aire
HEPA-E01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para extracción de aire

Instalaciones

No. de cuarto	Descripción	Presión diferencial (Δ Pa)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Humedad relativa (%)	Clase
0001	Esclusa de personal	15	18 a 25	30 a 65	D
0002	Esclusa de materiales	15	18 a 25	30 a 65	D
0003	Cuarto de inactivación biológica	15	18 a 25	30 a 65	C

Servicios

Servicio	Descripción	Requerimiento
Electricidad	Energía eléctrica para los motores de los ventiladores	220 voltios
	Energía eléctrica para el serpentín de calentamiento	110 voltios
Aire	Toma de aire para inyección de aire	De acuerdo al diseño de la UMA

V. BIBLIOGRAFÍA

A continuación se muestran los documentos de referencia para la calificación de instalación:

- ISO 14644-1 Clean rooms and associated controlled environments: Classification of air cleanliness.
- ISO 14644-2 Clean rooms and associated controlled environments: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
- ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para medicamentos.
- Especificación de diseño (documentación utilizada para la construcción de las instalaciones).

VI. PROCEDIMIENTO

Buenas Prácticas de Documentación

Debe evidenciar cualquier prueba ejecutada, de acuerdo a las buenas prácticas de documentación tal como se indica en los procedimientos internos y regulaciones vigentes.

Manejo de las Desviaciones

Para el manejo de las desviaciones debe referirse al procedimiento de manejo de desviaciones correspondiente.

Llenado del Protocolo

De manera general el protocolo cuenta con formularios de registro en los cuales se describe lo siguiente:

- Objetivo de la prueba: Describir lo que se busca evidenciar.
- Metodología de la prueba: Describir si se requiere equipo específico o material adicional.

- Criterios de aceptación: Describe los resultados esperados.
- Formulario de registro: De manera general contiene:
 - Las pruebas a ejecutar.
 - Criterios a cumplir.
 - Cumplimiento de los mismos.
 - Observaciones: Comentarios adicionales, así como documentación soporte.
 - Firma y fecha de quien ejecutó las pruebas.
 - Firma y fecha de quien verificó el cumplimiento de la ejecución.

VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

A continuación se enlistan las pruebas a ejecutarse en este protocolo:

- A Documentos.
- B Verificación de la instalación de la Unidad Manejadora de Aire.
- C Verificación de la ductería y filtros.
- D Verificación del cuarto.
- E Verificación de los servicios.

A Documentación

Objetivo:

Verificar que la documentación requerida para la calificación de la instalación esté disponible y en su versión vigente.

Metodología:

Verificar que todos los documentos correspondientes al sistema de manejo de aire filtrado, cuartos, instrumentos y especificaciones, se encuentren disponibles y en su versión vigente.

Criterios de aceptación:

Toda la documentación debe estar disponible y en cumplimiento con lo instalado en las áreas y sistemas, así como en sus componentes, mediante una inspección visual, ver Formulario de registro.

Formulario de registro VII-A

DOCUMENTACIÓN SOPORTE

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Calificación de diseño	Reporte aprobado y sin desviaciones pendientes	SÍ[] NO[] NA[]		
Protocolo de calificación de instalación	Aprobado e impreso	SÍ[] NO[] NA[]		
Planos de sistema de aire filtrado	En versión “como construído” y disponibles	SÍ[] NO[] NA[]		
Planos de las áreas	En versión “como construído” y disponibles	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

B Verificación de instalación de la unidad manejadora de aire

Objetivo:

Verificar que los componentes de la unidad manejadora de aire y la unidad de extracción de aire, cuenten con lo indicado en los dibujos correspondientes.

Metodología:

- Mediante inspección visual verificar que la unidad manejadora de aire, cuenta con lo indicado en los dibujos correspondientes.
- Mediante inspección visual verificar que la unidad de extracción de aire, cuenta con lo indicado en los dibujos correspondientes.

Criterios de aceptación.

La verificación debe mostrar evidencia del cumplimiento de lo instalado con lo descrito en los dibujos, de acuerdo a lo indicado en el formato de prueba.

Formulario de registro VII-B

Verificación de la instalación de la unidad manejadora de aire

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Serpentines de calentamiento y enfriamiento	Instalado de acuerdo al plano correspondiente	SÍ[] NO[] NA[]			
Fases de filtración		SÍ[] NO[] NA[]			
Compuerta de inyección de aire		SÍ[] NO[] NA[]			
Compuerta de retorno de aire		SÍ[] NO[] NA[]			
Instrumentos de indicación de saturación de filtros		SÍ[] NO[] NA[]			
Ventilador de inyección y extracción		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

C Verificación de la ductería y filtros

Objetivo:

Verificar que la ruta de la ductería y la ubicación de los filtros terminales estén instalados de acuerdo a lo indicado en los planos correspondientes.

Metodología:

- Verificar mediante inspección visual que la ruta de la ductería de la inyección de aire y la extracción de aire, esté instalada de acuerdo a lo indicado en el plano correspondiente.
- La limpieza y la integridad de la ductería debe estar documentada.
- Verificar que la ubicación de los filtros terminales, estén instalados y correspondan con la eficiencia indicada en los planos y especificaciones correspondientes.

Criterios de aceptación.

La ductería debe estar instalada de acuerdo a lo indicado en los planos correspondientes..

Formulario de registro VII-C

Verificación de la ductería y filtros

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Ruta de ductos de inyección	Instalado de acuerdo al plano correspondiente	SÍ[] NO[] NA[]			
Ruta de ductos de extracción		SÍ[] NO[] NA[]			
Ubicación de la rejillas de extracción		SÍ[] NO[] NA[]			
Ubicación de los filtros terminales		SÍ[] NO[] NA[]			
Eficiencia de los filtros terminales	De acuerdo a lo indicado en las especificaciones	SÍ[] NO[] NA[]			
Limpieza e integridad de ductería		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

D Verificación del cuarto y sus componentes

Objetivo:

Verificar mediante inspección visual que los acabados con los que cuenta el cuarto de inactivación biológica, cumplen con los requerimientos del proceso, así como los componentes del mismo (ventanas, puerta, contactos, apagadores y lámparas).

Metodología:

- Verificar que el cuarto cuente con curvas sanitarias muro-muro, techo-muro, muro-piso. muro-ventana y muro-puerta.
- Verificar que los contactos y apagadores del cuarto correspondan con lo indicado en las especificaciones.

