

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

**COMENTARIOS**

Con fundamento en el numeral 6.3.3.1 de la Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-2020, se publica el presente proyecto a efecto de que los interesados, a partir del 1º de agosto y hasta el 30 de septiembre de 2023, lo analicen, evalúen y envíen sus observaciones o comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante la CPFEUM, sito en Río Rhin número 57, colonia Cuauhtémoc, código postal 06500, Ciudad de México.

Correo electrónico: [consultas@farmacopea.org.mx](mailto:consultas@farmacopea.org.mx).

**DATOS DEL PROMOVENTE**

**Nombre:** \_\_\_\_\_  
**Institución o empresa:** \_\_\_\_\_  
**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Cargo:** \_\_\_\_\_  
**Dirección:** \_\_\_\_\_  
**Correo electrónico:** \_\_\_\_\_

**MONOGRAFÍA NUEVA**

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>CONTENCIÓN</b>		
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>		
Con el fin de garantizar la calidad y seguridad de los insumos para la salud, los ingredientes farmacéuticos activos, medicamentos, productos biológicos y vacunas comercializadas o en investigación, que contengan materiales y productos con agentes que son altamente potentes o que requieren un manejo especial, tales como; productos penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxico, hormonales esteroidales de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos, hemoderivados, biológicos virales, y biológicos bacterianos, inmunosupresores deben ser durante todo su ciclo de vida contenidos y fabricados de manera que se evite la dispersión y contaminación de otros productos.		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El término "<i>contención</i>" en la fabricación de insumos para la salud describe una combinación de barreras primarias y secundarias, prácticas y procedimientos en las instalaciones, servicios, equipos de manufactura, equipos de seguridad incluido el equipo de protección personal (EPP), para la identificación, análisis y evaluación de los riesgos asociados con la manipulación, fabricación, el almacenamiento y análisis de agentes químicos, biológicos, toxinas y productos de alta potencia peligrosos así como su disposición final.</p>		
<p>El propósito de la contención es reducir el riesgo de exposición del personal y la dispersión involuntaria de estos agentes peligrosos entre un producto, el personal o entorno en que se fabrica.</p>		
<p><b>2. DEFINICIONES</b></p>		
<p><b>Bioseguridad</b>, conjunto de medidas y acciones orientadas a la protección del personal, comunidad y medio ambiente para el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud. Se clasifica en los siguientes niveles:</p>		
<p><b>Nivel 1 de Bioseguridad.</b> Está caracterizado por un nivel básico de contención sin barreras especiales primarias y secundarias, en el que se manipulan agentes bien caracterizados que no representan un riesgo potencial para el personal y el ambiente.</p>		
<p><b>Nivel 2 de Bioseguridad.</b> Es aquel en el que se manipulan agentes que representan un peligro moderado para el personal y el ambiente, el acceso debe ser restringido cuando el trabajo se esté llevando a cabo y debe llevarse a cabo en cabinas</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>de bioseguridad u otros equipos de contención física. El trabajo realizado con cualquier espécimen derivado de humanos, animales o plantas (por ejemplo, sangre, fluidos corporales, tejidos o líneas celulares primarias), donde la presencia de un agente biológico o toxina puede ser desconocida, se debe realizar de manera segura en condiciones típicamente BSL-2.</p>		
<p><b>Nivel BSL-2 plus (BSL-2+).</b> Es el término común para los laboratorios donde el trabajo con microorganismos se lleva a cabo en un laboratorio BSL-2 con prácticas y procedimientos de bioseguridad que se encuentran típicamente en BSL-3.</p>		
<p>BSL-2+ se utiliza cuando se determina que un patógeno requiere contención física BSL-2 utilizando prácticas de seguridad más allá de las prácticas requeridas en BSL-2. No existe una lista estandarizada de microorganismos, vectores virales o investigación que deben llevarse a cabo en BSL-2+. Para determinar si BSL-2+ es requerido, primero debe realizar una evaluación de riesgos.</p>		
<p><b>Nivel 3 de Bioseguridad.</b> Se aplica para el manejo de agentes patógenos letales que pueden causar enfermedades graves o potencialmente mortales. Todas las operaciones deben llevarse a cabo dentro de cabinas de bioseguridad u otro sistema cerrado. Las áreas deben tener características especiales de diseño que permitan el acceso controlado, la descontaminación previa de materiales y evitar la</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>liberación de aerosoles al exterior. Las principales vías de exposición del personal que trabaja con estos tipos de agentes biológicos y toxinas se refieren a la exposición accidental por vía percutánea o mucosa y a la inhalación de aerosoles potencialmente infecciosos.</p>		
<p><b>Nivel 4 de Bioseguridad.</b> Se utiliza cuando se manipulan agentes peligrosos y exóticos que presentan un riesgo elevado y potencialmente mortal, no existen vacunas o tratamientos disponibles; representan un riesgo grave al personal, comunidad y ambiente. Todas las operaciones deben ser llevadas a cabo en cabina de bioseguridad clase III, o en cabina de bioseguridad clase II en combinación con uso de traje presurizado por el personal; el edificio debe ser independiente o ser una zona aislada, el suministro de aire debe ser dedicado y el aire debe ser descontaminado previamente a su salida; todos los materiales utilizados deben ser descontaminados previo a su salida y el personal debe cambiarse de ropa y ducharse antes de salir. Los agentes con una relación antigénica estrecha o idéntica a los agentes que requieren contención de BSL-4 deben manipularse a este nivel hasta que se obtengan datos suficientes para confirmar la continuación del trabajo en este nivel o para volver a designar el nivel.</p>		
<p><b>Contención Primaria.</b> La(s) medida(s) de contención física(s) colocada(s) directamente al</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>nivel del riesgo durante el ciclo de fabricación de productos que representen un riesgo a la salud.</p>		
<p><b>Contención Secundaria.</b> Se refiere a la serie de medidas que contiene la dispersión de una sustancia que puede evadir la contención primaria.</p>		
<p><b>Productos de alta potencia.</b> Los productos de alta potencia son aquellos que presentan una toxicidad o actividad terapéutica a dosis menores de 1 mg/Kg, que en valores de límite de exposición ocupacional se traduce en un valor menor o igual a 10 µg/m<sup>3</sup> nivel 4-5 de la banda de exposición ocupacional.</p>		
<p>En otras palabras, los productos de alta potencia son aquellos que manifiestan una respuesta biológica o actividad farmacológica intensa a muy bajas concentraciones o dosis. Presentan actividad mutagénica y carcinogénica, provocan toxicidad reproductiva, entre otros efectos y generalmente se absorben fácilmente a través de la piel o por inhalación. Algunos ejemplos son: los productos oncológicos citotóxicos, hormonales, esteroides y los productos biotecnológicos utilizados en la terapia del cáncer entre otros.</p>		
<p><b>3. GESTIÓN DE RIESGO</b></p>		
<p>Un proceso de gestión de riesgos formalmente definido debe identificar claramente los peligros potenciales y las precauciones especiales requeridas para el uso, manejo y procesamiento de cualquier material o producto químico o biológico altamente activo.</p>		
<p>El proceso de gestión de riesgos debe asegurar que se establezcan y apliquen controles y</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>procedimientos adecuados para mitigar los riesgos a un nivel aceptable durante la manipulación y el procesamiento de materiales y productos de alta potencia, evitando posible contaminación cruzada, exposición a empleados, la liberación al medio ambiente y el material de desecho y efluentes asociados.</p>		
<p>La gestión de riesgos debe basarse en los datos disponibles, evidencias científicas y el conocimiento del producto, entendimiento el proceso, las instalaciones, el equipo y sistemas auxiliares, los sistemas de calidad y los requerimientos normativos. Debe incluirse a las personas que mejor conozcan las características relevantes de los microorganismos y /o sustancias de alta potencia con los que se va a trabajar, el equipo y los procedimientos que van a emplearse, si aplica, los modelos animales que pueden utilizarse, el equipo, los sistemas y medios de contención disponibles a ser implementados.</p>		
<p>Algunas de las herramientas que se utilizan para el análisis de riesgo son, AMEF o HACCP entre otras.</p>		
<p>Esta valoración de riesgos debe repetirse según sea necesario en función de la evaluación periódica del sitio, cambios regulatorios o avances tecnológicos, para identificar los peligros, analizar y evaluar todos riesgos de contaminación asociados con el procesamiento de agentes biológicos vivos o sustancias de alta potencia.</p>		
<p>Cuando no se dispone de una valoración de los riesgos asociados a las instalaciones existentes,</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>debe realizarse un análisis de tendencias que incluya los riesgos para asegurar que haya una justificación sólida sobre el nivel de riesgo para las actuales operaciones de fabricación basadas en:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los mismos principios que se describen en esta sección.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las especificaciones funcionales y de diseño, así como la calificación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de tendencia para la evaluación de los resultados del monitoreo ambiental, estado de la calificación y calibración, sistema de desviaciones y controles de cambios.</li> </ul>		
<p>Para las nuevas instalaciones, la valoración de riesgos inicial debe completarse y aprobarse antes de la calificación del diseño.</p>		
<p>Las instalaciones existentes (incluido el análisis de tendencias que incluyan los riesgos) y nuevas instalaciones deberán contar con controles de diseño y procedimiento que aseguren que los riesgos identificados de contaminación cruzada y contención se hayan eliminado adecuadamente o se hayan reducido a un nivel aceptable. El monitoreo debe verificar la confiabilidad continua de estos controles.</p>		
<p>La valoración de riesgos debe realizarse como parte de cualquier introducción de un nuevo producto en el sitio y cualquier control de cambios relevante (por ejemplo, transferencia de productos y cualquier cambio posterior en el proceso que pueda afectar el nivel de riesgo previamente definido). El resultado de esta valoración de riesgos debe servir de base</p>		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
para decidir si se requiere una instalación específica y/o dedicada. Esta decisión debe incluir el grado de áreas, equipos dedicados y el nivel de segregación de las operaciones.		
Se podrá asignar un nivel de bioseguridad a las operaciones a realizar, seleccionar el equipo de protección apropiado para el personal, y elaborar procedimientos normalizados de operación con el entrenamiento y calificación del personal correspondiente que incorporen las medidas preventivas y correctivas de seguridad con el fin de evitar contaminación cruzada, garantizar la calidad del producto, seguridad al personal, medio ambiente y cumplimiento regulatorio.		
En la <i>Tabla 1</i> . Se muestra la relación de los grupos de riesgo con los niveles de bioseguridad, las prácticas y el equipo de seguridad requerido.		
<b>Tabla 1.</b> Grupos de riesgo, niveles de bioseguridad, prácticas y equipo de seguridad requerido.		

