



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

## 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 2024, 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: \_\_\_\_\_

### EL TEXTO EN COLOR ROJO HA SIDO MODIFICADO

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <del>Esterilización</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |
| <b>II. PROCESO PROCESAMIENTO ASÉPTICO (PA)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| <b>1. Introducción</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| Esta <del>sección</del> <b>monografía</b> proporciona una revisión de los principios que deben aplicarse para la producción de artículos procesados asépticamente a fin de presentar un riesgo mínimo de contaminación microbiana en cada lote de producto terminado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| Los productos procesados asépticamente se fabrican partiendo de componentes que han sido esterilizados <b>y/o despirogenizados</b> mediante <del>uno</del> <b>cualquiera</b> de los procesos descritos <b>en la monografía de anteriormente en este capítulo</b> <del>Esterilización</del> <b>y el producto terminado no lleva esterilización terminal</b> . Por ejemplo, el producto a granel, si es un líquido filtrable, puede haber sido esterilizado por filtración. Los envases primarios vacíos <b>probablemente estén</b> esterilizados por calor o por gases, |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| los viales de vidrio por calor seco y los tapones <del>de caucho</del> por calor húmedo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |
| El PA requiere que cada una de las operaciones unitarias involucradas sean validadas independientemente y esta validación debe confirmarse en conjunto. La fabricación de productos terminados mediante procesamiento aséptico sólo es permitida cuando la esterilización terminal no es compatible con el producto. El Aseguramiento de Esterilidad proporcionado por el PA depende principalmente de dos factores: la tecnología empleada y del personal calificado que lleva a cabo el proceso. |            |                |
| Los requisitos de diseño, validación y mantenimiento adecuados para una instalación de PA tienen como objetivo principal:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| 1) <del>La participación</del> <del>provisión</del> de personal operativo calificado principalmente en las técnicas de trabajo bajo condiciones asépticas, y con el equipo y ropa apropiadas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| 2) <del>Un</del> medio ambiente con aire adecuadamente controlado por lo que respeta a partículas viables y no viables, temperatura y humedad relativa, diseñado adecuadamente y que permita, además, el mantenimiento eficaz de las unidades de suministro de aire.                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| El ambiente deseado se puede lograr gracias al alto nivel de tecnología de filtración de aire, lo que contribuye al aporte de este elemento con la calidad microbiológica y de partículas requerida. Las instalaciones incluyen sistemas de barreras primarias (en las cercanías del artículo                                                                                                                                                                                                      |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| expuesto) y secundarias en las que se lleva a cabo el procesamiento aséptico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| Para el diseño adecuado de una instalación de procesamiento aséptico se deben considerar características tales como acabados sanitarios y servicios auxiliares ocultos; esclusas de <del>vestido cambio de vestimenta</del> con espacio suficiente para el personal y almacenamiento de vestimenta <del>estéril esterilizada</del> ; separación adecuada entre las áreas donde el personal se prepara, y las áreas de procesamiento aséptico final, con disponibilidad, donde sea necesario, de dispositivos tales como esclusas <del>de aire</del> y duchas de aire, diferenciales de presión adecuados entre <del>áreas salas</del> con <del>mayor</del> presión positiva <del>en los cuartos</del> y zonas de procesamiento aséptico; empleo de flujo de aire unidireccional en las zonas en las que el producto o cualquiera de sus componentes se expongan al ambiente; cumpliendo con lo establecido en la monografía de HVAC, <del>de la FEUM</del> y un programa correctamente documentado de limpieza y sanitización. Se debe <del>establecer emprender un el</del> entrenamiento adecuado del personal en el manejo de técnicas asépticas, incluyendo el <del>procedimiento proceso</del> de <del>vestido vestimenta</del> para que, por ejemplo, los overoles, <del>batas</del> , guantes y otras protecciones para el cuerpo cubran sustancialmente todas las superficies de piel y mucosas expuestas. |            |                |
| <b>2. Términos y definiciones</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| <b>Aislador.</b> Equipo de procesamiento aséptico capaz de impedir el ingreso de contaminantes mediante la <del>separación física del interior al exterior y que es capaz de</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| estar sujeto a una biodescontaminación interior reproducible y donde los operadores siempre permanecen separados del interior del equipo mediante una barrera física absoluta.                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| <b>Área crítica.</b> Un área con flujo unidireccional (ISO Clase 5) diseñada para mantener la esterilidad de los materiales. El producto, sistema contenedor cierre y equipos esterilizados pueden quedar expuestos en áreas críticas.                                                                                                                                                                       |            |                |
| <b>Barrera.</b> Una separación física que brinda protección al área de procesamiento aséptico (ISO Clase 5) al separarla del entorno ambiental. Dichos sistemas utilizan con frecuencia en parte o en su totalidad las Tecnologías de Barrera conocidas como RABS o aisladores.                                                                                                                              |            |                |
| <b>Biocarga (Carga biológica).</b> A la cantidad y tipo de microorganismos que pueden estar presentes en cualquiera de los elementos de la fabricación, tales como personal, entorno de fabricación (aire y superficies), equipos, empaques de productos, materias primas (incluida el agua), materiales en proceso o productos terminados.                                                                  |            |                |
| <b>Cuarto limpio.</b> Referirse a la monografía de HVAC.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <b>Contaminación.</b> La introducción no deseada de impurezas de origen microbiológico (cantidad y tipo de microorganismos, pirógenos) o de partículas extrañas, en o sobre una materia prima, producto intermedio, principio activo o medicamento durante la producción, muestreo, envasado o reacondicionado, almacenado o transportado con el potencial de afectar negativamente la calidad del producto. |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>Descontaminación.</b> El proceso general de eliminación o reducción de cualquier contaminante (químico, desecho, residuo o microorganismo) de un área, objeto o persona. El método de descontaminación utilizado (por ejemplo, limpieza, desinfección, esterilización) debe elegirse y validarse para lograr un nivel de limpieza apropiado para el uso previsto del insumo.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| <b>Desinfección.</b> El proceso por el cual se logra la reducción del número de microorganismos por la acción irreversible de un producto sobre su estructura o metabolismo, a un nivel considerado apropiado para un propósito definido.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <b>Estéril.</b> Libre de microorganismos viables.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <b>Esterilización.</b> Proceso utilizado para dejar un producto libre de microorganismos viables.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <b>Estrategia de Control de la Contaminación (ECC).</b> Un conjunto planeado de controles para microorganismos, endotoxinas/pirógenos y partículas, derivado del actual conocimiento producto y el entendimiento del proceso que asegura el desempeño del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir atributos y parámetros relacionados con el principio activo, los excipientes, los materiales y componentes del medicamento, las condiciones de operación de las instalaciones y los equipos, los controles durante el proceso, las especificaciones del producto terminado, los métodos asociados y la frecuencia de seguimiento y control. |            |                |
| <b>Flujo de aire unidireccional.</b> Un flujo de aire que se mueve en una dirección definida, de manera consistente y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| uniforme, y a una velocidad suficiente, para barrer, de forma reproducible, las partículas del área de procesado o de ensayo crítica.                                                                                                                                                                                            |            |                |
| <b>Intervención.</b> Una manipulación o actividad aséptica realizada por personal, que ocurre dentro del área crítica.                                                                                                                                                                                                           |            |                |
| <b>Limpieza.</b> Al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| <b>Llenado aséptico.</b> Parte del procesamiento aséptico en el que un producto pre-esterilizado o fabricado asépticamente se dosifica y se sella en contenedores estériles en un área crítica, RABS o aislador.                                                                                                                 |            |                |
| <b>Nivel de Acción (Monitoreo Ambiental).</b> Resultado establecido del monitoreo microbiológico o de partículas que requieran un seguimiento inmediato y acciones correctivas.                                                                                                                                                  |            |                |
| <b>Nivel de Alerta.</b> Nivel establecido de monitoreo microbiano o de partículas totales que proporciona una alerta temprana de una posible desviación de las condiciones normales de operación; no necesariamente es motivo para una acción correctiva definitiva, pero normalmente requiere una investigación de seguimiento. |            |                |