Criterio de aceptación:

Las instalaciones deben corresponder a lo indicado en las especificaciones del cuarto.

Formulario de registro VII-D

Verificación del cuarto y sus componentes

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Especificaciones de muros, techo, piso, ventanas, puertas contacto y apagadores	Cumplen con el concepto de acabado sanitario	SÍ[] NO[] NA[]		
Ubicación de puertas, ventanas, contactos y apagadores	En planos arquitectónicos	SÍ[] NO[] NA[]		
Especificaciones de ventanas, contactos, puertas y apagadores	Cumple con las especificaciones	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

E Verificación de los servicios

Objetivo:

Verificar que los servicios de suministro al sistema de inyección de aire y áreas de inactivación biológica, se encuentren instalados de manera correcta antes de la puesta en marcha de los equipos.

Metodología:

- Mediante inspección visual verificar que los servicios de soporte a las unidades de manejo de aire (inyección y extracción) se encuentren correctamente instalados.
- Verificar que los servicios inherentes al cuarto de inactivación biológica se encuentren correctamente instalados (eléctrico, drenaje, etc.)

Criterios de aceptación:

Todos los servicios inherentes a los sistemas y cuartos del área deben estar previamente verificados y probados antes de la puesta en marcha, así como la documentación correspondiente que muestre evidencia del mismo.

Formulario de registro VII-E

VERIFICACIÓN DE LOS SERVICIOS

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Servicios de calentamiento y enfriamiento de aire	Instalados y con pruebas realizadas	SÍ[] NO[] NA[]			
Servicio eléctrico de equipos	Instalados y con pruebas realizadas	SÍ[] NO[] NA[]			
Servicios adicionales	Instalados y con pruebas realizadas	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

VIII. DESVIACIONES

Para el reporte y seguimiento de las no conformidades seguir los procedimientos correspondientes.

IX. INFORME FINAL

Para el informe final, debe verificarse que la información esté completa, para certificar la calificación de instalación, la cual debe ser presentada y aprobada por la autoridad de Calidad.

7.3 PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

CARÁTULA

Código del documento	Calificación de Operación del Sistema de Calefacción, Ventilación, Aire Acondicionado y Áreas	Logo empresa

Departamento que emite el documento	
-------------------------------------	--

Aprobaciones				
	Nombre	Departamento	Firma	Fecha
Elaborador				
Revisor 1				
Revisor 2				
Revisor 3				
Aprobador final				

Histórico de revisiones		
Versión	Fecha	Cambio

ÍNDICE

I. OBJETIVO
II. ALCANCE
III. RESPONSABILIDADES
VI. SISTEMA/EQUIPOS
V. BIBLIOGRAFÍA
VI. PROCEDIMIENTO DE EJECUCIÓN
Buenas Prácticas de Documentación
Manejo de Desviaciones
Llenado del Protocolo
VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN
A Documentos
B Pruebas de arranque
C Verificación de la instrumentación
D Verificación de las alarmas del sistema
E Verificación del sistema de control
F Pruebas de los parámetros del sistema de aire
G Capacitación
VIII. DESVIACIONES
IX. INFORME FINAL

I. OBJETIVO

Demostrar que el Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado instalado en el área de inactivación biológica, construido por el proveedor, opera de acuerdo con las especificaciones funcionales.

II. ALCANCE

Este protocolo es aplicable a las instalaciones y sistema de aire filtrado del área destinada para la inactivación biológica de una vacuna.

III. RESPONSABILIDADES

A continuación se muestran las responsabilidades de las personas involucradas en las actividades de calificación de Instalación.

Redacción del protocolo

El ingeniero de la empresa se encargará de la redacción del protocolo, así como de la supervisión y realización de las pruebas requeridas.

Departamento de Calidad

El responsable del Departamento de Calidad deberá revisar y aprobar el protocolo, así como los datos resultantes de las pruebas.

IV. SISTEMA / EQUIPOS

El área destinada para la inactivación biológica de una vacuna cuenta con los siguientes equipos y componentes:

Equipos

Código	Equipo	Función
UMA-01	Unidad manejadora de aire	Inyección de aire filtrado
UEA-01	Unidad de extracción de aire	Extracción de aire a la atmósfera
HEPA-I01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para inyección de aire
HEPA-E01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para extracción de aire

Instalaciones

No. de cuarto	Descripción	Presión diferencial (Δ Pa)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Humedad relativa (%)	Clase
0001	Esclusa de personal	15	18 a 25	30 a 65	D
0002	Esclusa de materiales	15	18 a 25	30 a 65	D
0003	Cuarto de inactivación biológica	15	18 a 25	30 a 65	C

Servicios

Servicio	Descripción	Requerimiento
Electricidad	Energía eléctrica para los motores de los ventiladores	220 voltios
	Energía eléctrica para el serpentín de calentamiento	110 voltios
Aire	Toma de aire para inyección de aire	De acuerdo al diseño de la UMA

V. BIBLIOGRAFÍA

A continuación se muestran los documentos de referencia para la calificación de instalación:

- ISO 14644-1 Clean rooms and associated controlled environments: Classification of air cleanliness.
- ISO 14644-2 Clean rooms and associated controlled environments: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
- ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para medicamentos.
- Especificaciones funcionales (documentación utilizada para la operación del sistema).

VI. PROCEDIMIENTO

Buenas Prácticas de Documentación

Debe evidenciar cualquier prueba ejecutada, de acuerdo a las buenas prácticas de documentación tal como se indica en los procedimientos internos y regulaciones vigentes.

Manejo de las Desviaciones

Para el manejo de las desviaciones debe referirse al procedimiento de manejo de desviaciones correspondiente.

Llenado del Protocolo

De manera general el protocolo cuenta con formularios de registro en los cuales se describe lo siguiente:

- Objetivo de la prueba: Describir lo que se busca evidenciar.
- Metodología de la prueba: Describir si se requiere equipo específico o material adicional.

- Criterios de aceptación: Describe los resultados esperados.
- Formulario de registro: De manera general contiene:
 - Las pruebas a ejecutar.
 - Criterios a cumplir.
 - Cumplimiento de los mismos.
 - Observaciones: Comentarios adicionales, así como documentación soporte.
 - Firma y fecha de quien ejecutó las pruebas.
 - Firma y fecha de quien verificación el cumplimiento de la ejecución.

VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE OPERACIÓN

A continuación se enlistan las pruebas a ejecutarse en este protocolo:

- A Documentos.
- B Pruebas de arranque.
- C Verificación de la instrumentación.
- D Verificación de las alarmas del sistema.
- E Verificación del sistema de control.
- F Pruebas de los parámetros del sistema.
- G Capacitación.

A Documentación

Objetivo:

Verificar que antes de iniciar la ejecución de la pruebas, se cuenta con todos lo requerimientos necesarios para realizarlas.

Metodología:

- Verificar los documentos y requerimientos necesarios para dar inicio a las actividades de calificación de operación.
- Toda la documentación soporte de proveedores, debe estar disponible.

Criterios de aceptación:

Los criterios de aceptación están descritos en el formulario de registro.

Formulario de registro VII-A

Documentación

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Calificación de Instalación	Reporte aprobado y sin desviaciones pendientes	SÍ[] NO[] NA[]			
Protocolo de calificación de operación	Aprobado e impreso	SÍ[] NO[] NA[]			
Sistema de aire filtrado	Instalado y disponible para operar	SÍ[] NO[] NA[]			
Áreas	Disponibles para ejecución de pruebas	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

B Pruebas de arranque

Objetivo:

Verificar que los equipos hayan sido sometidos a pruebas de arranque antes de iniciar las actividades de calificación de operación.

Metodología:

Verificar que la documentación muestre evidencia de que las pruebas de arranque fueron realizadas.

Criterios de aceptación:

Las pruebas deben contar con resultados satisfactorios y sin correcciones pendientes.

Formulario de registro VII-B

Pruebas de arranque

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Arranque del equipo	Debe cumplir con la secuencia de arranque	SÍ[] NO[] NA[]			
Operación del equipo por un periodo de al menos 12 horas continuas	Sin fallas registradas durante la operación	SÍ[] NO[] NA[]			
Protocolo de arranque	Aprobado y ejecutado	SÍ[] NO[] NA[]			
Reporte de pruebas de arranque	Aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Ajustes al equipo después de las pruebas de arranque	Hechos y verificados antes de aprobar el reporte	SÍ[] NO[] NA[]			
Prueba de pérdida de energía	Verificar que el equipo esté conectado a energía de respaldo	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

C Verificación de la instrumentación

Objetivo:

Verificar que la instrumentación del sistema de aire y equipos utilizados para realizar pruebas de calificación de operación, se encuentren con certificado de calibración vigente.

Metodología:

- Mediante inspección visual verificar que los instrumentos del sistema cuenten con certificado de calibración vigente.
- Mediante inspección visual verificar que los equipos utilizados para las pruebas de calificación de operación, cuenten con certificado de calibración vigente.

Criterios de aceptación.

Los certificados deben contar con el patrón de referencia contra el cual se realiza la verificación, así como la vigencia de la calibración.

Formulario de registro VII-C

Verificación de la instrumentación

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Instrumentos del sistema de aire y de áreas (emitir un listado)	Disponibilidad de los certificados vigentes	SÍ[] NO[] NA[]			
Equipos para las pruebas (emitir un listado)		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

D Verificación de las alarmas del sistema

Objetivo:

Verificar que las alarmas del sistema de aire, operen de manera correcta de acuerdo a la operatividad del sistema.

Metodología:

- Mediante pruebas simuladas, evaluar la activación y desactivación de las alarmas.

Criterios de aceptación.

Las alarmas deben activarse al alcanzar los valores de configuración de acuerdo a los rangos de operación.

Formulario de registro VII-D

Verificación de las alarmas del sistema

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Alarma alta/baja de temperatura	Debe activarse al salir del rango de 22°C+3°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Alarma alta/baja de humedad	Debe activarse al salir del rango de 30 a 60%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Alarma de flujo de aire en ducto	Debe activarse al salir de especificaciones	SÍ[] NO[] NA[]		
Alarma de falla mecánica del ventilador	Debe activarse al parar el ventilador por falla simulada	SÍ[] NO[] NA[]		
Alarma por detección de humo	Debe activarse al detectar una concentración específica de humo	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

E Verificación del sistema de control

Objetivo:

Verificar que el sistema de control del sistema de filtración de aire opere de acuerdo a las especificaciones.

Metodología:

- Iniciar el sistema de control como se describe en el manual o procedimiento operativo.
- Verificar que la operación del sistema de control no presente fallas durante su arranque y funcionamiento, ya sea en operación manual o automática.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el formato de registro VII E.

Formulario de registro VII-E

Verificación del sistema de control

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Procedimiento de recobro del sistema de control	Debe contarse con un procedimiento de recobro de datos en caso de desastre	SÍ[] NO[] NA[]			
Prueba de falla de energía	El sistema de control debe ser capaz de resguardar los datos en una falla de energía	SÍ[] NO[] NA[]			
Gráficos del sistema de control	Deben corresponder a la especificación funcional	SÍ[] NO[] NA[]			
Acciones del sistema de control		SÍ[] NO[] NA[]			
Accesos del sistema de control y resguardo de datos	Debe existir un procedimiento de control de acceso al sistema de control	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

F Pruebas de los parámetros del sistema de aire

Objetivo:

Verificar que el sistema de filtración de aire se comporte de manera consistente, de acuerdo a las especificaciones.

Metodología:

De acuerdo a lo indicado en la ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.

Criterio de aceptación:

El sistema de aire debe cumplir con los rangos de operación requeridos en el formulario de registro VII F.

Formulario de registro VII-F

Pruebas de los parámetros del sistema de aire

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Integridad de filtros HEPA	Debe cumplir, de acuerdo a la eficiencia del filtro	SÍ[] NO[] NA[]			
Balanceo del sistema de aire y cambios de aire por hora	Debe cumplir con lo indicado en la memoria de cálculo	SÍ[] NO[] NA[]			
Presiones diferenciales entre cuartos	Debe cumplir con lo indicado en el plano de presiones diferenciales	SÍ[] NO[] NA[]			
Conteo de partículas no viables	Debe cumplir con lo indicado en la ISO 16446, de acuerdo a la clase del área	SÍ[] NO[] NA[]			
Prueba de recobro de la clase	Determinar en cuanto tiempo el aire es capaz de recobrar las condiciones de la clasificación	SÍ[] NO[] NA[]			
Niveles de luz y ruido	Debe cumplir con lo indicado en la NOM-011-STPS-2001 y NOM-025-STPS-1999	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

G Capacitación

Objetivo:

Verificar que el personal que opere y mantiene el sistema de aire, se encuentre debidamente capacitado.