Grupo de riesgo	Nivel de bioseguridad	Tipo de laboratorio	Prácticas de laboratorio	Equipo de seguridad
1	BÁSICO NIVEL 1	Enseñanza básica, investigación	Técnicas microbiológicas	Ninguno; trabajo en mesa de laboratorio al descubierto
2	BÁSICO NIVEL 2	Servicios de atención primaria; diagnóstico e investigación	Técnicas microbiológicas y ropa protectora. Señal de riesgo biológico	Trabajo en mesa al descubierto y CSB para posibles aerosoles





"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Grupo de riesgo	Nivel de bioseguridad	Tipo de laboratorio	Prácticas de laboratorio	Equipo de seguridad
3	CONTENCIÓN NIVEL 3	Diagnóstico especial, investigación	Prácticas de nivel 2 más ropa especial, acceso controlado y flujo direccional las actividades del aire	CSB además de otros medios de contención primaria para todas las actividades
4	CONTENCIÓN MÁXIMA NIVEL 4	Unidades de patógenos peligrosos	Prácticas de nivel 3 más cámara de entrada con cierre hermético, salida con ducha y eliminación especial de residuos	CSB de clase III o trajes presurizados junto con CSB de clase II, autoclave de doble puerta (a través de pared), aire filtrado

CSB: cabina de seguridad biológica.

Dice	Debe decir	Justificación*
En bioseguridad, los microorganismos también son clasificados en grupos de acuerdo con su capacidad para producir el daño en los seres humanos o animales y suponer un peligro para el trabajador, la probabilidad de que se propague a la población y la existencia de profilaxis o tratamiento eficaz para el control. Esta clasificación establece cuatro grupos designados como 1, 2, 3 y 4, descritos a continuación:		
Grupos de riesgo 1, 2, 3 y 4 (OMS). Esta clasificación por grupos de riesgo se utilizará exclusivamente para el trabajo de laboratorio. A continuación, se describe la clasificación de los microorganismos infecciosos por grupos de riesgo.		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Grupo de riesgo 1 (riesgo individual y poblacional escaso o nulo)</b></p>		
<p>Microorganismos que tienen pocas probabilidades de provocar enfermedades en el ser humano o los animales.</p>		
<p><b>Grupo de riesgo 2 (riesgo individual moderado, riesgo poblacional bajo)</b></p>		
<p>Agentes patógenos que pueden provocar enfermedades humanas o animales pero que tienen pocas probabilidades de entrañar un riesgo grave para el personal de laboratorio, la población, el ganado o el medio ambiente. La exposición en el laboratorio puede provocar una infección grave, pero existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces y el riesgo de propagación es limitado.</p>		
<p><b>Grupo de riesgo 3 (riesgo individual elevado, riesgo poblacional bajo)</b></p>		
<p>Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades humanas o animales graves, pero que de ordinario no se propagan de un individuo a otro. Existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.</p>		
<p><b>Grupo de riesgo 4 (riesgo individual y poblacional elevado)</b></p>		
<p>Agentes patógenos que suelen provocar enfermedades graves en el ser humano o los animales y que se transmiten fácilmente de un individuo a otro, directa o indirectamente. Normalmente no existen medidas preventivas y terapéuticas eficaces.</p>		
<p>Los laboratorios se clasifican como sigue:</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratorio básico – nivel de bioseguridad 1.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratorio básico – nivel de bioseguridad 2.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratorio de contención – nivel de bioseguridad 3.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Laboratorio de contención máxima – nivel de bioseguridad 4.</li> </ul>		
Las designaciones del nivel de bioseguridad se basan en una combinación de las características de diseño, construcción, medios de contención, equipo, prácticas y procedimientos de operación necesarios para trabajar con agentes patógenos de los distintos grupos de riesgo.		
En la <i>tabla 2</i> se muestra el nivel de bioseguridad requerida para la protección del personal, comunidad y medio ambiente en el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud.		
<i>Tabla 2.</i> Relación de agentes de riesgo con los niveles de bioseguridad requeridos para su manejo.		

Nivel de Bioseguridad	Agente	Nota
BSL-1	Bacillus subtilis, Naegleria gruberi, virus de la hepatitis infecciosa canina,	-
BSL-2	El virus de la hepatitis B, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la influenza, virus de la Polio, serotipos de salmonella, Escherichia coli, Shigella, Staphylococcus aureus, Clostridium tetani y toxina tetánica,	Las prácticas, el equipo de contención y las instalaciones de BSL-2 se recomiendan para el personal que trabaja con muestras clínicas y cultivos u otros materiales conocidos o sospechosos de contener los serotipos



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Nivel de Bioseguridad	Agente	Nota
	C.difficile, V. cholerae, V. parahaemolyticus Corynebacterium diphtheriae, Campylobacter species, toxoplasma, Helicobacter species, Leptospira, Listeria monocytogenes, Mycobacterium leprae, Neisseria gonorrhoeae, Candida sp., Dermatophyte: Trichophyton, Microsporium, Epidermophyton especies, Aspergillus sp., Fusarium sp	oculares o genitales de C. trachomatis o C. pneumoniae. C. trachomatis, C. pneumoniae y Neisseria gonorrhoeae, Blastomyces dermatitidis, Blastomyces gilchristii, Coccidioides immitis, Coccidioides posadasii, Histoplasma capsulatum, Bacillus anthracis
BSL-3	Mycobacterium tuberculosis, el virus de la encefalitis de St. Louis y Coxiella burnetii, Clostridium botulinum, Bacillus anthracis, Bordetella pertussis, Brucella species, Burkholderia mallei, Burkholderia pseudomallei, Chlamydia psittaci, C. trachomatis, C. pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Blastomyces dermatitidis and Blastomyces gilchristii, Coccidioides immitis and Coccidioides posadasii, Histoplasma capsulatum	-
BSL-4	Ébola, Viruela, Hantavirus, Fiebre de Lassa, Fiebre hemorrágica de Marburgo	-