| <b>Parison.</b> El tubo o placa de polímero extruido por la máquina BFS a partir del cual se forman los contenedores.                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| <b>Peor caso.</b> A la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de proceso, dentro de procedimientos normalizados de operación, que poseen la mayor oportunidad de falla en el                                                                                         |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.                                                                                                                                                             |            |                |
| <b>Procesamiento aséptico.</b> Manipulación de materiales estériles en un ambiente controlado, en el que el suministro de aire, las instalaciones, los materiales, el equipo y el personal están controlados para controlar la contaminación microbiana y de partículas a niveles aceptables. |            |                |
| <b>Programa de monitoreo ambiental</b> al establecimiento de una secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y totales en un ambiente controlado.                                                                  |            |                |
| <b>Prueba de promoción del crecimiento.</b> Prueba realizada para demostrar que los medios favorecerán el crecimiento microbiano.                                                                                                                                                             |            |                |
| <b>Sistema cerrado.</b> Un sistema en el cual el producto no está expuesto al ambiente circundante. Los sistemas cerrados no se abren hasta la conclusión de una operación. El uso del término «sistema cerrado», no se refiere a sistemas como los RABS o los sistemas aisladores.           |            |                |
| <b>Sistema de barrera.</b> Un sistema de separaciones físicas que brinda protección a la Clase de limpieza ISO 5 al separar parcialmente su interior del entorno circundante mediante flujo de aire.                                                                                          |            |                |
| <b>Sistema de barrera de acceso restringido (RABS).</b> Los RABS son sistemas de procesamiento aséptico (ISO Clase 5) destinados a reducir sustancialmente la                                                                                                                                 |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| contaminación transmitida por humanos dentro del entorno aséptico donde los productos, contenedores, cierres y equipos estériles están expuestos mediante el uso de dispositivos de separación y características mecánicas definidas en procedimientos de operación.                                                                                                                                          |            |                |
| <b>Sistema de Barrera Estéril (SBS).</b> Empaque mínimo que minimiza el riesgo de ingreso de microorganismos y permite la presentación aséptica del contenido estéril en el punto de uso.                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <b>Superficie crítica.</b> Superficie que podría entrar en contacto directo con un producto, incluidos sus envases o cierres, presentando un riesgo de contaminación.                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| <b>Unidad formadora de colonias (UFC).</b> Término microbiológico que describe una sola colonia detectable que se origina a partir de uno o más microorganismos. Las unidades formadoras de colonias se expresan normalmente como UFC por ml para muestras líquidas, UFC por m3 para muestras de aire y UFC por muestra, para muestras capturadas en medios sólidos, como placas de contacto o sedimentación. |            |                |
| <b>Zona de procesamiento crítico.</b> Ubicación dentro del área de procesamiento aséptico en la que el producto y las superficies críticas están expuestas al medio ambiente.                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| <b>3. Gestión de Riesgos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| El diseño de las operaciones del proceso aséptico y las decisiones sobre los controles de proceso deben efectuarse implementando un enfoque sistemático de gestión de riesgo con el objetivo de identificar los peligros;                                                                                                                                                                                     |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| analizar, evaluar, controlar, revisar, comunicar los riesgos potenciales que podrían contaminar el producto y comprometer la esterilidad.                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| El Control de la Contaminación debe incluir la planeación de controles para evitar o mitigar la contaminación: microbiológica, endotoxinas/pirógenos, partículas visibles y subvisibles; derivado del conocimiento del producto y el entendimiento del proceso, a fin de asegurar el desempeño del proceso y la calidad del producto.                                    |            |                |
| Los controles pueden incluir atributos y parámetros relacionados con los principios activos, los excipientes, los materiales y componentes del producto, las condiciones de operación de las instalaciones y los equipos, los controles durante el proceso, las especificaciones del producto terminado, los métodos asociados y la frecuencia de seguimiento y control. |            |                |
| A continuación, se detallan las etapas principales para la implementación de la gestión de riesgos en procesos asépticos:                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| <b>A. Evaluación de riesgos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| <b>A.1 Identificación de peligros en procesos asépticos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <p>Se debe identificar todos los peligros potenciales que podrían contaminar el producto durante el proceso aséptico. Esto incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Contaminación microbiológica:</b> Microorganismos como bacterias, hongos, levaduras y virus pueden provenir de diversas fuentes, como el personal, el aire, el agua, los equipos y los materiales.</li><li>• <b>Contaminación física:</b> Partículas como polvo, fibras, cabellos, pelusas que pueden contaminar el producto y afectar su calidad.</li><li>• <b>Contaminación química:</b> Sustancias químicas residuales de los procesos de fabricación; limpieza y desinfección de los componentes o herramientas de los equipos de fabricación, materiales de empaque primarios, pueden contaminar el producto y hacerlo inseguro.</li></ul> |            |                |
| <b>A.2 Análisis y valoración de riesgos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| <p>Se debe analizar y valorar los riesgos potenciales a los peligros identificados. Esto implica considerar la probabilidad de que ocurra cada peligro y la severidad de sus consecuencias, así como la capacidad de detectar el riesgo.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| <b>B. Control de riesgo:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| <p>El control de riesgos incluye la toma de decisiones para reducir y/o aceptar riesgos. El propósito del control de riesgo consiste en reducir el riesgo a un nivel aceptable. La cantidad de esfuerzo utilizado para el control de riesgos debe ser proporcional a la importancia del riesgo. Los tomadores de decisiones podrían utilizar diferentes</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| procesos, incluido el análisis costo-beneficio, para comprender el nivel óptimo de control de riesgos.                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| Se debe monitorear la efectividad de las medidas de control de la contaminación implementadas y revisar periódicamente la evaluación de riesgos. Esto permite identificar nuevos peligros, evaluar cambios en los procesos o las instalaciones, y actualizar las medidas de control según sea necesario. |            |                |
| <b>B.1 Reducción del riesgo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| Se deben implementar medidas de control para controlar, reducir o mitigar los riesgos a un nivel aceptable para cada peligro identificado, analizado y evaluado.                                                                                                                                         |            |                |
| <b>B.2 Aceptación del riesgo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| Una vez que se hayan implementado las medidas de mitigación, debe efectuarse una nueva valoración del riesgo con la finalidad de aceptar el riesgo o analizar el riesgo residual.                                                                                                                        |            |                |
| <b>C. Revisión del riesgo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| Debe implementarse un plan para la revisión periódica de los riesgos gestionados en los procesos asépticos que permita identificar nuevos peligros de contaminación por cambios o modificaciones en las operaciones y controles del proceso.                                                             |            |                |
| <b>D. Comunicación del riesgo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| Como parte de la implementación del sistema de gestión de riesgos en los procesos asépticos es importante comunicar los posibles riesgos y sus medidas de mitigación.                                                                                                                                    |            |                |
| <b>4. Tecnologías asépticas actuales para PA</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <p><del>Otras tecnologías adecuadamente operadas y validadas, las cuales han sido diseñadas para mitigar o eliminar la intervención humana, principal factor de contaminación en el PA, tales como los Sistemas de Barreras de Acceso Restringido (RABS), formado llenado sellado, soplado llenado sellado, y la tecnología de aisladores pueden proporcionar ambientes mejorados en los cuales el PA puede ser realizado. El uso de aisladores y procesos altamente automatizados con intervenciones muy poco frecuentes durante el proceso, mitigan el riesgo de contaminación y permiten una mayor flexibilidad en el diseño de la Simulación del Procesamiento Aséptico (SPA) por lo que respeta, por ejemplo, al número de viales necesarios para la simulación del llenado, su duración, y la representación para cambios múltiples de turnos, entre otros. El riesgo relativo y los aspectos propios de estas tecnologías, deben ser tomados en consideración cuando se evalúa el diseño de los estudios de SPA. La validación de los “sistemas de barrera” o de los “sistemas abiertos de barrera de acceso restringido” no se consideran aquí y deben estar validados, al igual que todo el proceso, con base en la gestión de los riesgos que se presentan.</del></p> |            |                |