Metodología:

Verificar los registros de capacitación.

Criterio de aceptación:

Se debe contar con evidencia de que se realizó capacitación teórica y práctica.

Formulario de registro VII-G

Capacitación

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Personal que opera el sistema de aire	Debe estar capacitado para operar el sistema de aire, debe contar con evidencia del mismos	SÍ[] NO[] NA[]			
Personal que da mantenimiento al sistema de aire	Debe estar capacitado para dar mantenimiento el sistema de aire, debe contar con evidencia del mismos	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

VIII DESVIACIONES

Para el reporte y seguimiento de las no conformidades seguir el procedimiento correspondiente.

IX. INFORME FINAL

Para el informe final, debe verificarse que la información esté completa, para certificar la calificación de operación, la cual debe ser presentada y aprobada por la autoridad de Calidad.

**7.4 PROTOCOLO PARA LA CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO
(CONDICIONES DE REPOSO)**

CARÁTULA

Código del documento	Calificación de Desempeño del Sistema de Calefacción, Ventilación, Aire Acondicionado y Áreas (Condiciones de Reposo)	Logo empresa

Departamento que emite el documento	
-------------------------------------	--

Aprobaciones				
	Nombre	Departamento	Firma	Fecha
Elaborador				
Revisor 1				
Revisor 2				
Revisor 3				
Aprobador final				

Histórico de revisiones		
Versión	Fecha	Cambio

ÍNDICE

I. OBJETIVO	
II. ALCANCE	
III. RESPONSABILIDADES	
IV. SISTEMA/EQUIPOS	
V. BIBLIOGRAFÍA	
VI. PROCEDIMIENTO DE EJECUCIÓN	
Buenas Prácticas de Documentación	
Manejo de Desviaciones	
Llenado del Protocolo	
VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO	
A Documentos	
B Recuento microbiano de superficies por placa de contacto.....	
C Recuento microbiano por placas de asentamiento.....	
D Recuento microbiano por aire.....	
E Recuento de partículas para la calidad del aire	
F Verificación de temperatura y humedad.....	
VIII. DESVIACIONES	
IX. INFORME FINAL	

I. OBJETIVO

Demostrar que el Sistema de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado instalado en el área de inactivación biológica, construido por el proveedor, funciona según los requerimientos de usuario (URS), en condiciones de reposo.

II. ALCANCE

Este protocolo es aplicable a las instalaciones y sistema de aire filtrado del área destinada para la inactivación biológica de una vacuna.

III. RESPONSABILIDADES

A continuación se muestran las responsabilidades de las personas involucradas en las actividades de calificación de desempeño.

Redacción del protocolo y reporte

El ingeniero de la empresa se encargará de la redacción del protocolo y reporte, así como de la supervisión y realización de las pruebas requeridas.

Departamento de Calidad

El responsable del Departamento de Calidad deberá revisar y aprobar el protocolo, así como los datos resultantes de las pruebas.

IV. SISTEMA / EQUIPOS

El área destinada para la inactivación biológica de una vacuna cuenta con los siguientes equipos y componentes:

Equipos

Código	Equipo	Función
UMA-01	Unidad manejadora de aire	Inyección de aire filtrado
UEA-01	Unidad de extracción de aire	Extracción de aire a la atmósfera
HEPA-I01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para inyección de aire
HEPA-E01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para extracción de aire

Instalaciones

No. de cuarto	Descripción	Presión diferencial (Δ Pa)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Humedad relativa (%)	Clase
0001	Esclusa de personal	15	18 a 25	30 a 65	D
0002	Esclusa de materiales	15	18 a 25	30 a 65	D
0003	Cuarto de inactivación biológica	15	18 a 25	30 a 65	C

Servicios

Servicio	Descripción	Requerimiento
Electricidad	Energía eléctrica para los motores de los ventiladores	220 voltios
	Energía eléctrica para el serpentín de calentamiento	110 voltios
Aire	Toma de aire para inyección de aire	De acuerdo al diseño de la UMA

V. BIBLIOGRAFÍA

A continuación se muestran los documentos de referencia para la calificación de instalación:

- ISO 14644-1 Clean rooms and associated controlled environments: Classification of air cleanliness.
- ISO 14644-2 Clean rooms and associated controlled environments: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
- ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para medicamentos.
- Requerimientos de usuario para un área destinada para la inactivación biológica de una vacuna (URS).

VI. PROCEDIMIENTO

Buenas Prácticas de Documentación

Debe evidenciar cualquier prueba ejecutada, de acuerdo a las buenas prácticas de documentación tal como se indica en los procedimientos internos y regulaciones vigentes.

Manejo de las Desviaciones

Para el manejo de las desviaciones debe referirse al procedimiento de manejo de desviaciones correspondiente.

Llenado del Protocolo

De manera general el protocolo cuenta con formularios de registro en los cuales se describe lo siguiente:

- Objetivo de la prueba: Describir lo que se busca evidenciar.
- Metodología de la prueba: Describir si se requiere equipo específico o material adicional.

- Criterios de aceptación: Describe los resultados esperados.
- Formulario de registro: De manera general contiene:
 - Las pruebas a ejecutar.
 - Criterios a cumplir.
 - Cumplimiento de los mismos.
 - Observaciones: Comentarios adicionales, así como documentación soporte.
 - Firma y fecha de quien ejecutó las pruebas.
 - Firma y fecha de quien verificó el cumplimiento de la ejecución.

VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

A continuación se enlistan las pruebas a ejecutarse en este protocolo:

- A Documentos.
- B Recuento microbiano de superficies.
- C Recuento microbiano por placas de asentamiento.
- D Recuento microbiano por aire.
- E Recuento de partículas para la calidad del aire.
- F Verificación de temperatura y humedad.

A Documentos

Objetivo:

Verificar que la documentación requerida para la calificación de desempeño esté disponible y en su versión vigente.

Metodología:

Verificar que todos los documentos correspondientes al sistema de manejo de aire filtrado, cuartos, control, instrumentos y especificaciones, se encuentren disponibles y en su versión vigente.

Criterios de aceptación:

Toda la documentación debe estar disponible y en cumplimiento con lo instalado en las áreas y sistemas, así como en sus componentes, mediante una inspección visual, ver Formulario de registro.