Dice	Debe decir	Justificación*
Los nuevos materiales y productos sin suficientes datos de la caracterización de la actividad biológica		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
o información toxicológica deben considerarse altamente activos hasta que una caracterización adicional confirme el nivel de actividad biológica y/o toxicológica del material o producto.		
<b>4. CONTENCIÓN</b>		
El grado de contención requerido dependerá del tipo de sustancia que se manejará y del grado de actividad farmacológica, toxicológica, exposición y la dosis.		
<b>a) Sustancias de Alta Potencia</b>		
En el caso de manejo o producción de sustancias o productos de alta potencia existe el riesgo de contaminación cruzada, riesgo a los operadores y emisiones al medio ambiente en operaciones como: pesado de materias primas, muestreos, mezclado, llenado y limpieza de áreas y equipos etc., sobre todo cuando dichas operaciones son realizadas manualmente.		
Algunas barreras de contención primaria para la contención en el manejo de dichas sustancias son: equipo de protección personal, sistemas de aislamiento, muestreadores en línea, despolvadores, colectores de polvo, puertos rápidos de transferencia, sistemas de un solo uso con conexiones especiales, sistemas de transferencia neumática, puertos de limpieza y sistemas de limpieza en sitio.		
<b>b) Biocontención</b>		
Se debe asegurar especialmente la contención en áreas donde se manejen productos que contengan agentes patógenos, virus o bacterias vivas, de		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>acuerdo con el nivel de bioseguridad. El manejo de los cultivos debe llevarse a cabo a través de sistemas de contención, que sean capaces de mantener la viabilidad, pureza y evitar su dispersión.</p>		
<p><b>4.1 Contención Primaria-Tecnologías actuales de contención primaria.</b></p>		
<p>Algunas tecnologías que actualmente son utilizadas como barreras primarias se describen a continuación:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Equipo de seguridad</b></li> </ul>		
<p>El equipo de protección personal (EPP) ayuda a proteger al usuario de lesiones de diversas fuentes (por ejemplo, físicas, eléctricas, calor, ruido, productos químicos) o la posible exposición a peligros biológicos y partículas en el aire. El EPP incluye guantes, abrigos, batas, cubre calzado, calzado cerrado, respiradores, protectores faciales, gafas de seguridad, gafas o tapones para los oídos. El EPP generalmente se usa en combinación con otros controles primarios de bioseguridad.</p>		
<p>El Equipo de Protección Personal (EPP) debe implementarse en todas las áreas de trabajo infecciosas abiertas o manejo y procesamiento de sustancias altamente tóxicas.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sistemas cerrados</b></li> </ul>		
<p>En etapas de fabricación, se pueden utilizar sistemas cerrados (tanques, fermentadores, purificadores, líneas de transferencia, etc.) a fin de minimizar o evitar los aerosoles y exponer a los operadores a fluidos de proceso activos (sustancias de alta potencia, organismos vivos y/o toxinas).</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>La selección del tipo de cabina de bioseguridad, aisladores o RABS apropiada debe basarse en los riesgos identificados para las actividades y operaciones respectivas.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cabina de bioseguridad</b></li> </ul>		
<p>El equipo de seguridad, como las cabinas de seguridad biológica (BSC por sus siglas en inglés), los contenedores cerrados y otros controles de bioseguridad, están diseñados para proteger al personal, la comunidad circundante y el medio ambiente de la posible exposición a aerosoles, sustancias de alta potencia y fugas de agentes biológicos y toxinas peligrosas.</p>		
<p>Existen tres Clases de cabinas de seguridad biológica: Clase I, Clase II, Clase III. Las cabinas de seguridad biológica Clase II, se clasifican en 4 tipos A1, A2, B1, B2.</p>		
<p>Las cabinas de bioseguridad deben estar calificadas antes de su uso y mantener su estado calificado.</p>		
<p>Los usuarios deben recibir entrenamiento y calificación en el uso y operación de las cabinas de bioseguridad.</p>		
<p>La selección de las cabinas debe basarse en una evaluación de los tipos de procedimientos que deben utilizarse y del nivel de riesgo de los materiales, incluidos los peligros químicos, inflamables, radiactivos y biológicos.</p>		
<p><i>Tabla 3. Tipos y características de cabinas de bioseguridad.</i></p>		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Clase	Tipo de Cabina	Sistema de Filtración	Nivel de Seguridad	Sustancias de alta potencia	Protección al
I		Sistema de filtración HEPA en la extracción, puede estar o no acoplado a un sistema de extracción conectado al exterior	2,3	NO	Medio Ambiente, Personal
II	A1	Sistema de filtración: dos filtros HEPA, uno colocado sobre la superficie de trabajo: el segundo en el sistema de extracción de la cabina, el cual puede estar o no acoplado a un sistema de extracción conectado al exterior. Reciclan el 70% del volumen del aire y renuevan un 30%	Adecuada para trabajar con agentes clasificados con nivel de bioseguridad 2, 3	NO	Medio Ambiente, Personal, Producto
II	A2	Sistema de filtración: Dos filtros HEPA. Los ductos biológicamente contaminados presurizados negativamente con respecto al ambiente. Puede conectarse un ducto y se le denomina como B3. Si carece del mismo es un tipo A: Recicla el 70% del volumen dentro de la cabina y renuevan un 30%	Adecuada para trabajar con agentes clasificados con nivel de bioseguridad 2,3	Si	Medio Ambiente, Personal, Producto

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Clase	Tipo de Cabina	Sistema de Filtración	Nivel de Seguridad	Sustancias de alta potencia	Protección al
II	B1	Sistema de filtración: Dos filtros HEPA. Extrae mediante un ducto el 70% del aire potencialmente contaminado y recicla el 30%. Los ductos biológicamente contaminados presurizados negativamente con respecto al ambiente.	Adecuada para trabajar con agentes clasificados con nivel de bioseguridad 2, 3	Si (cantidades mínimas)	Medio Ambiente, Personal, Producto
II	B2	Sistema de filtración: Dos filtros HEPA. Se le conoce como cabina de extracción total a través de filtro HEPA. Cuenta con ducto de extracción. No tiene ningún tipo de recirculación de aire. Los ductos biológicamente contaminados presurizados negativamente con respecto al ambiente.	Adecuada para trabajar con agentes clasificados con nivel de bioseguridad 2, 3	Si	Medio Ambiente, Personal, Producto
III		Sistema de filtración: Dos filtros HEPA en serie en la extracción y un filtro HEPA en el suministro de aire. La Cabina está totalmente sellada. El ingreso y salida de materiales se realiza a través de una caja de paso de materiales de doble puerta. La operación dentro de la cabina la realiza el operador a través de guantes integrados en el frente de la cabina.	Adecuada para trabajar con agentes clasificados con nivel de bioseguridad 4	Si	Medio Ambiente, Personal, Producto

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>Las técnicas microbiológicas son fundamentales para la seguridad en el manejo de microorganismos y no pueden sustituirse por equipo de aislamiento especializado, los cuales son un complemento para la contención.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RABS y aisladores</b></li> </ul>		
<p>La tecnología de aislamiento como aisladores y sistemas de barreras de acceso restringido (RABS por sus siglas en inglés), son los equipos estándar utilizados para proporcionar contención de materiales de agentes biológicos peligrosos y toxinas cuando se realizan actividades microbiológicas o el manejo y procesamiento tanto en las áreas productivas como en el laboratorio.</p>		
<p>Los sistemas avanzados de procesamiento aséptico, como los aisladores o los sistemas de barrera de acceso restringido (RABS), están diseñados para eliminar o minimizar drásticamente las intervenciones de los operadores en comparación con la tecnología convencional de sala limpia (Grado A en B).</p>		
<p><b>RABS</b></p>		
<p>Estos sistemas limitan el acceso del personal y los materiales al ambiente crítico mediante sistemas mecánicos y de barrera. Estos tienen como finalidad principal reducir de manera sustancial la contaminación transportada por el elemento humano al ambiente aséptico. Estos sistemas requieren una desinfección profunda antes de su</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
uso. Los RABS se clasifican como abierto o cerrado activo o pasivo.		
<b>Tipos de RABS</b>		
Los sistemas de barrera de acceso restringido se diferencian como "abierto" o "cerrados" con respecto al flujo de aire y "activos" o "pasivos" con respecto al suministro de aire.		
Los RABS activos abiertos tienen un sistema de tratamiento de aire dedicado. El aire se proporciona desde el entorno del cuarto limpio, se filtra por filtros HEPA y se dirige en un flujo descendente laminar con salida de aire al medio ambiente. La circulación de aire en el RABS y en la sala limpia está separada. En el área que rodea el RABS abierto, se pueden instalar unidades de flujo descendente laminar adicionales en el techo u otros lugares adecuados, como protección adicional de las áreas donde se realizan intervenciones o se abren puertas. El diseño de los RABS activos abiertos debe garantizar un flujo de aire positivo desde el interior del RABS (Clase A) a los alrededores.		
Los RABS activos deben usarse siempre que las instalaciones de fabricación existentes se vayan a actualizar para minimizar el riesgo de contaminación y no sea factible una renovación con equipos aisladores.		
<b>Nota:</b> El término "abierto" describe que el aire pasa a través del área interior del RABS y sale a través de aberturas debajo del área crítica de procesamiento aséptico. El término "abierto" no significa que las puertas del equipo puedan estar		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
abiertas durante el llenado de productos estériles. Las puertas permanecen cerradas durante la operación.		
El sistema de barrera en un RABS pasivo utiliza la filtración HEPA de la habitación y el primer suministro de aire. En un RABS pasivo, la parte superior de la barrera se coloca lo suficientemente cerca del suministro HEPA para capturar y canalizar el flujo más allá del proceso.		
<b>Aisladores</b>		
Los aisladores eliminan el acceso directo del personal al ambiente crítico mediante sistemas definidos mecánicos y de barrera. Están diseñados para eliminar la contaminación transportada por el elemento humano hacia el medio aséptico en donde el producto estéril, los contenedores, los envases y el equipo están expuestos. Los aisladores se descontaminan y el ingreso del material se lleva a cabo mediante el empleo de sistemas de transporte validados. Debe considerarse la operación de estos sistemas al diseñar la simulación del llenado.		
Un aislador es una unidad con una zona de trabajo interna que cumple con las condiciones de la Clase A que proporciona un aislamiento continuo y seguridad en su interior del ambiente externo (por ejemplo, el aire y el personal de la sala limpia circundante).		
Se consideran dos tipos de aisladores:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los sistemas de aisladores cerrados excluyen la contaminación externa del interior del aislador al realizar la transferencia de material a través de una</li> </ul>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>conexión aséptica al equipo auxiliar, en lugar del uso de aberturas al entorno circundante. Los sistemas cerrados permanecen sellados durante las operaciones.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los sistemas de aisladores abiertos están diseñados para permitir la entrada y / o salida continua o semicontinua de materiales durante las operaciones a través de una o más aberturas. Las aberturas están diseñadas (utilizando sobrepresión continua) para excluir la entrada de contaminantes externos en el aislador.</li> </ul>		
<p>Cada tipo de aislador tiene distintas ventajas y usos específicos. Los aisladores cerrados tienden a ser muy utilizados para baja velocidad, bajas aplicaciones de volumen, y donde la contención es una prioridad. Se operan en un esquema operativo por lotes, y todos los materiales para el proceso aséptico se colocan dentro del aislador antes de la bio descontaminación o se introducen después mediante un proceso de transferencia cerrado, como un puerto de transferencia rápida o una esclusa.</p>		
<p>Los aisladores abiertos permiten aplicaciones de mayor velocidad y esquemas operativos continuos, y pueden usar burbujas presurizadas para generar la contención.</p>		
<p>La segregación completa del proceso por parte de los operadores y el entorno circundante, junto con los procesos de biodescontaminación automatizados y validados, convierte a los</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
aisladores en el método de barrera y contención que proporciona mayor seguridad.		
<b>4.2 Contención Secundaria</b>		
El diseño y la construcción de las instalaciones proporcionan un medio de contención secundaria para sustancias de alta potencia y/o agentes biológicos peligrosos y toxinas.		
Algunos ejemplos de barreras secundarias incluyen los siguientes:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Configuraciones de edificios/áreas/laboratorios, almacenes, incluyendo</b></li> </ul>		
Zonas de acceso controlado para áreas productivas, laboratorio etc. Para las instalaciones de fabricación y análisis utilizadas para procesar agentes biológicos vivos o sustancias de alta potencia deben diseñarse, construirse y organizarse con flujos y materiales que permitan una limpieza y descontaminación eficaces, construidas y autocontenidas para evitar la contaminación cruzada a través de la propagación a otras instalaciones, áreas de fabricación o áreas comunes como áreas de servicios para el personal, almacenamiento, pasillos. Para lo cual comúnmente se destinan edificios dedicados para estos tipos de productos.		
El diseño debe contar con sistemas para minimizar / eliminar todos los procesos que incluyen el riesgo infeccioso en áreas abiertas a través de prácticas, controles y sistemas. Podrá utilizarse un proceso basado en la calidad por diseño, por ejemplo, [ICH		