| <p>Para mitigar o eliminar la intervención humana, principal factor de contaminación en el PA; se emplean distintas tecnologías asépticas, las cuales adecuadamente operadas y validadas, permiten contar y mantener condiciones asépticas durante la fabricación de los productos, es importante que estas tecnologías sean diseñadas conforme a los resultados de la gestión de riesgos del PA a fin de contar con equipos o tecnologías enfocadas a los Requerimientos de Usuario.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Algunas de las tecnologías empleadas actualmente son: <ul style="list-style-type: none"><li>• Sistemas de Barreras de Acceso Restringido (RABS).</li><li>• Aisladores.</li><li>• Sistemas de formado-llenado-sellado, soplado-llenado-sellado.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| Todas estas con la función principal de proveer ambientes mejorados en los cuales el PA pueda ser realizado, con intervenciones muy poco frecuentes durante el proceso y permitiendo la mitigación del riesgo de contaminación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| La descripción general de algunas de estas tecnologías y la calificación de los “sistemas de barrera” o de los “sistemas abiertos de barrera de acceso restringido”, aisladores son abordados en la monografía de <i>Contención</i> de la FEUM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| <b>A. Sistemas de barrera de acceso restringido (RABS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| Sistema que proporciona un entorno cerrado, pero no completamente sellado, el ambiente logrado en el interior cumple con condiciones ISO Clase 5 y utiliza paredes rígidas y guantes integrados para separar su interior del entorno del cuarto limpio. Las superficies internas del RABS se desinfectan y descontaminan con un agente esporicida. Los operadores usan guantes, medios trajes, Sistemas/puertos de transferencia rápida para realizar manipulaciones o transportar materiales al interior del RABS. Dependiendo del diseño, las puertas rara vez se abren y solo bajo condiciones estrictamente predefinidas. |            |                |
| Estos sistemas limitan el acceso del personal y los materiales al ambiente crítico, mediante sistemas mecánicos y de barrera. Estos tienen como finalidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| principal reducir de manera sustancial la contaminación transportada por el elemento humano al ambiente aséptico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| <del>Estos sistemas son sujetos de una desinfección profunda antes de su uso. Los sistemas RABS cerrados a menudo pueden descontaminarse y operarse de manera esencialmente idéntica a los aisladores.</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| <b>B. Aisladores</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Los aisladores eliminan el acceso directo del personal al ambiente crítico, mediante sistemas definidos mecánicos y de barrera; proporcionando una zona de trabajo interna que cumple con condiciones ISO Clase 5 y aislamiento continuo del ambiente externo (por ejemplo, el aire y el personal del área circundante). Están diseñados para eliminar la contaminación transportada por el elemento humano hacia el medio aséptico en donde el producto estéril, los contenedores, los cierres y el equipo están expuestos. Los aisladores se descontaminan y el ingreso del material se lleva a cabo mediante el empleo de sistemas de <del>transferenciaporte</del> validados. <del>Debe considerarse la operación de estos sistemas al diseñar la simulación del llenado.</del> |            |                |
| Hay dos tipos principales de aisladores:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| i. Los sistemas de aisladores cerrados excluyen la contaminación externa al interior del aislador al lograr la transferencia de material a través de una conexión aséptica al equipo auxiliar, en lugar del uso de aberturas al entorno circundante. Los sistemas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| cerrados permanecen sellados durante las operaciones.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| ii. 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 (por ejemplo, con sobrepresión continua) para excluir la entrada de contaminantes externos al aislador.                                                                                                                                                                               |            |                |
| Debe considerarse la operación de estos sistemas al diseñar la simulación del llenado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| <b>C. Formado-llenado-sellado (FFS) y soplado-llenado-sellado (BFS)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| Se trata de un proceso de llenado automatizado, el cual construye el contenedor principal a partir de un rollo plano continuo de película de empaque mientras simultáneamente llena el contenedor formado con el producto y sella los contenedores llenos en un proceso continuo. Los dos tipos más comunes de máquinas BFS son el tipo lanzadera (con corte Parison) y el tipo rotativo (Cerrado Parison).                                                                                                    |            |                |
| Los procesos FFS pueden utilizar un sistema de una sola banda (donde un solo rollo plano de película se envuelve sobre sí mismo para formar una cavidad) o un sistema de doble banda (donde dos rollos planos de película se juntan para formar una cavidad), a menudo con la ayuda de moldes al vacío o gases a presión. La cavidad formada se llena, se sella y se corta en secciones. Las películas suelen consistir en un material polimérico, una lámina recubierta de polímero u otro material adecuado. |            |                |
| <del>El PA llevado a cabo en tecnologías FFS y BFS implica algunas condiciones únicas del proceso, las cuales deben</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <del>considerarse para su validación. En estos casos, las</del><br>consideraciones para la simulación del PA deben incluir,<br>al menos:                                                                                                                                                               |            |                |
| • La posibilidad de detectar la contaminación en los<br>contenedores de plástico opacos o transparentes.                                                                                                                                                                                               |            |                |
| • Las intervenciones que impliquen <del>manipulaciones</del><br><del>intervenciones</del> manuales en las áreas de formado,<br>cortado y ajuste/remoción, área de exposición de las<br>boquillas de llenado, conexiones asépticas, y<br>manipulaciones posteriores a la filtración.                    |            |                |
| • <del>Afectación de la operación de eliminación de los<br/>sobrantes del envase en la generación de fugas<br/>después del llenado.</del>                                                                                                                                                              |            |                |
| • Características de formación de espuma del medio de<br>cultivo que podría afectar el sellado de los<br>contenedores.                                                                                                                                                                                 |            |                |
| • <del>Los volúmenes de llenado, incluyendo volúmenes<br/>menores al normal, que pueden afectar la formación<br/>del contenedor.</del>                                                                                                                                                                 |            |                |
| • El efecto en el medio de cultivo de la exposición al<br>calor y tiempo de duración del contenedor abierto.                                                                                                                                                                                           |            |                |
| • <del>El efecto sobre la integridad del envase posterior al<br/>llenado al separar las unidades.</del>                                                                                                                                                                                                |            |                |
| <del>El riesgo relativo y los aspectos propios de estas<br/>tecnologías deben ser tomados en consideración cuando<br/>se evalúa el diseño de los estudios de SPA ya que estas<br/>tecnologías pueden brindar una mayor flexibilidad en el<br/>diseño de la Simulación del Procesamiento Aséptico</del> |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| (SPA) por lo que respecta, por ejemplo, al número de viales necesarios para la simulación del llenado, su duración, y la representación para cambios múltiples de turnos, entre otros.                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <b>5. Elementos implicados Operaciones-unitarias implicadas en el PA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| Dado que el PA se compone de la integración de múltiples elementos que, en su conjunto, tienen como finalidad mitigar o eliminar la posible contaminación que puede ingresar tanto al ambiente crítico, como al producto, cada una de las siguientes operaciones deben estar previamente <b>calificada y/o validadas</b> , antes de iniciar el PA:                                                                        |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>El área, incluyendo los acabados sanitarios, <b>las condiciones ambientales as-built, estática y dinámica de la misma</b>, los materiales de construcción, los recubrimientos, la colocación de la maquinaria dentro del área, sus materiales de construcción, las instalaciones, los servicios, etc. <b>las condiciones ambientales estática y dinámica de la misma</b>.</li></ul> |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li><del>El Sistema HVAC, incluyendo los módulos de flujo unidireccional cuya validación se describe en la sección correspondiente de este capítulo.</del></li></ul>                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Los sistemas críticos involucrados en el PA (por ejemplo: <b>HVAC</b>, agua, aire comprimido, nitrógeno, vapor puro).