Formulario de registro VII-A

DOCUMENTOS

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Calificación de diseño	Reporte aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Calificación de instalación	Reporte aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Calificación de Operación	Reporte aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Diagramas de puntos de muestreo	Disponibles	SÍ[] NO[] NA[]			
Equipos utilizados para las pruebas de desempeño	Deben contar con calibración y calificación vigente	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

B Recuento microbiano de superficies por placa de contacto

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo de las superficies de las áreas.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de superficies con placas de contacto, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.
- Los formularios de registro pueden imprimirse de acuerdo al número de recuentos a realizar

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-B

Recuento microbiano de superficies

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Localización	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Sup-0001-1	Al centro del cuarto en el piso	≤ 50 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-2	Al centro del cuarto en el techo		SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-3	Muro de fondo		SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-4	Puerta de acceso al cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-5	Puerta salida de cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-B**Recuento microbiano de superficies**

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Sup-0002-1	Al centro del cuarto en el piso	≤ 50 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0002-2	Al centro del cuarto en el techo		SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0002-3	Muro de fondo		SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0002-4	Puerta de acceso al cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0002-5	Puerta salida de cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-B**Recuento microbiano de superficies**

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Sup-0003-1	Al centro del cuarto en el piso	≤ 25 UFC/caja	S[] NO[] NA[]		
Sup-0003-2	Al centro del cuarto en el techo		S[] NO[] NA[]		
Sup-0003-3	Muro de fondo		S[] NO[] NA[]		
Sup-0003-4	Puerta de acceso al cuarto		S[] NO[] NA[]		
Sup-0003-5	Puerta salida de cuarto		S[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

C Recuento microbiano por placas de asentamiento

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo por placas de asentamiento.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo por exposición de placas, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.
- Los formularios de registro pueden imprimirse de acuerdo al número de recuentos a realizar.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-C

Recuento microbiano por placas de asentamiento

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
PAs-0001-1	Junto a la puerta de acceso	≤ 100 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0001-2	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0001-3	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-C

Recuento microbiano por placas de asentamiento

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
PAs-0002-1	Junto a la puerta de acceso	≤ 100 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0002-2	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0002-3	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-C

Recuento microbiano por placas de asentamiento

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
PAs-0003-1	Junto a la puerta de acceso esquina izquierda	≤ 50 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]			
PAs-0003-2	Junto a la puerta de acceso esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]			
PAs-0003-3	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			
PAs-0003-3	Junto a la puerta de salida esquina izquierda		SÍ[] NO[] NA[]			
PAs-0003-3	Junto a la puerta de salida esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

D Recuento microbiano por aire

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo del aire del cuarto.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de aire volumétrico, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-D

Recuento microbiano por aire

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Vol-0001-1	Junto al acceso del cuarto	≤ 200 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0001-2	Junto a la salida del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-D

Recuento microbiano por aire

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Vol-0002-1	Junto a la puerta de acceso	≤ 200 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0002-2	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0002-3	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-D

Recuento microbiano por aire

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Vol-0003-1	Junto a la puerta de acceso esquina izquierda	≤ 100 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-2	Junto a la puerta de acceso esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-3	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-4	Junto a la puerta de salida esquina izquierda		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-5	Junto a la puerta de salida esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

E Recuento de partículas para la Calidad del aire

Objetivo:

Evaluar la eficiencia del sistema de filtración, mediante el monitoreo de partículas no viables.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de partículas no viables tal como está descrito en la ISO-14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado la ISO-14644-2.

Formulario de registro VII-E

Recuento de partículas para la Calidad del aire

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Pnv-0001-1	Junto a la puerta de acceso	$\varnothing \geq 0.5 \mu\text{m} : \leq 3520000$ partículas / m ³ $\varnothing \geq 5 \mu\text{m} : \leq 29000$ partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0001-2	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0001-3	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-E

Recuento de partículas para la Calidad del aire

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Pnv-0002-1	Junto a la puerta de acceso	$\varnothing \geq 0.5 \mu\text{m}$: ≤ 3520000 partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0002-2	Junto a la puerta de salida	$\varnothing \geq 5 \mu\text{m}$: ≤ 29000 partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0002-3	Al centro del cuarto	$\varnothing \geq 5 \mu\text{m}$: ≤ 29000 partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-E

Recuento de partículas para la Calidad del aire

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Pnv-0003-1	Esquina izquierda	$\varnothing \geq 0.5 \mu\text{m} : \leq 352000$ partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0003-2	Esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0003-3	Centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0003-4	Frente a la puerta de entrada	$\varnothing \geq 5 \mu\text{m} : \leq 2900$ partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0003-5	Frente a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

F Verificación de temperatura, humedad y presión

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo de las superficies de las áreas.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de superficies con placas de exposición, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-F

Verificación de temperatura, humedad y presión

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Variable	Valor medido	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Temperatura		18°C a 25°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Humedad		30%HR a 65%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Presión		15Pa	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-F

Verificación de temperatura, humedad y presión

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
------------------------------------	-----------	---------------

Variable	Valor medido	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Temperatura		18°C a 25°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Humedad		30%HR a 65%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Presión		15Pa	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-F

Verificación de temperatura, humedad y presión

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Variable	Valor medido	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Temperatura		18°C a 25°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Humedad		30%HR a 65%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Presión		15Pa	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

VIII. DESVIACIONES

Para el reporte y seguimiento de las no conformidades seguir el procedimiento correspondiente.

IX. INFORME FINAL

Para el informe final, debe verificarse que la información esté completa, para certificar la calificación de desempeño (condiciones de reposo), la cual debe ser presentada y aprobada por la autoridad de Calidad.

7.5 PROTOCOLO DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO (CONDICIONES DINÁMICAS)

CARÁTULA

Código del documento	Calificación de Desempeño del Sistema de Calefacción, Ventilación, Aire Acondicionado y Áreas (Condiciones Dinámicas)	Logo empresa

Departamento que emite el documento	
-------------------------------------	--

Aprobaciones				
	Nombre	Departamento	Firma	Fecha
Elaborador				
Revisor 1				
Revisor 2				
Revisor 3				
Aprobador final				

Histórico de revisiones		
Versión	Fecha	Cambio

ÍNDICE

I. OBJETIVO
II. ALCANCE
III. RESPONSABILIDAD
IV. SISTEMA/EQUIPOS
V. BIBLIOGRAFÍA
VI. PROCEDIMIENTO DE EJECUCIÓN
Buenas Prácticas de Documentación
Manejo de Desviaciones
Llenado del Protocolo
VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO
A Documentos
B Recuento microbiano de superficies por placa de contacto
C Recuento microbiano por placas de asentamiento
D Recuento microbiano por aire
E Recuento de partículas para la calidad del aire
F Verificación de temperatura y humedad
VIII. DESVIACIONES
IX. INFORME FINAL

I. OBJETIVO

Demostrar que el sistema para de Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado instalado en el área de inactivación biológica, construido por el proveedor, funciona según la URS, haciéndolo funcionar en operación (con equipos funcionando y operadores), monitoreando y registrando las variables descritas en los puntos siguientes.