*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
Q8] y de conformidad con los atributos de calidad de los agentes biológicos vivos y sustancias de alta potencia.		
El almacenamiento de materiales y productos debe realizarse de manera que se evite la contaminación, la contaminación cruzada y mezcla de ellos.		
Todos los flujos de productos, equipos, personal y materiales deberán ser unidireccionales con esclusas de entrada y salida separadas en áreas de procesamiento de agentes biológicos vivos para que los flujos de personal y material limpios y sucios no se crucen.		
Si el flujo unidireccional no es posible, deben existir controles adecuados para evitar la contaminación. Por ejemplo, el material sucio no debe transportarse a través de pasillos limpios a menos que esté sellado en un contenedor y la operación este validada con su correspondiente análisis de riesgo debidamente documentada.		
Para el diseño de contención de nuevas instalaciones. Los requisitos de diseño requerirán la escala del proceso, los Volúmenes de trabajo, sistema de aire HVAC, los efluentes y la caracterización de la sustancia de riesgo.		
El grado de segregación, equipos, áreas, edificios dedicados debe establecerse caso por caso y sobre la base de una evaluación de riesgos.		
Dependiendo del material o producto manejado, los diferentes niveles de dedicación y segregación implementados pueden ser:		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Total, como edificio separado y sistema de aire HVAC dedicado.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Parcial, compartiendo área (s), equipo(s) o piezas de contacto con diferentes productos, producción por campaña con limpieza y descontaminación adecuadas según corresponda.</li> </ul>		
<p>Las instalaciones y equipos utilizados para la fabricación de productos beta lactámicos, vacunas vivas, hormonales, entre otros, deben estar dedicados no limitativa en las siguientes situaciones:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El riesgo no puede controlarse adecuadamente mediante medidas operativas o técnicas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los datos científicos de la evaluación toxicológica no respaldan un riesgo controlable.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los límites de residuos pertinentes, derivados de la evaluación toxicológica, no pueden determinarse satisfactoriamente mediante un procedimiento analítico validado.</li> </ul>		
<p>Consideraciones generales para instalaciones y equipos multipropósito o multiproducto:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se debe realizar una evaluación de riesgos de todas las características relevantes del producto y del proceso.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La descontaminación debe ser parte de la validación de la limpieza. Deberán conocerse los niveles máximos admisibles</li> </ul>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
de residuos, basados en el conocimiento de la actividad biológica o de las propiedades químicas o tóxicas del material o producto.		
- Los flujos de personal, materiales, producto, muestras, desechos deben estar claramente definidos y documentados.		
Para la fabricación por campaña, la instalación multiproducto debe permitir procedimientos de cambio adecuados, que incluyen:		
Limpieza y descontaminación de salas y equipos, despejes de líneas y áreas. El equipo dedicado, cuando no esté en uso, como mínimo, deberá estar descontaminado, Protegido o envuelto e identificado con una etiqueta que muestre el estado de descontaminación y limpieza y almacenado en un área de almacenamiento adecuada para prevenir contaminación.		
Cada área de fabricación de agentes biológicos vivos debe ser autónoma con sus propias esclusas de entrada y salida, esclusas o cámaras de descontaminación y unidades de manejo de aire (UMA).		
• <b>Instalaciones y equipos.</b>		
Algunas etapas del proceso de fabricación, especialmente cuando se usan microorganismos vivos, podrán efectuarse mediante la utilización de instalaciones, equipos y utensilios dedicados, la producción por campaña o sistemas cerrados para evitar riesgos de contaminación cruzada.		
Las áreas de producción de la vacuna BCG deberán ser dedicadas e independientes.		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
Las instalaciones en donde se manejen organismos formadores de esporas, hasta el proceso de inactivación, deberá llevarse a cabo en instalaciones dedicadas.		
La producción con microorganismos vivos o atenuados debe realizarse en áreas dedicadas.		
<p>Acceso a las áreas.</p> <p>1. El símbolo y signo internacional de peligro biológico deberá colocarse en las puertas de las áreas donde se manipulen microorganismos del grupo de riesgo 2 o superior.</p>		
<p>2. Sólo permitirá el acceso a esas áreas de trabajo al personal autorizado.</p>		
<p>3. Las puertas de dichas áreas se mantendrán cerradas.</p>		
Las áreas utilizadas para el procesamiento de materiales biológicos, de tejidos y de cultivos celulares deben estar separadas de otras actividades consideradas de menor riesgo.		
No podrá recircularse el aire en las áreas donde el microorganismo patógeno se encuentre expuesto, en el caso de instalaciones que se encuentren por encima del nivel 2 de bioseguridad el aire deberá ser previamente tratado antes de su expulsión al exterior.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sistemas de ventilación (HVAC)</b></li> </ul>		
Los sistemas de ventilación (UMAs) deben adaptarse al tipo de producto fabricado para lograr este objetivo se debe poner especial importancia en los parámetros como diferencial de presión,		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>dirección de flujo. El aire que contenga polvo de sustancias altamente tóxicas o sensibilizantes no se debe recircular en el sistema HVAC.</p>		
<p>En las áreas donde se llevan a cabo procesos que incluyen manipulación de microorganismos o líneas celulares usadas en la producción de biológicos, por encima del nivel BSL-2, no se puede efectuar recirculación de aire y los sistemas deben ser independientes y dedicados.</p>		
<p>El diseño debe considerar control específico en el sistema de extracción del ducto del sistema HVAC considerando filtro terminal HEPA (<i>High Efficiency Particulate Air</i>), con el nivel adecuado de eficiencia de filtración.</p>		
<p>Las operaciones de procesamiento de agentes biológicos vivos deben tener sus propias unidades manejadoras de aire (UMA) y ductos que suministren aire filtrado de partículas de alta eficiencia (aire filtrado HEPA) solo a las áreas designadas. Estos sistemas pueden ser de un diseño de recirculación con el uso de medidas de control adicionales, como sistemas cerrados y tecnologías de contención.</p>		
<p>El aire procedente de áreas de procesamiento de microorganismos vivos no deberá recircularse hacia áreas de procesamiento de microorganismos no vivos ni en otras zonas con organismos diferentes. El aire no debe recircularse desde áreas donde se manejan patógenos en áreas BSL-3 o BSL-4, o células y organismos modificados genéticamente de acuerdo con la clasificación y las regulaciones</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>locales (incluso menos que BSL-3 clasificados). En todos los casos, la presión diferencial debe estar claramente definida a partir de las ubicaciones de 0 (cero) Pascales (Pa), y las acciones y los límites de alerta deben estar especificados de acuerdo con los requerimientos del usuario y los requisitos de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).</p>		
<p>Las instalaciones utilizadas para procesar bacterias formadoras de esporas o virus patógenos que requieren instalaciones BSL-3 y BSL-4 deben diseñarse, calificarse y operarse según los criterios de diseño de áreas ambientales establecidos para: Unidades de manejo de aire (UMA) y ductos, restricciones de recirculación de aire, presión negativa con respecto al ambiente exterior o áreas adyacentes, Presiones diferenciales con respecto a las áreas adyacentes y el exterior, presión negativa para la protección del producto, presión positiva para la protección de los empleados.</p>		
<p>El diseño del sistema HVAC debe cumplir con la clasificación del nivel de bioseguridad (BSL), los requisitos de salud, seguridad y medio ambiente y los requisitos de descontaminación. Se debe prestar especial atención a: Colocación y eficiencia de los filtros, ubicación de los ductos de inyección y salida de aire, ubicación topográfica de la planta y de la instalación y de exposición al viento.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El ducto deberá tener el diseño y las especificaciones de junta adecuadas para minimizar las fugas en el aire de suministro entre el filtro HEPA y el área o cuarto.</li> </ul>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para áreas BSL-2 y superior: si el módulo de filtros HEPA a la salida de aire no está diseñado para la descontaminación "in situ", el personal deberá usar equipo de protección personal (EPP; guantes, gafas y mascarilla) para embolsar el filtro.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Esclusas.</b></li> </ul>		
<p>Las esclusas de aire se pueden diseñar con distintos diferenciales de presión, teniendo esclusa de cascada, de pozo y de burbuja.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclusa de aire en cascada: mayor presión en un lado de la esclusa de aire y menor presión en el otro.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclusa de pozo: menor presión dentro de la esclusa de aire y mayor presión en ambos lados exteriores.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esclusa de aire de burbuja: mayor presión dentro de la esclusa de aire y menor presión en ambos lados exteriores.</li> </ul>		
<p>Hay dos diseños principales de esclusas de aire que son aplicables a áreas con requisitos de contención BSL. La selección de la esclusa de aire adecuada y el esquema de presurización para cumplir con los requisitos de biocontención depende de las clasificaciones de los espacios y áreas adyacentes.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Salida a través de un límite BSL-2, BSL-2+ y BSL-3 y sin cambios en la clasificación GxP requiere una sola esclusa de aire en cascada para mantener el límite BSL.</li> </ul>		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Salida a través de un límite BSL-2, BSL-2+ y BSL-3 y una clasificación GxP simultánea requieren una disposición de bloqueo de aire de burbuja / fregadero de dos niveles.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para la esclusa de material es aceptable, según la evaluación de riesgos, instalar una sola cascada bloqueo de aire teniendo en cuenta que el material se descontamina antes de salir la zona.</li> </ul>		
<p>Consideraciones para diseñar esclusas de aire son:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cascada de presión de las zonas ambientales más limpias a las menos limpias.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cascada de presión desde el área biocontenida (BSL) hasta el «entorno inmediato» (todos espacios adyacentes) área no biocontenida.</li> </ul>		
<p>Descontaminación de esclusas de aire</p>		
<p><i>Diseño</i></p>		
<p>Las áreas biocontenidas deben estar separadas de otras áreas por esclusas con la posibilidad de descontaminar las esclusas de forma independiente (de la sala limpia).</p>		
<p>Esas esclusas deberán ser de materiales resistentes durante la fase de contacto del producto descontaminante (por ejemplo: peróxido de hidrogeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>):</p>		
<p>Las puertas deben estar equipadas con sellos inflables con sistema de emergencia.</p>		
<p><i>Construcción</i></p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
Todos los materiales utilizados deberán ser compatibles con el producto descontaminante.		
Durante todo el tiempo de contacto, los ductos deben estar cerrados sin que las presiones de las instalaciones de la UMA se vean afectadas.		
Al finalizar el tiempo de contacto, el aire extraído de la esclusa debe ser evacuado al exterior.		
Al finalizar el tiempo de contacto, el aire extraído de la esclusa debe ser evacuado al exterior.		
<p><i>Vigilancia ambiental</i></p> <p>Se debe instalar un sensor de presión ambiental o diferencial en el área no contaminada para verificar que los sellos de las puertas hayan permanecido cerrados. En caso de excursión de presión: se comprobará en el sistema de aire y en las puertas que el equipo esté funcionando correctamente.</p>		
Se utiliza un sensor de temperatura y humedad para controlar las condiciones ambientales de la eficacia del producto descontaminante. Se debe probar todo el ciclo y los escenarios de falla.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sistemas críticos</b></li> </ul>		
Para las áreas en las que manejan productos de alta potencia o biológicos se requiere un sistema o ramales (de ser el caso) dedicados, cualquier planteamiento distinto debe considerar lo siguiente:		
<b>Sistema de Agua purificada y Agua grado inyectable.</b>		
Para el caso de áreas BSL-2 y BSL-2+ podría implementarse el uso de un sistema común solo si se implementan al menos los siguientes requisitos (basados en la evaluación de riesgos).		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asegurar que el punto de uso no se puede abrir siempre que los sistemas de Agua Purificada o grado Inyectable están en modo de mantenimiento o no se alcanza el rendimiento (flujo, conductividad, etc.)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asegurar que después de un mantenimiento se realiza un ciclo de sanitización antes de que el sistema vuelva a la operación (Térmica, Química, Ozono, etc.)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para los equipos de proceso en los que se utiliza un <i>loop</i> de distribución, debe asegurarse que no hay riesgo de tener una presión interna igual o superior a la del <i>loop</i> mientras que el drenado está en curso.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el caso de la evaluación manual del riesgo en el punto de uso, debe llevarse a cabo para garantizar que no exista ningún riesgo para conectar equipos con presión interna igual o superior a la del <i>loop</i>.</li> </ul>		
<b>Sistema de Vapor puro</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durante el mantenimiento, dispositivos para evitar la apertura del punto de uso (bloqueo de entrada / bloqueo de salida procedimientos).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En caso de falla del generador de vapor puro, enclavamiento entre el generador y el proceso el equipo o la alarma/indicador visual local en la zona BSL deben impedir la apertura del punto de uso.</li> </ul>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>Sistema de Aire comprimido centralizado / gases medicinales</b></p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Válvula de retención antes de la distribución a zonas virulentas o en el punto de uso (BSL2, BSL-3).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Filtros de 0,22 micras instalados dentro de la zona virulenta (BSL-3).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El bloqueo o sistema de <i>interlock</i> para evitar la apertura del punto de uso siempre que la red esté en modo mantenimiento. Limpieza y descontaminación de áreas y equipos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Limpieza y descontaminación</b></li> </ul>		
<p>Los procesos y procedimientos de lavado y descontaminación de equipos no deben permitir la mezcla de equipos sucios de diferentes productos, o de equipos sucios y limpios. Deben diseñarse y utilizarse zonas de lavado separadas cuando el proceso de descontaminación se realice manualmente, a menos que la evaluación del riesgo lo justifique.</p>		
<p>El equipo y los suministros utilizados en el procesamiento de agentes biológicos vivos deberán separarse del equipo y los materiales utilizados en las fases posteriores del mismo producto después de que el producto haya sido inactivado, o utilizado para otros productos.</p>		
<p>Todos los equipos de un área específica deben estar identificados y dedicados para su uso previsto. Los equipos que puedan generar aerosoles, como mezcladores y centrífugas, deben estar contenidos para evitar la dispersión de aerosoles (por ejemplo,</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
mediante el uso de dispositivos mecánicos tales como sellos de proceso que eviten fugas de aerosoles o mediante una contención secundaria adecuada).		
Los equipos en instalaciones multiproducto deben estar dedicados al producto, a menos que estén justificados e identificados de acuerdo con la etapa de fabricación o limpieza. Algunas justificaciones pueden incluir la descontaminación por medios físicos o químicos seguida de limpieza para validar la ausencia de transferencia de residuos.		
En el caso de los equipos no móviles que no puedan dedicarse a un solo producto (por ejemplo, tanques de fermentación grandes y fijos), deberán validarse y seguirse los procedimientos de descontaminación y limpieza utilizados en el cambio de producto.		
El equipo sucio debe ser descontaminado antes de las operaciones de limpieza. Los medios de contacto con el producto de procesamiento posterior, como resinas de cromatografía, casetes de ultrafiltración u otros equipos de proceso de usos múltiples, en los que los materiales de construcción no son de acero inoxidable, deben ser dedicados por producto.		
El mismo equipo no debe utilizarse en más de una etapa de procesamiento y debe ser esterilizado o descontaminado entre lotes (es decir, dos agentes biológicos vivos diferentes o dos serotipos diferentes del mismo agente biológico vivo).		
Los equipos menores, suministros y artículos auxiliares en contacto con productos deben		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
dedicarse o descontaminarse o desecharse y reemplazarse entre diferentes productos.		
Las juntas, empaques, válvulas de diafragma y otros componentes que estén sujetos a acumulación de producto o residuos deben reemplazarse entre cambios de campaña o según sea necesario para garantizar que no haya riesgo de contaminación.		
Los equipos portátiles que no puedan descontaminarse fácilmente, como el equipo de muestreo de monitoreo ambiental y el equipo de prueba de integridad del filtro, deberán: ser dedicados si se utilizan para áreas de fabricación de microorganismos vivos, esto por su potencial riesgo de contaminación cruzada entre instalaciones.		
El equipo deberá desmontarse según sea necesario para limpiar, secar e inspeccionar entre diferentes productos.		
Los métodos de descontaminación (químicos, térmicos o físicos) deben validarse para la inactivación o descontaminación del agente biológico objetivo. La descontaminación puede combinarse con procedimientos de limpieza del equipo cuando sea apropiado. Siempre que se reasigne equipo pesado específico a un nuevo producto o proceso, deberá descontaminarse antes de introducirlo en el nuevo proceso.		
Debe realizarse una evaluación del equipo de proceso antes del nuevo uso previsto para investigar el potencial de contaminación cruzada derivado de un uso anterior (por ejemplo, con		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
respecto a conservadores como, por ejemplo, tiomersal o materiales de origen animal.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sistemas de descontaminación de efluentes</b></li> </ul>		
<i>Nuevas instalaciones</i>		
En caso de nuevas instalaciones, la estación de descontaminación de efluentes (EDE) debe estar ubicada en un área que cumpla con el nivel de bioseguridad del Proceso.		
Por ejemplo, una EDE que colecta efluentes de un proceso BSL-2 debe ubicarse en un área BSL-2 que cumpla con los requisitos asociados en términos de diseño (acceso, tratamiento de aire, etc.)		
<i>Instalaciones existentes.</i>		
En el caso que una EDE no cumpla con los requerimientos de bioseguridad. Se deberá de realizar y documentar una evaluación formal de riesgos y las medidas de mitigación del riesgo.		
Los siguientes puntos (no limitativos) deben considerarse en los procesos de descontaminación de efluentes.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Todos los efluentes de un área de proceso o laboratorio BSL-2, BSL-2+ y BSL-3 deben colectarse e inactivarse en un sistema (tanque, diques) de inactivación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualquier tubería o línea de descarga de fluidos biológicos activos no tratados deberá estar conectada a un sistema de inactivación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los sistemas cerrados como bolsas de uso único deben minimizar la pérdida de fluidos</li> </ul>		