</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li><del>La esterilización del producto y demás componentes, incluido el envase primario, procesos que deben validarse de acuerdo con a la sección correspondiente</del></li></ul>                                                                                                                                                                                                      |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <del>en este mismo capítulo. En el caso de esterilización realizada a cabo por terceros, la responsabilidad de su validación es del fabricante del producto, así como de la conservación de la misma durante el transporte de las instalaciones del tercero hasta el ingreso al ambiente crítico del fabricante.</del>                                                                                                                                                             |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Las operaciones unitarias involucradas en el PA (por ejemplo: esterilización de soluciones por filtración, validación de filtros de esterilizantes y sus pruebas correspondientes, esterilización y/o despirogenización de los componentes, etc.)</li></ul>                                                                                                                                                                                  |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>La integridad del sistema contenedor-cierre para asegurar la conservación de la esterilidad del producto una vez liberado.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>El personal involucrado en el PA (por ejemplo: personal de base, personal que ingresa en forma eventual, como pueden ser los mecánicos, inspectores, microbiólogos, etc.)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li><del>La calificación de todo el personal que ingresa al área crítica, incluyendo tanto al personal de base, como al personal que ingresa en forma eventual, como pueden ser los mecánicos, inspectores, microbiólogos, etc., en cuanto a su técnica de vestido, el comportamiento dentro del área, y el manejo aséptico de los materiales. Este punto, por ser uno de los más importantes, se trata en la siguiente sección.</del></li></ul> |            |                |
| <b>PERSONAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Como se ha mencionado anteriormente un elemento importante para el éxito del procesamiento aséptico es el personal, por ser una posible fuente de contaminación para el producto. De allí la necesidad de establecer medidas de control específicas para este, las cuales van desde el establecimiento de indumentaria y equipos de protección específicos y el establecimiento de tiempos de permanencia en las áreas de procesamiento aséptico, hasta la necesidad de que todo el personal involucrado esté capacitado, entrenado y calificado.                                                                                                                                                                         |            |                |
| El personal que labore en las áreas de fabricación de PA debe recibir capacitación específica en los procedimientos que empleará en sus actividades, entrenamiento detallado para realizar sus funciones específicas y, posteriormente, ser calificado a fin de contar con evidencia documental que demuestre que es capaz de llevar a cabo sus funciones.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Para las operaciones asépticas, la capacitación y entrenamiento debe incluir técnicas de vestido y desvestido, operaciones en áreas limpias, entrenamiento básico en microbiología y operaciones específicas para las áreas limpias, capacitación para las intervenciones en áreas limpias, Buenas Prácticas de Fabricación, procedimientos para el desempeño o comportamiento dentro de las áreas de fabricación, técnicas asépticas, así como las funciones específicas que realizan tales como filtración, armado y desarmado de maquinaria y equipo, ajustes, reparaciones, mantenimiento, limpieza, sanitización, operación, manipulación aséptica de los componentes y del producto, la transferencia, el muestreo, |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| el monitoreo y otras intervenciones involucradas al PA, incluidos los trabajos de mantenimiento correctivo y/o preventivo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| Para el entrenamiento inicial del personal, el ingreso a las áreas de fabricación debe ser supervisado estrechamente y siempre deben estar acompañados de otra persona que tenga su calificación vigente, así mismo, se debe evitar que su ingreso se efectúe durante las etapas críticas del PA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| Una vez efectuada la capacitación y entrenamiento satisfactoriamente debe efectuarse la calificación del personal. Los requisitos para la calificación del personal de las áreas asépticas deben estar escritos en un procedimiento y deben contar con registros de los resultados que avalen la calificación del mismo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| La calificación inicial del personal que labore en las áreas de PA debe incluir pruebas para demostrar su dominio de la técnica aséptica, vestido/desvestido que debe evidenciarse al realizar con éxito una prueba de manipulación y movimientos dentro de las áreas limpias, que por decisión del establecimiento podrá ser grabado a fin de observar el comportamiento y movimientos durante las operaciones. La demostración final del éxito de la capacitación y el otorgamiento de la calificación al personal será el haber participado exitosamente en una SPA realizando las mismas funciones o actividades que van a efectuar durante la producción real. |            |                |
| Partiendo de dicha premisa únicamente podrán ingresar y trabajar en áreas asépticas el personal que haya cumplido satisfactoriamente su calificación. El personal debe ser                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| evaluado en técnicas asépticas por lo menos una vez al año, mediante su participación en un estudio de SPA.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| El estado calificado del personal se pierde si presenta uno o más de los siguientes puntos:                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Si al efectuar la evaluación de técnica aséptica como parte del estudio de llenado simulado existe falla inherente a su desempeño.</li></ul>                                                                                                                                                                                                              |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Si llevan a cabo operaciones o trabajos que se consideren inaceptables en las áreas de PA.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Si falla en las pruebas de ejecución de técnicas de vestido y desvestido.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Si su tendencia de resultados microbiológicos es ascendente.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| El personal que pierda el estado calificado no podrá ingresar nuevamente a las áreas asépticas hasta ser reentrenado e implementar las acciones correctivas necesarias para su reincorporación al PA.                                                                                                                                                                                           |            |                |
| Todo el personal que labore en las áreas de PA, aun cuando ya esté calificado debe encontrarse bajo un programa integral de capacitación y adiestramiento continuo, dichas actividades deben encontrarse establecidas en procedimientos y deben incluir entre otros: conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestimenta, reglas de higiene y otros temas específicos a sus actividades. |            |                |
| Como parte del estudio de llenado simulado debe efectuarse monitoreo del personal de su uniforme y                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| guantes en uso, también podrán efectuarse monitoreos adicionales como parte de la calificación del personal, las particularidades de dicha actividad son abordadas en la sección de monitoreo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| El personal que labora en áreas asépticas debe ser monitoreado al menos cada seis meses para infecciones de piel y mucosas. Además, debe ser adiestrado para dar aviso cuando padezca alguna enfermedad de esta naturaleza y deberá ser retirado del área aséptica en cuanto informe de su condición hasta que se demuestre que se haya recuperado completamente del padecimiento. Para este fin, el personal involucrado en el PA debe incluir en su entrenamiento el dar aviso a su supervisor de cualquier padecimiento en cuanto lo perciba o le sea detectado. |            |                |
| <b>CONTROL AMBIENTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| Un programa de control ambiental debe ser capaz de detectar oportunamente una desviación adversa de las condiciones microbiológicas de modo tal que permita tomar acciones correctivas significativas y efectivas. Es responsabilidad del fabricante desarrollar, iniciar, implementar y documentar tal programa de control ambiental microbiológico.                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| Aunque se analizan las recomendaciones generales para programa de control ambiental, es imperativo ajustarlo a las instalaciones y condiciones específicas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| El control de partículas totales en ambientes controlados, incluso mediante el uso continuo de instrumentos electrónicos, no suministra información acerca del                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| contenido microbiológico del ambiente. La limitación básica de los contadores de partículas es que miden partículas de 0.5 µm o mayores. Si bien los microorganismos del aire no son células individuales o que flotan libremente, con frecuencia se asocian a partículas de 10 a 20 µm. Los conteos de partículas, así como los conteos microbianos dentro de ambientes controlados varían según la localización del muestreo y las actividades que se desarrollan durante el muestreo. El control de partículas no viables y de microorganismos en el ambiente es una función de control importante para satisfacer los requisitos de cuartos limpios. |            |                |
| Los programas de control microbiano en ambientes controlados deben evaluar la eficacia de las prácticas de limpieza y esterilización realizadas por el personal que podrían afectar la biocarga del ambiente controlado. El control microbiano independientemente del diseño del sistema, no requiere forzosamente identificar y cuantificar todos los microorganismos presentes en los ambientes controlados. Sin embargo, el control ambiental de rutina, debe proporcionar información suficiente para determinar que el ambiente controlado se encuentra dentro de control de acuerdo a especificaciones.                                            |            |                |