II. ALCANCE

Este protocolo es aplicable a las instalaciones y sistema de aire filtrado del área destinada para la inactivación biológica de una vacuna.

III. RESPONSABILIDAD

A continuación se muestran las responsabilidades de las personas involucradas en las actividades de calificación de Instalación.

Redacción del protocolo y reporte

El ingeniero de la empresa se encargará de la redacción del protocolo y reporte, así como de la supervisión y realización de las pruebas requeridas.

Departamento de Calidad

El responsable del Departamento de Calidad deberá revisar y aprobar el protocolo, así como los datos resultantes de las pruebas.

IV. SISTEMA / EQUIPOS

El área destinada para la inactivación biológica de una vacuna cuenta con los siguientes equipos y componentes:

Equipos

Código	Equipo	Función
UMA-01	Unidad manejadora de aire	Inyección de aire filtrado
UEA-01	Unidad de extracción de aire	Extracción de aire a la atmósfera
HEPA-I01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para inyección de aire
HEPA-E01	Filtro de alta eficiencia	Eficiencia de filtración de 99.99%, para extracción de aire

Instalaciones

No. de cuarto	Descripción	Presión diferencial (Δ Pa)	Temperatura ($^{\circ}$ C)	Humedad relativa (%)	Clase
0001	Esclusa de personal	15	18 a 25	30 a 65	D
0002	Esclusa de materiales	15	18 a 25	30 a 65	D
0003	Cuarto de inactivación biológica	15	18 a 25	30 a 65	C

Servicios

Servicio	Descripción	Requerimiento
Electricidad	Energía eléctrica para los motores de los ventiladores	220 voltios
	Energía eléctrica para el serpentín de calentamiento	110 voltios
Aire	Toma de aire para inyección de aire	De acuerdo al diseño de la UMA

V. BIBLIOGRAFÍA

A continuación se muestran los documentos de referencia para la calificación de instalación:

- ISO 14644-1 Clean rooms and associated controlled environments: Classification of air cleanliness.
- ISO 14644-2 Clean rooms and associated controlled environments: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
- ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para medicamentos.
- Requerimientos de usuario para un área destinada para la inactivación biológica de una vacuna (URS).

VI. PROCEDIMIENTO

Buenas Prácticas de Documentación

Debe evidenciar cualquier prueba ejecutada, de acuerdo a las buenas prácticas de documentación tal como se indica en los procedimientos internos y regulaciones vigentes.

Manejo de las Desviaciones

Para el manejo de las desviaciones debe referirse al procedimiento de manejo de desviaciones correspondiente.

Llenado del Protocolo

De manera general el protocolo cuenta con formularios de registro en los cuales se describe lo siguiente:

- Objetivo de la prueba: Describir lo que se busca evidenciar.
- Metodología de la prueba: Describir si se requiere equipo específico o material adicional.

- Criterios de aceptación: Describe los resultados esperados.
- Formulario de registro: De manera general contiene:
 - Las pruebas a ejecutar.
 - Criterios a cumplir.
 - Cumplimiento de los mismos.
 - Observaciones: Comentarios adicionales, así como documentación soporte.
 - Firma y fecha de quien ejecutó las pruebas.
 - Firma y fecha de quien verificación el cumplimiento de la ejecución.

VII. PRUEBAS DE CALIFICACIÓN DE DESEMPEÑO

A continuación se enlistan las pruebas a ejecutarse en este protocolo:

- A Documentos
- B Recuento microbiano de superficies.
- C Recuento microbiano por placas de asentamiento.
- D Recuento microbiano por aire.
- E Recuento de partículas para la calidad del aire.
- F Verificación de temperatura y humedad.

A Documentos

Objetivo:

Verificar que la documentación requerida para la calificación de desempeño esté disponible y versión vigente.

Metodología:

Verificar que todos los documentos correspondientes al sistema de manejo de aire filtrado, cuartos, control, instrumentos y especificaciones, se encuentren disponibles y en su versión vigente.

Criterios de aceptación:

Toda la documentación debe estar disponible y en cumplimiento con lo instalado en las áreas y sistemas, así como en sus componentes, mediante una inspección visual, ver Formulario de registro.

Formulario de registro VII-A

DOCUMENTOS

Requerimientos	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Calificación de diseño	Reporte aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Calificación de instalación	Reporte aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Calificación de Operación	Reporte aprobado y sin no conformidades abiertas	SÍ[] NO[] NA[]			
Diagramas de puntos de muestreo	Disponibles	SÍ[] NO[] NA[]			
Equipos utilizados para las pruebas de desempeño	Deben contar con calibración y calificación vigente	SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

B Recuento microbiano de superficies por placa de contacto

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo de las superficies de las áreas.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de superficies con placas de contacto, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.
- Los formularios de registro pueden imprimirse de acuerdo al número de recuentos a realizar.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-B

Recuento microbiano de superficies

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Localización	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Sup-0001-1	Al centro del cuarto en el piso	≤ 50 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-2	Al centro del cuarto en el techo		SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-3	Muro de fondo		SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-4	Puerta de acceso al cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
Sup-0001-5	Puerta salida de cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-B

Recuento microbiano de superficies

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Sup-0002-1	Al centro en el piso	≤ 50 UFC/caja	S[] NO[] NA[]		
Sup-0002-2	Al centro en el techo		S[] NO[] NA[]		
Sup-0002-3	Muro de fondo		S[] NO[] NA[]		
Sup-0002-4	Puerta de acceso al cuarto		S[] NO[] NA[]		
Sup-0002-5	Puerta salida de cuarto		S[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-B

Recuento microbiano de superficies

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Sup-0003-1	Al centro en el piso	≤ 25 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0003-2	Al centro en el techo		SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0003-3	Muro de fondo		SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0003-4	Puerta de acceso al cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			
Sup-0003-5	Puerta salida de cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