*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
al desconectar la bolsa de tuberías y conexiones. Los fluidos se deberán colectar localmente e inactivarse.		
- La toma de muestras debe evitar la exposición al material activo.		
- Es recomendable utilizar sistemas cerrados para transportar fluidos activos a través de áreas no BSL. De lo contrario, se debe realizar un análisis de riesgos, y si aplica definir las medidas adicionales necesarias para evitar cualquier contaminación.		
- En caso de reciclar agua desde los contenedores en los que se produzca la inactivación a líneas de descarga a los sanitarios se deberá asegurar que no hay riesgo de descarga de cultivos o toxinas no tratados al sistema sanitario.		
- Los filtros de venteo en fermentadores y reactores deberán tener filtros de retención microbiana. Si el organismo produce toxinas, los filtros deberán ser inactivados e incinerados.		
<i>Manejo de indumentaria</i>		
La indumentaria en contacto directo o contaminada con estas sustancias debe identificarse, descontaminarse y lavarse por separado.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Descontaminación de ductos de extracción y filtros HEPA</b></li> </ul>		
<b>Ductos</b>		
<i>Ducto de entrada</i>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<p>El ducto de entrada (suministro) y el filtro HEPA de suministro (si lo hay) no se consideran en el alcance ya que el flujo de aire siempre va al área biocontenida. Por lo tanto, no se espera un flujo inverso de la zona contaminada para que los filtros HEPA de ducto de entrada y suministro se consideren "contaminados". Lo anterior debe estar soportado por el diseño del sistema de aire HVAC.</p>		
<i>Ducto de extracción (salida)</i>		
<p>El ducto de extracción (hasta el filtro HEPA de salida) debe considerarse parte del área o cuarto; por lo tanto, deben incluirse en el proceso de descontaminación.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para el cálculo del peróxido de hidrogeno requerido para la descontaminación, se deberá considerar el volumen y dimensiones del ducto (desde el área hasta el filtro HEPA de salida).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se deberá considerar un ciclo dedicado (automatización) para garantizar el flujo de peróxido de hidrogeno en el ducto de salida con una recirculación y/o activación del ventilador de escape, durante el ciclo de descontaminación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar el ducto de salida en la validación de la descontaminación, con Bioindicadores colocados al final del ducto de salida, que es el límite del área BSL.</li> </ul>		
<p><b>Nota:</b> El ducto de salida debe diseñarse de tal manera que la descontaminación del ducto sea factible</p>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<b>Filtros HEPA de Salida</b>		
Los filtros HEPA de ductos de extracción son parte del área contenida y deben ser descontaminados posterior a su reemplazo y previo a su disposición final.		
Se recomienda la descontaminación en dos etapas separadas; áreas/ductos y filtros HEPA		
Lo anterior facilita validar la descontaminación debido a lo siguiente:		
- La distancia del área o cuarto al filtro HEPA de salida puede variar de un edificio a otro.		
- El método de descontaminación con peróxido de hidrogeno se basa en la descontaminación "superficial", y un filtro no es una "superficie".		
- Se requeriría una gran cantidad de peróxido de hidrogeno y un ciclo de descontaminación más largo que podría generar posibles daños en el edificio para descontaminar el filtro HEPA junto con el área y los ductos.		
• <b>Sistemas de soporte o auxiliares</b>		
<b>Sistemas contra incendios</b>		
<i>Sistema de rociadores</i>		
Los aspersores tradicionales dependen del agua para funcionar, requieren la descarga de una enorme cantidad de agua, predominantemente en forma de grandes gotas. Esto a menudo tiene implicaciones como el daño por agua en los espacios protegidos y la necesidad de un vasto		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
suministro de agua debido a la gran cantidad de agua requerida.		
Representa un riesgo significativo de pérdida de biocontención debido a la gran cantidad de agua que se propaga en el área.		
Para evitar o limitar las consecuencias (inundaciones, pérdida de contención, daños a las instalaciones, etc.) de la activación de un sistema de protección contra incendios, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:		
<i>Sistema sin rociadores de agua</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La decisión del sistema de rociadores debe definirse mediante una evaluación formal de los riesgos de incendio, teniendo en consideración materiales de construcción, aislamientos, fuentes y sustancias de riesgo.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mandatorio para BSL-3 y BSL-4.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recomendado para BSL-2 y BSL-2+ basado en la evaluación de riesgos.</li> </ul>		
<i>Sistema de agua nebulizada</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Un sistema de agua nebulizada es un sistema de protección contra incendios que utiliza pulverizaciones de agua muy finas (es decir, agua nebulizada).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las pequeñas gotas de agua permiten que la neblina de agua controle, suprima o extinga los incendios. El sistema produce una fina neblina para extinguir incendios rápidamente con muy pocos residuos.</li> </ul>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El agua residual es colectada en la estación de descontaminación (bajos volúmenes).</li> </ul>		
<i>Agua del aspersion recolectada</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el área de BSL con los diques de retención requeridas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- En un tanque de recolección ubicado debajo del área biocontenida para facilitar el tratamiento posterior del agua del aspersion (descontaminación, etc.)</li> </ul>		
<i>Agua del aspersion retenida in situ en el límite del edificio</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- No aceptable para BSL-3 y superior.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conexión en el límite del edificio para drenar al tanque de recolección dentro del sitio.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Descontaminación química antes de la liberación del efluente.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esta opción sólo podría aplicarse si las otras tres opciones han sido profundamente investigadas y confirmado técnicamente inviable.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar que cuanto más lejos se encuentre el colector desde el edificio BSL; cuanto más complejo será para descontaminar.</li> </ul>		
<p>En cualquier caso, se requiere evitar la recolección y el almacenamiento de agua contaminada del sistema de rociadores fuera del límite del edificio.</p>		
<p>El tratamiento del agua potencialmente contaminada procedente de rociadores se</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
describirá en el procedimiento (PNO) aprobado correspondiente.		
Las barreras primarias y secundarias se complementan para asegurar la contención. La combinación de medidas de contención primarias y secundarias necesarias para evaluar el riesgo de seguridad requerida en una instalación debe basarse en una gestión de riesgo formal.		
<b>5.CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN</b>		
Un requisito esencial para demostrar la contención es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso de contención: equipos y sistemas.		
Cada una de las barreras primarias o secundarias que se hayan considerado en el diseño involucrado en el proceso de contención debe ser calificado individualmente.		
Los equipos involucrados en la contención considerados para la calificación se encuentran los siguientes:		
<b>5.1 RABS</b>		
<b>Requerimientos del usuario</b>		
Estos comprenden elementos de la evaluación de atributos críticos de calidad (CQA) o parámetros críticos de proceso (CPP) y rangos relacionados con el equipo RABS.		
Los requerimientos del usuario deben ser la base para escribir el plan de calificación del proyecto y deben ser aprobados antes iniciar la calificación de diseño.		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
La información detallada del mismo debe ser la referencia para el diseño para generar las especificaciones funcionales.		
Los requerimientos del usuario generalmente incluyen, pero no se limitan a los siguientes aspectos:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos operativos, farmacéuticos, técnicos y funcionales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Selección del tipo de RABS apropiado.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de sistemas e interfaces con otros sistemas y/o equipos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requerimientos de desempeño.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos de seguridad.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo de alarmas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Servicios requeridos (por ejemplo, gases comprimidos, nitrógeno, suministro eléctrico) que se proporcionarán dentro del RABS.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo de datos generados.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos generales del sistema informático / sistema de control (por ejemplo, auditoría de trazabilidad, registros y firmas electrónicas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Equipo de monitoreo ambiental, como contadores de partículas no viables y muestreadores de aire (activos).</li> </ul>		
Los requisitos de monitoreo ambiental deben definirse en las especificaciones de requerimientos de usuario y confirmadas durante la calificación.		
<b>Calificación de diseño</b>		