| El control microbiológico ambiental y el análisis de datos por parte del personal calificado, permite mantener un estado de control en cuartos limpios y ambientes controlados. Debe realizar una muestra del ambiente durante la operación normal para recopilar datos significativos. El monitoreo microbiológico debe realizarse cuando se encuentre el personal operativo completo, los                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| materiales estén en la zona de trabajo y se estén desarrollando las actividades de proceso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| El control microbiológico de cuartos limpios y algunos otros ambientes controlados, cuando corresponda, debe incluir monitoreo de: aire ambiental, aire comprimido que se emplea en la zona crítica, superficies, equipos, recipientes de desinfección, pisos, paredes y la vestimenta del personal (por ejemplo: guantes, overoles). El objetivo del programa de control ambiental es obtener estimaciones representativas de la biocarga del ambiente. Cuando se tengan los datos recopilados y analizados, el personal capacitado debe evaluar las tendencias. Si bien es importante revisar los resultados ambientales con la frecuencia recomendada y especificada, también hay que revisar los resultados durante periodos prolongados para determinar tendencias. Las tendencias pueden visualizarse mediante la construcción de gráficas de control estadístico que incluyen niveles de alerta y de acción. El control microbiológico de ambientes controlados puede evaluarse en parte mediante estos datos de tendencias. Deben emitirse informes o resúmenes periódicos para alertar al gerente responsable. |            |                |
| Cuando se exceda el nivel microbiano especificado de un ambiente controlado, debe revisarse la documentación y hacer una investigación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Definir el alcance del problema, causas y acciones de acuerdo al sistema de calidad.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Recopilar la información de datos históricos.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluar el impacto en el producto o impacto en control ambiental.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluar necesidad de dejar el producto en cuarentena.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluar la necesidad de muestreos adicionales y planos de acción.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Notificación al personal responsable.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| Los detalles de la investigación podrían ser distintos según el tipo de producto y proceso. La investigación debe incluir una revisión de la documentación de mantenimiento de la zona, documentación de desinfección, parámetros físicos u operativos propios tales como cambios de temperatura y humedad relativa y la capacitación del personal involucrado. |            |                |
| Cuando se exceden los niveles de alerta debe realizarse una investigación dependiendo del sitio de muestreo que se encuentra fuera de especificación.                                                                                                                                                                                                           |            |                |
| <b>Aire</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| Revisar el nivel de actividad del personal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| Revisar el desempeño de patrones de flujo de aire y pruebas de humo, cambios de aire.                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |
| Revisar las técnicas de asepsia del personal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| Revisar los requisitos de vestimenta de acuerdo al área.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| Inspeccionar los filtros de aire en busca de perforaciones y la presión diferencial a través del filtro.                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                        | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Revisar los procesos de desinfección/sanitización, intervalos y eficacia de desinfectantes. |            |                |
| Verificar las presiones diferenciales particularmente respecto a la última sanitización.    |            |                |
| Evalúe el equipo mecánico como posible fuente de contaminación.                             |            |                |
| Evaluar la integridad de las superficies del cuarto (techo, paredes, piso).                 |            |                |
| Revisar de método y técnica de muestreo.                                                    |            |                |
| <b>Superficie</b>                                                                           |            |                |
| Investigue las superficies como posibles fuentes de contaminación.                          |            |                |
| Revisar los registros de limpieza para evaluar la sanitización/desinfección.                |            |                |
| Selección de agentes de limpieza, programa de sanitización.                                 |            |                |
| Revisar eventos inusuales durante la fabricación.                                           |            |                |
| Examine las áreas durante su uso.                                                           |            |                |
| Verifique la falta de algún control.                                                        |            |                |
| Determinar la sensibilidad de los microorganismos aislados al desinfectante empleado.       |            |                |
| Revise si detecta el microorganismo aislado en otras pruebas.                               |            |                |
| Revisar el método y la técnica de muestreo.                                                 |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>Personal</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| Revisar si detecta el microorganismo aislado en otras pruebas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| Verificar el estado de salud del personal involucrado en el proceso.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| Verificar el entrenamiento del personal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| Revisar capacitación adicional sobre prácticas de uso de vestimenta.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| Revisar el método y la técnica de muestreo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| Revisar las tendencias de todos los resultados de todas las revisadas mencionadas en esta tabla, las cuales deberán documentarse.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Después de la investigación, entre las acciones a tomar podrían incluirse el refuerzo de capacitación del personal para enfatizar el control microbiano del ambiente; muestreos adicionales y más frecuentes, desinfecciones adicionales, análisis adicionales de los productos, identificación del contaminante microbiano y su probable origen y determinar la necesidad de reevaluar los procedimientos normalizados de operación vigentes y si fuera necesario revalidarlos. |            |                |
| La revisión de los resultados de la investigación y de las pruebas permite determinar la importancia del nivel microbiano excedido y la aceptabilidad de las operaciones o productos procesados en tal condición. Las investigaciones y las razones relacionadas al curso de                                                                                                                                                                                                     |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                   | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| acción se deben documentar e incluir como parte del sistema general de gestión de calidad.                                                                             |            |                |
| Debe existir un programa de monitoreo ambiental de aire, superficies y personal descrito en un PNO, incluyendo:                                                        |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Los métodos deben ser adecuados a los requisitos de la clase a evaluar.</li></ul>                                                |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Procedimiento de muestreo por cada clase de área y tipo de muestreo (aire pasivo, aire activo, superficies, personal).</li></ul> |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Frecuencia de muestreo (duración, turnos, etc.).</li></ul>                                                                       |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Representación gráfica de los sitios de muestreo.</li></ul>                                                                      |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Métodos de prueba: medios a emplear, equipo a usar.</li></ul>                                                                    |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Formatos de informe.</li></ul>                                                                                                   |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Metodología para el análisis de tendencia.</li></ul>                                                                             |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Debe realizar un control gráfico para evaluar la tendencia del monitoreo ambiental.</li></ul>                                    |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Tipo de monitoreo dinámico o estático.</li></ul>                                                                                 |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Procedimiento de contingencia en caso de resultados fuera de nivel.</li></ul>                                                    |            |                |
| Los sitios de muestreo deben ser seleccionados con una justificación basada en un análisis de riesgo, así como en los resultados de la calificación del sistema HVAC.  |            |                |
| Es esencial realizar pruebas adecuadas y optimizar las características físicas del cuarto limpio o del ambiente                                                        |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Debe decir                 | Justificación*               |                              |                                 |                            |                           |  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|--|--|
| controlado antes de completar la validación del programa de control microbiológico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                              |                              |                                 |                            |                           |  |  |