C Recuento microbiano por placas de asentamiento

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo por placas de asentamiento.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo por exposición de placas, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.
- Los formularios de registro pueden imprimirse de acuerdo al número de recuentos a realizar.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-C

Recuento microbiano por placas de asentamiento

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
PAs-0001-1	Junto a la puerta de acceso	≤ 100 UFC/caja	S[] NO[] NA[]		
PAs-0001-2	Al centro del cuarto		S[] NO[] NA[]		
PAs-0001-3	Junto a la puerta de salida		S[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-C

Recuento microbiano por placas de asentamiento

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
PAAs-0002-1	Junto a la puerta de acceso	≤ 100 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
PAAs-0002-2	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
PAAs-0002-3	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-C

Recuento microbiano por placas de asentamiento

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
PAs-0003-1	Junto a la puerta de acceso esquina izquierda	≤ 50 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0003-2	Junto a la puerta de acceso esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0003-3	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0003-4	Junto a la puerta de salida esquina izquierda		SÍ[] NO[] NA[]		
PAs-0003-5	Junto a la puerta de salida esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

D Recuento microbiano por aire

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo del aire del cuarto.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de aire volumétrico, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-D

Recuento microbiano por aire

Cuarto: Exclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Vol-0001-1	Junto al acceso del cuarto	≤ 200 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0001-2	Junto a la salida del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-D

Recuento microbiano por aire

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Vol-0002-1	Junto a la puerta de acceso	≤ 200 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0002-2	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0002-3	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-D

Recuento microbiano por aire

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Vol-0003-1	Junto a la puerta de acceso esquina izquierda	≤ 100 UFC/caja	SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-2	Junto a la puerta de acceso esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-4	Junto a la puerta de salida esquina izquierda		SÍ[] NO[] NA[]		
Vol-0003-5	Junto a la puerta de salida esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

E Recuento de partículas para la calidad del aire

Objetivo:

Evaluar la eficiencia del sistema de filtración, mediante el monitoreo de partículas no viables.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de partículas no viables tal como está descrito en la ISO-14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado la ISO-14644-2.

Formulario de registro VII-E

Recuento de partículas para la calidad del aire

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Pnv-0001-1	Junto a la puerta de acceso	$\varnothing \geq 0.5 \mu\text{m} : \leq 3520000$ partículas / m ³ $\varnothing \geq 5 \mu\text{m} : \leq 29000$ partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0001-2	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]		
Pnv-0001-3	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-E**Recuento de partículas para la calidad del aire**

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Pnv-0002-1	Junto a la puerta de acceso	$\varnothing \geq 0.5 \mu\text{m} : \leq 3520000$ partículas / m ³ $\varnothing \geq 5 \mu\text{m} : \leq 29000$ partículas / m ³	SÍ[] NO[] NA[]			
Pnv-0002-2	Junto a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]			
Pnv-0002-3	Al centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-E**Recuento de partículas para la calidad del aire**

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Punto	Ubicación	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma	Fecha
Pnv-0003-1	Esquina izquierda	$\varnothing \geq 0.5 \mu\text{m} : \leq 352000 \text{ particules / m}^3$ $\varnothing \geq 5 \mu\text{m} : \leq 2900 \text{ particules / m}^3$	SÍ[] NO[] NA[]			
Pnv-0003-2	Esquina derecha		SÍ[] NO[] NA[]			
Pnv-0003-3	Centro del cuarto		SÍ[] NO[] NA[]			
Pnv-0003-4	Frente a la puerta de entrada		SÍ[] NO[] NA[]			
Pnv-0003-5	Frente a la puerta de salida		SÍ[] NO[] NA[]			

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

F Verificación de temperatura, humedad y presión

Objetivo:

Evaluar la cantidad de contaminación microbiana mediante un monitoreo de las superficies de las áreas.

Metodología:

- Realizar la limpieza y sanitización (la sanitización tiene como objetivo disminuir la carga microbiana de las superficies) del área a través de los procedimientos de limpieza, 24 horas antes de realizar el monitoreo.
- Realizar el monitoreo de superficies con placas de exposición, de acuerdo a los procedimientos vigentes.
- El número de puntos a muestrear debe ser definido con base en un análisis de riesgo y de acuerdo a la criticidad del proceso.

Criterios de aceptación.

Debe cumplir con lo indicado en el apéndice normativo de la NOM-059-SSA1-2013.

Formulario de registro VII-F

Verificación de temperatura, humedad y presión

Cuarto: Esclusa de personal / 0001	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Variable	Valor medido	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Temperatura		18°C a 25°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Humedad		30%HR a 65%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Presión		15Pa	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-F

Verificación de temperatura, humedad y presión

Cuarto: Esclusa de material / 0002	Clase : D	Día 1 / 2 / 3
---	------------------	----------------------

Variable	Valor medido	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Temperatura		18°C a 25°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Humedad		30%HR a 65%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Presión		15Pa	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

Formulario de registro VII-F

Verificación de temperatura, humedad y presión

Cuarto: Cuarto de inactivación / 0003	Clase : C	Día 1 / 2 / 3
--	------------------	----------------------

Variable	Valor medido	Criterio de aceptación	Resultado (SÍ/NO/NA)	Observaciones	Firma Fecha
Temperatura		18°C a 25°C	SÍ[] NO[] NA[]		
Humedad		30%HR a 65%HR	SÍ[] NO[] NA[]		
Presión		15Pa	SÍ[] NO[] NA[]		

	Nombre	Firma	Fecha
Verificó			

VIII. DESVIACIONES

Para el reporte y seguimiento de las no conformidades seguir el procedimiento correspondiente.

IX. INFORME FINAL

Para el informe final, debe verificarse que la información esté completa, para certificar la calificación de desempeño (condiciones dinámicas), la cual debe ser presentada y aprobada por la autoridad de Calidad.

8.0 CONCLUSIONES

La estrategia presentada para la calificación de un área empleada en la fabricación de vacunas, específicamente en el área de inactivación biológica, consideró los aspectos regulatorios nacionales indicados en la NOM-059-SSA1-2013²¹ y regulaciones internacionales como en la FDA (CGMP¹¹), guías de la OMS (requisitos de la prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación¹⁴), además de documentos que son empleados como soporte para las estrategias de calificación de instalaciones, tales como el ASTM E2500⁵ y el anexo 15 de la Comisión Europea.¹⁰

Los ejemplos de los protocolos de calificación propuestos permitirán generar información documental que demuestre si las instalaciones que componen el área de inactivación biológica cumplen con los requerimientos del usuario, manteniendo las condiciones ambientales y de seguridad al producto, por considerarse que esta es el área más crítica del proceso de fabricación, debido a que es en donde se realiza la inactivación del virus, para que posteriormente en la siguientes fases sea manejado en áreas no autocontenidas.