*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
La calificación de diseño debe garantizar la disponibilidad de al menos los siguientes documentos aprobados:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación y Requerimientos de Usuario.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseño de instalaciones, servicios, equipos y sistemas que cumplen con las normas aplicables.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificaciones funcionales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dibujos técnicos (por ejemplo, diagrama del equipo RABS e instrumentos (P&amp;ID) y Conexiones para servicios principales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificaciones de materiales y superficies.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Especificaciones de parámetros críticos y tolerancias.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descripción de los sistemas electrónicos de control y adquisición de datos, incluidos.</li> </ul>		
<b>Calificación de la instalación</b>		
Este debe demostrar que el equipo o sistema cumple con el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante y las especificaciones de los requerimientos del usuario.		
Los siguientes aspectos específicos deben ser cubiertos:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificación de que el aislador cumple con los criterios de diseño.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificación de la documentación de calibración.</li> </ul>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de certificados (por ejemplo, sensores de temperatura, sensores de humedad relativa, sensores de presión).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de los aspectos físicos de RABS y sistemas de transferencia, si se utilizan (por ejemplo, dimensiones, materiales de construcción, sistema de guantes y mangas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de diagramas de diseño con identificación de cualquier interfaz.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificación y verificación de conexiones de servicios (por ejemplo, electricidad, suministro de aire) e instrumentos (incluido el muestreador microbiológico de aire).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Calibración de instrumentación y equipos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de conformidad de materiales con respecto al acabado de las superficies.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Compatibilidad del material con desinfectantes y agentes descontaminantes.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión mecánica y ergonómica de puertos, medios trajes, guantes/mangas, conexiones, filtros.</li> </ul>		
<p><b>Calificación de la operación</b></p>		
<p>Esta debe seguir después de la calificación de instalación. Las pruebas de la calificación de operación se permiten después de la conclusión o evaluación de la calificación de instalación. La calificación de operación se realiza para verificar que la instalación, el equipo o el sistema funcionen</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
según lo previsto en todos los rangos operativos previstos incluido el sistema HVAC.		
El usuario debe verificar la funcionalidad del aislador con base en las siguientes pruebas.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de integridad del filtro HEPA.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de partículas no viables.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo de recuperación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funcionamiento de los controladores automáticos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenimiento de cascadas de presión (si procede).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Integridad de la cámara (prueba de hermeticidad en puertas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de fugas de guantes y sistema de manga y medio traje (si corresponde).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles de ruido y luz.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatibilidad del guante con agentes desinfectantes y agentes sanitizantes.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación de alarmas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de cambios de aire y velocidad del aire a la salida de los filtros HEPA.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón de flujo de aire en vacío y en operación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de flujo de aire unidireccional (en la superficie de trabajo), cuando corresponda.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cumplimiento de las especificaciones de temperatura y humedad relativa.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesos de esterilización, si corresponde (por ejemplo, esterilización in situ SIP).</li> </ul>		
Podrían añadirse otras pruebas en función del grado tecnológico de la instalación.		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
El protocolo de calificación debe incluir métodos de prueba y criterios de aceptación.		
<b>Calificación del desempeño</b>		
La calificación del desempeño se realiza para verificar que la instalación, el equipo o los sistemas, conectados entre sí, funcionan de manera efectiva y reproducible en función de las especificaciones aprobadas para el equipo RAB's. Esta calificación debe ejecutarse con producto o material equivalente de producto y debe cubrir todo el espacio de trabajo, turno y el personal.		
Los operadores deben estar entrenados, capacitados y calificados para manipulaciones asépticas, manejo de sustancias de alta potencia y productos biológicos activos.		
La siguiente lista corresponde a las pruebas que forman parte de la calificación de desempeño:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partículas viables y no viables</li> </ul>		
<p>El concepto de monitoreo de los parámetros ambientales correspondientes debe basarse en el conocimiento del proceso. Las consideraciones comprenden, pero no se limitan a: el diseño del equipo, el equipo RABS y su entorno, la criticidad de los pasos del proceso y la evaluación del flujo de aire</p> <p>El programa de monitoreo microbiológico y sustancias activas para RABS debe incluir gases comprimidos, superficies, aire del cuarto y de suministro y salida, la sala circundante, la limpieza, esterilización, descontaminación, desinfección, diseño de las instalaciones, flujo de personal, flujo</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
de material o transferencias de material y cualquier otro material y equipo que pueda producir un riesgo de contaminación al personal.		
El número de puntos y lugares de monitoreo depende del diseño y el tamaño de los RABS, el tipo de actividades y su entorno, y debe evaluarse de acuerdo con una estrategia basada en el riesgo que garantice sistemáticamente niveles aceptables de partículas no viables, parámetros físicos, sustancias activas, así como una calidad microbiológica adecuada del aire, las superficies y los guantes (o medios trajes) dentro del RABS y en su entorno.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferenciales de presión</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Velocidad del aire</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperatura</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Humedad relativa.</li> </ul>		
La calificación de desempeño de RABS considera pruebas específicas tales como:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de guantes y mangas</li> </ul>		
Los guantes, las mangas y los medios trajes son los elementos más vulnerables de las contenciones del RABS en que los microorganismos transmitidos por el personal pueden pasar a través de orificios o hendiduras. Los guantes, las mangas y los medios trajes deben ser estériles cuando se colocan en las aberturas de los guantes.		
Después de la instalación, los guantes deben desinfectarse o sanitizarse.		
Deben definirse procesos de limpieza, desinfección o esterilización y almacenamiento de guantes, que comprendan ciclos máximos permitidos de limpieza		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
y esterilización y tiempos máximos de almacenamiento.		
Debido a la posibilidad de migración microbiana a través de orificios y hendiduras en los guantes, debe prestarse especial atención a la calidad higiénica de la superficie interna del guante instalado. La superficie interna del guante instalado debe mantenerse higiénica usando guantes debajo de los guantes del RABS.		
Se debe entrenar a los operadores para que desinfecten regularmente sus guantes de mano y el interior de los guantes RABS.		
Los guantes y las mangas deben cambiarse con una frecuencia establecida basada en datos históricos teniendo en cuenta parámetros clave como la frecuencia de su uso, la criticidad de la operación realizada y el número de ciclos de desinfección o esterilización. La justificación de la frecuencia y las condiciones de control y cambio deben documentarse.		
El programa de monitoreo y mantenimiento de guantes y mangas debe identificar y eliminar los guantes que carezcan de integridad y reducir al mínimo la posibilidad de poner en riesgo un producto y el personal.		
Las pruebas de integridad del sistema de guantes (guantes y, cuando sea posible, mangas) deberán realizarse utilizando al menos métodos visuales y físicos.		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
La metodología y la frecuencia de los ensayos de integridad deben definirse basados en una evaluación documentada del riesgo.		
Es posible que se requieran pruebas al principio y al final de cada lote, y después de intervenciones que puedan afectar la integridad de la unidad.		
Los diferentes tipos de pruebas de integridad en línea o fuera de línea incluyen:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de control de flujo (en línea - prueba de presión positiva o negativa).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caída de presión (prueba de presión positiva o negativa).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de aumento de oxígeno (en línea - prueba de presión negativa).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrada de agua.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escaneo de aerosoles.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspección visual.</li> </ul>		
En caso de falla de la integridad del guante o de la manga, debe llevarse a cabo una investigación para evaluar el impacto del producto y la contención. Debe existir una justificación para la sustitución preventiva de guantes, teniendo en cuenta, entre otras cosas, la exposición a sustancias de alta potencia productos químicos como los desinfectantes y la frecuencia de uso de los guantes.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación de procesos de esterilización y descontaminación con peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), si aplica.</li> </ul>		
El diseño del RABS debe permitir una fácil limpieza del equipo y sus superficies, deben limpiarse y		