| Asegurar que el ambiente controlado funciona bien y según sus especificaciones de ingeniería ayuda a garantizar que la biocarga del ambiente cumple con los requisitos para el procesamiento aséptico. Dichas pruebas deben repetirse durante el control de rutina del cuarto limpio o del ambiente controlado y siempre que se realicen cambios importantes en el funcionamiento, proceso, flujo de personal, operación, flujo de materiales, sistemas de manejo de aire o distribución de equipos. |                            |                              |                              |                                 |                            |                           |  |  |
| <b>FACTORES CRÍTICOS EN EL DISEÑO E IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE CONTROL AMBIENTAL MICROBIOLÓGICO.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                            |                              |                              |                                 |                            |                           |  |  |
| El tipo de medio, líquido o sólido usado para el muestreo o con placas de microorganismos depende del procedimiento y equipos usados. Se debe evaluar la aptitud de todos los medios utilizados según el propósito previsto. El medio de crecimiento microbiológico sólidos multipropósito más común es el agar soja tripticaseína.                                                                                                                                                                  |                            |                              |                              |                                 |                            |                           |  |  |
| Los medios de cultivo recomendados pueden ser adicionados con aditivos para reducir o minimizar los efectos de agentes desinfectantes o de antibióticos o de cualquier otra sustancia que pueda inhibir el crecimiento al estar presente en los sitios de muestreo.                                                                                                                                                                                                                                  |                            |                              |                              |                                 |                            |                           |  |  |
| <table><tr><td><b>Monitoreo</b></td><td><b>Tipo de medio</b></td><td><b>Periodo de incubación</b></td></tr><tr><td><b>Para monitoreo de rutina</b></td><td>Agar de soja tripticaseína</td><td>30 a 35 °C durante 3 días</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Monitoreo</b>           | <b>Tipo de medio</b>         | <b>Periodo de incubación</b> | <b>Para monitoreo de rutina</b> | Agar de soja tripticaseína | 30 a 35 °C durante 3 días |  |  |
| <b>Monitoreo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Tipo de medio</b>       | <b>Periodo de incubación</b> |                              |                                 |                            |                           |  |  |
| <b>Para monitoreo de rutina</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Agar de soja tripticaseína | 30 a 35 °C durante 3 días    |                              |                                 |                            |                           |  |  |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                            |                                                                            |                                                                                                                                                                       | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Superficies<br>Placas de sedimentación<br>Muestreo cuantitativo de aire<br>Monitoreo de manos                   |                                                                            | cuando sólo se emplee para bacterias ó<br>De 30 a 35 °C durante 2 días<br>cuando lo emplee tanto para bacterias como para hongos seguido<br>20 a 25 °C durante 3 días |            |                |
| <b>Para monitoreo específico de hongos</b><br>Monitoreo empleando cualquier técnica                             | Agar dextrosa Sabouraud,<br>Agar dextrosa Sabouraud modificado             | 20 a 25 °C durante 5 días                                                                                                                                             |            |                |
| <b>Para monitoreo específico para anaerobios</b><br>Monitoreo empleando cualquier técnica                       | Agar de soya tripticaseína o cualquier otro medio adecuado para anaerobios | 30 a 35 °C durante 5 días bajo condiciones de anaerobiosis en jarra o algún otro método.                                                                              |            |                |
| Pueden emplearse otros medios de cultivo y diluyentes usados para muestreo o cuantificación de microorganismos: |                                                                            |                                                                                                                                                                       |            |                |
| a. Medios líquidos: solución salina triptonada, agua peptonada, solución salina amortiguada, gelatina           |                                                                            |                                                                                                                                                                       |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| amortiguada, gelatina amortiguada enriquecida, infusión cerebro corazón, caldo de soya tripticaseína.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| b. Medios sólidos: agar nutritivo, agar extracto glucosado de triptona, agar lecitina, agar infusión cerebro corazón, agar para placa de contacto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| En general, las pruebas para anaerobios estrictos no son de rutina. Sin embargo, si las condiciones o investigación lo justifican, como por ejemplo, la identificación de tales organismos en instalaciones de prueba de esterilidad justificaría realizar monitoreo frecuente para anaerobios.                                                                                                                                                                                       |            |                |
| Debe evaluarse la capacidad de promover el crecimiento de cualquiera de los medios de cultivo para detectar y cuantificar los microorganismos que se desean encontrar. Además, para la prueba de promoción de crecimiento, puede emplearse la microflora representativa aislada del ambiente o las cepas ATCC preparadas a partir de esos aislamientos. Los medios deben ser capaces de promover el crecimiento con inoculaciones de menos de 100 UFC de los microorganismos de reto. |            |                |
| Los procesos de esterilización de los medios de cultivo deben estar validados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| Un programa de control ambiental adecuado, debe incluir la identificación y evaluación de lugares de muestreo y la validación de métodos para el muestreo microbiológico del ambiente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Los métodos usados para la identificación de microorganismos aislados deben verificarse usando microorganismos indicadores.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| No se debe introducir contaminación a un cuarto limpio de fabricación como resultado del uso de medios o equipo de muestreo contaminados. El uso de medios preparados asépticamente representa una preocupación especial. Siempre que sea posible, se deben esterilizar terminalmente los medios de muestreo y sus envolturas por calor húmedo, radiación u otros medios adecuados.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |
| Cuando se deban usar medios preparados asépticamente, los analistas deberán llevar a cabo una preincubación e inspección visual de todos los medios de muestra antes de introducirlos en el cuarto limpio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| <b>ESTABLECIMIENTO DE PLANES Y SITIOS DE MUESTREO.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| Resulta necesario determinar ubicaciones específicas para el muestreo de aire y de superficies durante el inicio o la puesta en servicio de un cuarto limpio u otro ambiente controlado. Entre las ubicaciones consideradas se deben incluir aquellas en la proximidad del producto, envases, cierres y superficies de contacto expuestas. Durante el procesamiento aséptico, al área en la que los envases, cierres y productos están expuestos a menudo se le denomina zona crítica-la zona crítica siempre es un ambiente clase A (ISO-5). Para operaciones asépticas, toda la zona crítica debe tratarse como un campo estéril. Ningún objeto no estéril, incluyendo las manos enguantadas del personal del cuarto limpio o un guante para RABS/aislador, debe entrar en contacto con un producto estéril, cierre de envase, estación de llenado o equipo de transporte o durante operaciones de procesamiento aséptico. Los operadores y el personal de |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| monitoreo ambiental nunca deben tocar partes estériles de transportadores, agujas de llenado, tolvas o cualquier otro equipo que esté dentro de la ruta de descarga del producto. Esto significa que es mejor realizar el monitoreo de estas superficies al final de las operaciones de producción.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| La frecuencia del muestreo depende del proceso de fabricación que se lleva a cabo dentro de un ambiente. Los ambientes clasificados que se usan solo para proporcionar un nivel general de biocarga menor en las áreas de fabricación de productos no estériles requieren monitoreo ambiental de menor frecuencia. Los ambientes clasificados en los que se llevan a cabo operaciones cerradas de fabricación, entre las que se incluyen fermentación, procesamiento estéril de un ingrediente farmacéutico activo y procesos químicos, requieren un número menor de sitios de monitoreo, así como monitoreo menos frecuente debido a que el riesgo de contaminación microbiana del entorno es comparativamente bajo. El monitoreo microbiológico de ambientes en donde los productos se llenan antes de la esterilización terminal a menudo es menos crítico que el monitoreo en las áreas de procesamiento aséptico. La cantidad de monitoreo requerido en las operaciones de llenado para esterilización terminal depende de la susceptibilidad de supervivencia en el producto y del potencial de proliferación de contaminación microbiana. La identificación y el número estimado de microorganismos resistentes a la esterilización posterior pueden ser más críticos que un monitoreo ambiental microbiológico de los ambientes de fabricación circundantes. |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| El usuario debe llevar a cabo un análisis de riesgos y desarrollar una justificación para las ubicaciones y frecuencias de muestreo para cada ambiente controlado. La clasificación de un cuarto limpio ayuda a establecer niveles de control, pero no implica que todos los cuartos con la misma clasificación deban tener los mismos niveles de control ni la misma frecuencia de monitoreo. El monitoreo debe reflejar los requisitos de control microbiológico de las actividades de fabricación o procesamiento.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| Las técnicas formales de evaluación de riesgos pueden conllevar a la formación de un programa de control de contaminación científicamente válido.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |
| La siguiente tabla sugiere frecuencias de muestreo en orden decreciente de frecuencia y según la criticidad o el riesgo para el producto del área muestreada. Esta tabla distingue entre el procesamiento aséptico en el que el personal está sujeto al uso aséptico de vestimentas y aquel en el que resulta apropiado un menor uso de vestimentas. Los planos de muestreo para monitoreo ambiental deben ser flexibles con respecto a las frecuencias del monitoreo; Asimismo, las ubicaciones del plan de muestreo se deben ajustar calculando en la tasa observada de contaminación y en los análisis de riesgos continuos. Los fabricantes, calculando en observaciones a largo plazo, pueden incrementar o disminuir el muestreo en una ubicación dada o eliminar una ubicación de muestreo. El muestreo en exceso puede ser perjudicial para el control de contaminación al igual que la falta de muestreo, por lo que considerar cuidadosamente los |            |                |



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Debe decir                                                     | Justificación*          |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|--|------------------------------|--|--------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------|------------|--|--|------------------------------|--|--|
| riesgos y las fuentes de contaminación pude ayudar a determinar la intensidad del muestreo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| La siguiente tabla muestra la frecuencia de muestreo (los operadores son vestidos asépticamente en estos ambientes con excepción de ambiente adyacente a aisladores). Esta recomendación no se aplica a las áreas de producción de productos no estériles u otros ambientes no clasificados en los cuales el vestido aséptico no se realiza):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| <table><tr><th>Área del punto de muestreo</th><th>Frecuencia de monitoreo</th></tr><tr><td colspan="2">Cuarto limpio/RABS</td></tr><tr><td colspan="2">Zona crítica (ISO 5 o mejor)</td></tr><tr><td>Monitoreo activo de aire</td><td>Continuo/durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado</td></tr><tr><td>Monitoreo de superficies</td><td>Al final de la operación</td></tr><tr><td rowspan="2">Todos los puntos</td><td>Área aséptica adyacente a la zona crítica</td></tr><tr><td>Cada turno operativo</td></tr><tr><td rowspan="2">Todos los muestreos</td><td>Otras áreas asépticas no adyacentes</td></tr><tr><td>Una vez al día</td></tr><tr><td colspan="2">Aisladores</td></tr><tr><td></td><td>Zona crítica (ISO 5 o mejor)</td></tr></table> | Área del punto de muestreo                                     | Frecuencia de monitoreo | Cuarto limpio/RABS |  | Zona crítica (ISO 5 o mejor) |  | Monitoreo activo de aire | Continuo/durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado | Monitoreo de superficies | Al final de la operación | Todos los puntos | Área aséptica adyacente a la zona crítica | Cada turno operativo | Todos los muestreos | Otras áreas asépticas no adyacentes | Una vez al día | Aisladores |  |  | Zona crítica (ISO 5 o mejor) |  |  |
| Área del punto de muestreo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Frecuencia de monitoreo                                        |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Cuarto limpio/RABS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Zona crítica (ISO 5 o mejor)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Monitoreo activo de aire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Continuo/durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Monitoreo de superficies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Al final de la operación                                       |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Todos los puntos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Área aséptica adyacente a la zona crítica                      |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Cada turno operativo                                           |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Todos los muestreos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Otras áreas asépticas no adyacentes                            |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Una vez al día                                                 |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
| Aisladores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Zona crítica (ISO 5 o mejor)                                   |                         |                    |  |                              |  |                          |                                                                |                          |                          |                  |                                           |                      |                     |                                     |                |            |  |  |                              |  |  |



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                        |  | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--|------------|----------------|
| Monitoreo activo de aire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Una vez al día                         |  |            |                |
| Monitoreo de superficies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Al final de la campaña                 |  |            |                |
| Todos los puntos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Área aséptica<br>adyacente al aislador |  |            |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Mensualmente                           |  |            |                |
| <b>DE SITIOS DE MUESTREO DENTRO DE CUARTOS LIMPIOS Y ÁREAS DE PROCESAMIENTO ASÉPTICO.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                        |  |            |                |
| La norma ISO 14644 sugiere una metodología de cuadrícula ( <i>grid approach</i> ) para la clasificación de partículas del aire totales en cuartos limpios. Esta metodología es adecuada para evaluar el desempeño de la calidad del aire en relación a las partículas totales en función del objetivo de su diseño.                                                                                                  |                                        |  |            |                |
| Asimismo, las cuadrículas pueden tener un gran valor para el análisis de riesgos por contaminación microbiana, aunque, en general las cuadrículas que no presentan actividad por parte del personal propenden a bajos niveles de contaminación. La contaminación microbiana está profundamente relacionada con el personal, por lo que el monitoreo microbiológico en ambiente sin personal tiene un valor limitado. |                                        |  |            |                |
| Para seleccionar de la mejor manera los sitios de muestreo se deben tomar en cuenta la actividad humana durante las operaciones de fabricación. La observación y el mapeo cuidadosos del cuarto limpio durante la fase de calificación pueden proporcionar información útil relacionada con el movimiento y la ubicación del personal. Semejante observación puede generar también                                   |                                        |  |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| información importante sobre las manipulaciones e intervenciones más frecuentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| La ubicación y movimiento de personal dentro del cuarto limpio se correlacionan con el riesgo de contaminación para el ambiente y para los procesos que se llevan a cabo dentro de dicho ambiente. Los sitios de muestreo deben seleccionarse de tal manera que evalúen el impacto del movimiento y el trabajo del personal dentro del área, en particular las intervenciones y manipulaciones dentro de la zona crítica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| La vía más probable de contaminación es a través del aire, por lo que las muestras más críticas para evaluación de riesgos son aquellas relacionadas con la contaminación transmitida por el aire cerca de materiales estériles expuestos. Otras áreas de preocupación son los puntos de ingreso donde los equipos y materiales se mueven desde áreas con clasificaciones más bajas hacia áreas con clasificaciones más altas. El esquema de monitoreo debe incluir las áreas dentro y alrededor de las puertas y exclusas de aire. Se acostumbra también muestrear paredes y pisos: de hecho, el muestreo en estas ubicaciones puede proporcionar información sobre la efectividad del programa de sanitización. El muestreo de estas ubicaciones puede llevarse a cabo relativamente con poca frecuencia, debido a que es poco probable que la contaminación afecte al producto. Los operadores nunca deben tocar los suelos ni paredes y, por consiguiente, no debería presentar la transmisión mecánica de contaminación de estas superficies a las áreas críticas donde se encuentra expuesto el producto. |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                          | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Los fabricantes generalmente deben monitorear las superficies dentro de zonas críticas, aunque dicho control debe realizarse únicamente al final de las operaciones. Se deben evitar residuos de medios o diluyentes de hisopos húmedos sobre las superficies, debido a que pueden ocasionar la proliferación de microorganismos. Además, la limpieza de superficies para eliminar diluyentes o medios requiere la intervención y movimientos de personal, lo que puede resultar en la liberación de contaminación microbiana dentro de la zona crítica y puede perturbar el flujo de aire. Ejemplos de selección de sitios de muestreo: |                                                                                          |            |                |
| <b>Sistema</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Sitio</b>                                                                             |            |                |
| Aire ambiental (línea de llenado)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Cerca de contenedores abiertos o llenos                                                  |            |                |