9.0 DEFINICIONES

Para la elaboración de este trabajo, se utilizaron las definiciones de acuerdo a lo descrito en la NOM-059-SSA1-2013

Acabado sanitario, a la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

Acción correctiva, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

Acción preventiva, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

Acondicionamiento, a las operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a su presentación como producto terminado.

Adiestramiento, a las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

Almacenamiento, a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

Análisis de riesgo, al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

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

Área autocontenida, al área completa y separada en los aspectos de operación, incluyendo flujos de personal y equipos. Esto incluye barreras físicas así como sistemas de aire independientes, aunque no necesariamente implica dos edificios distintos y separados.

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

Auditoría, al proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.

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

Calibración, al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, 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 correspondientes a un patrón de referencia.

Calidad, al 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, a la evaluación de las características de los elementos del proceso.

Calificación de la ejecución o desempeño, a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

Calificación de la instalación, a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

Calificación del diseño, a la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

Calificación operacional, a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

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

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

Condiciones estáticas, a aquellas en las que el sistema de aire se encuentra operando, con el equipo de producción completo e instalado, sin personal presente.

Contaminación, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

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

Control de cambios, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

Criterio de aceptación, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

Desviación o no conformidad, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

Especificación, a la 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, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

FDA, Federal Drugs Administration.

HEPA, filtro de alta eficiencia.

Limpieza, al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

Muestra, a la parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo.

OMS, Organización Mundial de la Salud

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

Peor caso, a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

Plan maestro de validación, al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

Programa de monitoreo ambiental, al establecimiento de una secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y no viables en un ambiente controlado.

Rastreabilidad, a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

Sistemas críticos, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos, y que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio.

Sanitización, a la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos posterior a la actividad de limpieza.

UMA, unidad manejadora de aire.

URS, requerimientos de usuario.

UEA, Unidad de extracción de aire.

Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vaccine Protocols, Methods in molecular Medicine, second Edition, Andrew Robinson, Michael J. Hudson, Martin P. Cranage, New Jersey 2003, Humana Press, Cap. 24 From Vaccine Research to Manufacture pp 391 – 407.
2. New Generation Vaccines, third edition revised and expanded, Myron M. Levine, James B. Kaper, Rino Rappuoli, Margaret A. Liu, Michael F. Good, New York 2004, Edit Marcel Dekker Inc. cap. 7 Development and supply of Vaccines: An industry Perspective pp 75 – 87.
3. Vaccines, Third edition, Stanley A. Plotkin, M.D., Walter A. Orenstein, M.D, United States of America, 1992, W.B. Saunders Company pp 909-927.
4. Standard guide for Specification, Design and verification of pharmaceutical and biopharmaceutical Manufacturing System and Equipment, copyright ASTM international.
5. ASTM website www.astm.org [citado el 10 de Agosto del 2013].
6. ISO 14644-1 Clean rooms and associated controlled environments: Classification of air cleanliness.
7. ISO 14644-2 Clean rooms and associated controlled environments: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
8. ISO 14644-3 Clean rooms and associated controlled environments: Test methods.
9. ISO 14644-4 Clean rooms and associated controlled environments: Design, construction and start-up.
10. European Commission, Annex 15 Qualification an validation, Brussels July 2001, pp 3-5.
11. Guide for industry, Process Validation: General Principles and Practices, U.S., FDA, CDER, CBER, CVM, January 2011, Current Good Manufacturing Practices, revision 1 pp 8-10.
12. PIC/S, Recommendations on validation Master Plan Installation and Operational Qualification non-sterile process validation cleaning validation, September 2077, pp 8-11.
13. WHO, Technical report series, no. 908, 2003, annex 4 Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles, cap. 4 Qualification and validation pp. 48, 49.

14. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), segunda parte: Validación, Gillian Chaloner-Larsson, Ph. D, GCL Bioconsult, Ottawa, Roger Anderson, Ph.D, Director de operaciones de Calidad, Laboratorios de Productos Biológicos para la Salud Pública de Massachusetts, Anik Egan, BSc, GCL Bioconsult, Ottawa, con la colaboración de: Manoel Antonio da Fonseca Costa Filho, M.Sc., Consultor en Garantía de la Calidad, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, Brasil, Dr. Jorga F. Gómez Herrera, Director de Garantía de la Calidad, Gerencia General de Biológicos y Reactivos, Secretaría de Salud, México.
15. [Investiacion.izt.uam.mx/hepa/vacunas/pdf](http://investiacion.izt.uam.mx/hepa/vacunas/pdf). [citada el 20 de Septiembre del 2013].
16. www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/vacunas/Index.html. [citada el 15 de Octubre del 2013].
17. Historia de la vacunación en México, VACUNACIÓN HOY, revista mexicana de puericultura y pediatría, volumen 13 número 74, noviembre-diciembre 2005, Dra. Claudia A. Hurtado Ochoterena, Dra. Norma A. Matías Juan.
18. <http://www.misrespuestas.com/que-es-una-vacuna.html> [citado el 20 de Septiembre del 2013].
19. Historia de la viruela, de Arana Amurrio, José Ignacio. *Historias curiosas de la medicina*. (1994) Madrid; Espasa Calpe. ISBN 84-239-9111-3.
20. "Immunologic Basis of Vaccine Vectors". Margaret A. Liu. *Immunity* 33, October 29, 2010.
21. NOM-059-SSA1-2013. Buenas prácticas de fabricación para medicamentos.
22. CFR 21 part 210 Current good manufacturing practice in manufacturing, processing, packing, or holding of drugs; general.
23. CFR 21 part 210 Current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals.
24. <http://es.wikipedia.org/wiki/Vacuna> [citado el 20 de Septiembre del 2013].
25. La aportación de las vacunas a la salud, El valor del medicamento, Fundación Farmaindustria, Septiembre 2003. Disponible en http://www.farmaindustria.es/idc/groups/public/documents/publicaciones/farma_1061.pdf. [citado el 05 de Noviembre de 2013]