"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
descontaminarse regularmente con agentes de limpieza y descontaminación adecuados y dichos procesos deben validarse.		
Debe prestarse especial atención a la eliminación de cualquier tipo de contaminación por partículas viables y no viables.		
La eliminación de una contaminación de partículas mediante la limpieza es un requisito previo para una desinfección y /o descontaminación efectiva. Especialmente las partículas generadas por el personal, residuos de silicón o partículas de polvo, que pueden haber entrado en el área crítica, durante trabajos de mantenimiento, pueden contener bacterias o esporas viables en grandes cantidades que pueden permanecer en el interior de la partícula y, por lo tanto, pueden sobrevivir incluso a procedimientos de desinfección o descontaminación.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba de simulación de procesos asépticos (<i>Media Fill</i>) prueba relacionada a la fabricación de RABS (si aplica).</li> </ul>		
Para la ejecución de esta prueba refiérase a la monografía de Esterilización apartado II. Proceso aséptico.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalos de tiempo máximos permitidos para los tiempos de espera.</li> </ul>		
Para todos los procesos realizados en el RABS, los tiempos máximos de espera permitidos deben definirse sobre la base de los datos de validación del proceso, por ejemplo, datos de monitoreo ambiental		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
y simulaciones de procesos asépticos, y justificarse con el apoyo de un enfoque basado en el riesgo.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Validación del llenado de campañas, (si aplica).</li> </ul>		
<b>5.2 AISLADORES</b>		
<b>Requerimientos de usuario</b>		
Estos comprenden elementos de la evaluación de atributos críticos de calidad (CQA) o parámetros críticos de proceso (CPP) y rangos relacionados con el equipo.		
Los requerimientos del usuario deben ser la base para escribir el plan de calificación del proyecto y deben ser aprobados antes iniciar la calificación de diseño.		
La información detallada del mismo debe ser la referencia para el diseño para generar las especificaciones funcionales.		
Los requerimientos del usuario generalmente incluyen, pero no se limitan a los siguientes aspectos:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos operativos, farmacéuticos, técnicos y funcionales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Selección del tipo de aislador apropiado.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de sistemas e interfaces con otros sistemas y/o equipos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requerimientos de desempeño.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos de seguridad.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo de alarmas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Servicios requeridos (por ejemplo, gases comprimidos, nitrógeno, suministro</li> </ul>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
eléctrico) que se proporcionarán dentro del aislador.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo de datos generados.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos generales del sistema informático / sistema de control (por ejemplo, auditoría de trazabilidad, registros y firmas electrónicas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Equipo de monitoreo ambiental, como contadores de partículas no viables y muestreadores de aire (activos).</li> </ul>		
Los requisitos de monitoreo ambiental deben definirse en las especificaciones de requerimientos de usuario y confirmadas durante la calificación.		
<b>Calificación de diseño</b>		
La calificación de diseño debe garantizar la disponibilidad de al menos los siguientes documentos aprobados:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación y Requerimientos de Usuario.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diseño de instalaciones, servicios, equipos y sistemas que cumplen con las normas aplicables.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones funcionales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dibujos técnicos (por ejemplo, diagrama del equipo e instrumentos (P&amp;ID) y Conexiones para servicios principales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones de materiales y superficies.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Especificaciones de parámetros críticos y tolerancias.</li> </ul>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción de los sistemas electrónicos de control y adquisición de datos, incluidos.</li> </ul>		
<p><b>Calificación de instalación</b></p>		
<p>Este debe demostrar que el equipo o sistema cumple con el diseño aprobado, las recomendaciones del fabricante y las especificaciones de los requerimientos del usuario.</p>		
<p>Los siguientes aspectos específicos deben ser cubiertos:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de que el aislador cumple con los criterios de diseño.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de la documentación de calibración.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de certificados (por ejemplo, sensores de temperatura, sensores de humedad relativa, sensores de presión).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de los aspectos físicos del aislador y sistemas de transferencia, si se utilizan (por ejemplo, dimensiones, materiales de construcción, sistema de guantes y mangas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de diagramas de diseño con identificación de cualquier interfaz.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Identificación y verificación de conexiones de servicios (por ejemplo, electricidad, suministro de aire) e instrumentos (incluido el muestreador microbiológico de aire).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Calibración de instrumentación y equipos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificación de conformidad de materiales con respecto al acabado de las superficies.</li> </ul>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>Compatibilidad del material con desinfectantes y agentes descontaminantes.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Revisión mecánica y ergonómica de puertos, medios trajes, guantes/mangas, conexiones, filtros.</li> </ul>		
<b>Calificación de operación</b>		
<p>Esta debe seguir después de la calificación de instalación. Las pruebas de la calificación de operación se permiten después de la conclusión o evaluación de la calificación de instalación. La calificación de operación se realiza para verificar que la instalación, el equipo o el sistema funcionen según lo previsto en todos los rangos operativos previstos incluido el sistema HVAC.</p>		
<p>El usuario debe verificar la funcionalidad del aislador con base en las siguientes pruebas</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba de integridad del filtro HEPA.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Conteo de partículas no viables.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo de recuperación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Funcionamiento de los controladores automáticos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantenimiento de cascadas de presión (si procede).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Integridad de la cámara (prueba de hermeticidad en puertas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prueba de fugas de guantes y sistema de manga y medio traje (si corresponde).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Parámetros clave (presión, alarmas).</li> </ul>		

"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas del generador del peróxido de hidrogeno.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles de ruido y luz.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compatibilidad del guante con agentes desinfectantes y agentes sanitizantes.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación de alarmas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de cambios de aire y velocidad del aire a la salida de los filtros HEPA.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón de flujo de aire en vacío y en operación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de flujo de aire unidireccional (en la superficie de trabajo), cuando corresponda.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cumplimiento de las especificaciones de temperatura y humedad relativa.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procesos de esterilización, si corresponde (por ejemplo, esterilización in situ SIP).</li> </ul>		
<p>Podrían añadirse otras pruebas en función del grado tecnológico de la instalación.</p>		
<p>El protocolo de calificación debe incluir métodos de prueba y criterios de aceptación.</p>		
<p><b>Calificación de desempeño</b></p>		
<p>La calificación de desempeño considera pruebas generales como:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo de partículas viables y partículas totales.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patrón de flujo de aire.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Velocidad de aire.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferenciales de presión.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Humedad relativa.</li> </ul>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
Sin embargo, la calificación de desempeño de los aisladores considera pruebas específicas tales como:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de guantes y mangas</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollo de ciclos de descontaminación incluyendo:</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios de mapeo químico</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios de mapeo de temperatura (aire y superficies)</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios de eficacia de descontaminación con Bioindicadores</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación del ciclo de descontaminación con:</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 corridas de desempeño consecutivas en cumplimiento con el criterio de aceptación en diferentes cargas con Bioindicadores.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mapeo de temperatura (diferentes cargas).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Validación del tiempo de aireación.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El tiempo de aireación se utiliza para eliminar el gas (por ejemplo: vapor de peróxido de hidrógeno) de la cámara del aislador para reducir su concentración a un nivel.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aceptable de seguridad (protección del operador) y con respecto a calidad (interacción potencial con el producto).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios y ensayos de permeabilidad con:</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medios de cultivo prueba de promoción de crecimiento, incluidos los medios para el monitoreo ambiental.</li> </ul>		



*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de permeabilidad de envases/taponos.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba bacteriostática y fungistática para medios de cultivo (aplicación de prueba de esterilidad).</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verificación de la permeabilidad</li> </ul>		
<p>Esta prueba está destinada a verificar que el agente de descontaminación no penetra en ciertos componentes de la carga en las condiciones del ciclo establecido.</p>		
<p>La penetración del agente de descontaminación puede inducir la degradación del producto (por ejemplo, producto terminado, medio de cultivo para control de calidad).</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simulación de procesamiento aséptico, (si aplica):</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 corridas iniciales en condiciones aeróbicas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si está justificado, 1 ejecución inicial en condiciones anaeróbicas.</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Programa periódico de simulación de procesamiento aséptico (cada 6 meses).</li> </ul>		
<p><b>5.3 SISTEMA HVAC</b></p>		
<p>Para el caso de los sistemas HVAC, la calificación debe efectuarse conforme a la monografía de HVAC en los apartados 5, 6, 7 y 8 del capítulo de Sistemas Críticos. Es importante mencionar que a fin de demostrar la contención requerida deben efectuarse pruebas específicas que garanticen la contención de partículas de alta potencia y/o biológicos.</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
<p><b>6. ENTRENAMIENTO Y CALIFICACIÓN DEL PERSONAL</b></p>		
<p>Todo el personal que trabaje con productos o materiales altamente activos o sensibilizantes debe estar informado con precisión sobre las características del producto, el riesgo para la salud y el medio ambiente y el equipo de protección adecuado para usar (por ejemplo, guantes, delantales, protección ocular, prendas totalmente cerradas).</p>		
<p>El personal debe ser entrenado sobre el manejo seguro y la respuesta ante situaciones de emergencia, debe contar los equipos necesarios para el manejo adecuado de tales emergencias.</p>		
<p>Las personas que trabajan en instalaciones que manejan y almacenan agentes biológicos peligrosos y toxinas deben ser capaces de identificar adecuadamente todos los peligros potenciales, estar entrenados, capacitados y calificados en las prácticas y procedimientos seguros necesarios. El estricto cumplimiento de las prácticas y procedimientos normalizados de operación es un elemento esencial de un programa de bioseguridad, ya que el incumplimiento de los procedimientos establecidos podría resultar en una exposición accidental al personal o la liberación involuntaria de agentes biológicos peligrosos y toxinas en la comunidad circundante o el medio ambiente.</p>		
<p>Se debe contar con un programa de capacitación y calificación aprobado para garantizar que el personal esté debidamente capacitado en la</p>		

*"2023, Año de Francisco Villa, el revolucionario del pueblo"*

Dice	Debe decir	Justificación*
operación, mantenimiento y control de las barreras primarias/ secundarias que se hayan implementado.		
<b>7.MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO</b>		
Para asegurar que el proceso y la contención se mantienen bajo control y que las instalaciones, equipos, sistemas y servicios mantienen su estado calificado se deben establecer periodos de evaluación, basada en la gestión de riesgos, para revisar periódicamente las barreras primarias/secundarias que se hayan implementado, equipos y sistemas para asegurar que mantienen su estado calificado y de control, y de requerirlo realizar una nueva calificación.		
Una vez establecido el estado calificado de las instalaciones, equipos y sistemas estos se deben mantener a través del monitoreo de rutina, procedimientos y contar en todo momento con la evidencia documental del cumplimiento de los programas de mantenimiento predictivo y preventivo, de calibración de instrumentos críticos de medición.		
Teniendo las instalaciones, equipos y sistemas controlados y con el estatus de calificado, se debe contar con un sistema de monitoreo continuo de los parámetros críticos de desempeño y su utilización se vuelve esencial.		
Todos los cambios deben gestionarse de acuerdo con un procedimiento de control de cambios aprobado. Deben analizarse los impactos en el estado calificado en la instalación, equipo y sistema.		

\*Para una mejor comprensión de su solicitud adjunte bibliografía u otros documentos que sustenten sus comentarios.