| Aire de cuarto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Cerca al área de trabajo, cerca de extracción, donde hay mayor circulación del personal. |            |                |
| Superficies (instalación)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Manijas de puertas, paredes, cortinas.                                                   |            |                |
| Superficies (equipo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Línea de llenado, tableros de control, tapas, etc.                                       |            |                |
| Áreas de microbiología ( manifold )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Cerca de la fuente de vacío                                                              |            |                |
| Operadores de línea de llenado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Impresión de dedos como mínimo, sobre la vestimenta orientada a axilas, boca, etc.       |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Flujos laminares | Cerca de la zona de trabajo, donde existe mayor cantidad de movimientos, etc. |            |                |
| <b>PARÁMETROS DE CONTROL MICROBIOLÓGICO EN CUARTOS LIMPIOS, AISLADORES Y RABS.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                  |                                                                               |            |                |
| Desde principios de 1980, los fabricantes han establecido niveles de alerta y acción para monitoreo ambiental. En años recientes, se ha reducido en buena medida la diferencia entre los niveles de alerta y acción, especialmente en ambientes clase A (ISO 5). El crecimiento y la recuperación en valoraciones microbiológicas presentan una variabilidad normal en el intervalo de + 0.5 log 10. Los estudios sobre muestreadores de aire microbiológicos activos indican que es posible una variabilidad mayor a diez veces de los dispositivos de muestras comunes usados. Como resultado de esta variabilidad inherente y del error de muestreo indeterminado, la supuesta diferencia entre, por ejemplo, un nivel de alerta de 1 UFC y un nivel de acción de 3 UFC no son analíticamente significativas. Desde el punto de vista científico, no es válido tratar las diferencias que se encuentran dentro de los intervalos esperados, y por tanto normales, como numéricamente diferentes. |                  |                                                                               |            |                |
| Debido a la exactitud y precisión limitadas de los ensayos de crecimiento y recuperación microbiana, los analistas pueden considerar la frecuencia con la que se detecta contaminación en lugar de números absolutos de Unidades formadoras de colonias detectadas en una sola muestra.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |                                                                               |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Asimismo, una Unidad formadora de colonias no es una enumeración directa de microorganismos presentes, sino una medición de la contaminación que pudiera haberse originado de un grupo de organismos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Se deben determinar las tasas de recuperación de contaminación promedio para cada ambiente de cuarto limpio, mientras que los cambios en las tasas de recuperación de contaminación en un sitio determinado o dentro de un cuarto determinado pueden indicar la necesidad de acciones correctivas. Dentro de la zona clase A (ISO-5), los métodos actuales pueden permitir la consecución de tasas de recuperación del aire y de superficies del 1 % o menores. Las tasas de recuperación de contaminación para RABS cerrados y sistemas de aisladores deben ser significativamente menores y se puede esperar que sean < 0.1 %, según los resultados de monitoreo publicados.       |            |                |
| La contaminación observada en múltiples sitios en un ambiente dentro de un solo período de muestreo puede indicar un aumento en los riesgos para el producto y se debe evaluar cuidadosamente. Asimismo, la aparición de contaminación casi de manera simultánea en múltiples sitios puede ser generada por una técnica de muestreo deficiente, por lo que se requiere una cuidadosa revisión antes de formular conclusiones sobre la potencial pérdida de control. Volver a muestrear un ambiente varios días después de la contaminación ofrece poco valor, debido a que las condiciones durante un muestreo pueden ser difíciles de duplicar con exactitud durante otro muestreo. |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Las muestras de superficies también se pueden tomar de vestimentas para cuartos limpios. Se debe enfatizar el muestreo de personal durante la validación, el cual se debe llevar a cabo una vez terminado el trabajo de producción a fin de evitar la contaminación adventicia de las vestimentas. En este caso, el promedio también debe ser < 1 % para estos sitios de muestreo. Los guantes en RABS y aisladores cerrados deben cumplir con la expectativa más rigurosa para tasas de recuperación de contaminación de < 0.1 %.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |                |
| Debido a la variabilidad inherente de los métodos de muestreo microbiano, las tasas de recuperación de contaminación representan una medición más útil de los resultados de tendencias que enfocarse en el número de colonias recuperadas de una muestra determinada. La siguiente tabla proporciona las tasas de recuperación recomendadas para ambientes de procesamiento aséptico. La tasa de incidencia de 1% significa que únicamente el 1% de las muestras tomadas presentan contaminación, independientemente del número de colonias. En otras palabras, el 99 % de las muestras tomadas están completamente exentas de contaminación. Las tasas de recuperación de contaminación que son más altas que las recomendadas en la tabla siguiente pueden ser aceptables en cuartos con clasificaciones similares que se usan para actividades de bajo riesgo. Las acciones se vuelven necesarias cuando la tasa de recuperación de contaminación presenta tendencias superiores a estas recomendaciones durante un período significativo. |            |                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                     |                              |                                                     |                                 |                                       |  | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|------------|----------------|
| Clase de cuarto                          | Muestra o de aire activo (%) | Sedimentación en placa (9 cm) 4 h de exposición (%) | Placas de contacto o hisopo (%) | Impresión de guantes o vestimenta (%) |  |            |                |
| Aislado r/RABS cerrado (Clase A o mejor) | < 0,1                        | < 0,1                                               | < 0,1                           | < 1                                   |  |            |                |
| Clase A (ISO-Clase 5)                    | < 1                          | < 1                                                 | < 1                             | < 1                                   |  |            |                |
| Clase B                                  | < 3                          | < 3                                                 | < 3                             | < 3                                   |  |            |                |
| Clase C (ISO-Clase 7)                    | < 5                          | < 5                                                 | < 5                             | < 5                                   |  |            |                |
| Clase D (ISO-                            | < 10                         | < 10                                                | < 10                            | < 10                                  |  |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |  |  | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|------------|----------------|
| Clase 8)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |  |  |  |            |                |
| La frecuencia de detección se debe basar en datos de monitoreo reales y se debe basar en datos de monitoreo reales y se debe retabular mensualmente. Los niveles de acción deben basarse en la capacidad empírica del proceso. Si las frecuencias de detección exceden las recomendaciones de la tabla anterior o son mayores que la capacidad establecida del proceso, entonces deben tomar acciones correctivas.                                                                                                                                                                |  |  |  |  |  |            |                |
| Las variaciones superiores a aproximadamente 15 UFC recuperadas de una sola muestra clase A (ISO-5), derivadas del aire, de superficie o del personal, deben ocurrir con la menor frecuencia posible. La ocurrencia de variaciones semejantes en clase A (ISO-5) puede ser indicativa de una pérdida importante de control cuando éstas se presentan dentro de la zona crítica clase A (ISO-5) con estrecha proximidad al producto y los componentes. Por consiguiente, cualquier variación en muestras clase A (ISO-5) >15 UFC requiere una investigación cuidadosa y minuciosa. |  |  |  |  |  |            |                |
| Una consideración clave para un número anormalmente alto de microorganismos recuperados radica en si el incidente está aislado o si se correlaciona con otras recuperaciones. Se debe revisar la tendencia de cuenta microbiana de al menos dos semanas previas al incidente de cuenta anormalmente alta, de modo que se revise si existen cuentas que indiquen un patrón inusual.                                                                                                                                                                                                |  |  |  |  |  |            |                |
| Asimismo, se deben considerar todas las cuentas microbianas incluyendo aquellas que se encuentran en el                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  |  |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| intervalo común de 1 a 5 UFC. La identificación de los microorganismos encontrados es un factor importante para llevar a cabo esta investigación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| En el caso de un solo valor atípico aislado, el establecimiento de una causa definitiva probablemente no sea posible, por lo que solo podrán considerarse medidas correctivas generales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Resulta inapropiado sugerir una causa raíz para la que no se cuenta con una evidencia científica sólida. Además, se debe ser consciente de la variabilidad del análisis microbiológico. Desde una perspectiva realista, no existen razones científicas para tratar una recuperación de 25 UFC como estadísticamente diferente de una recuperación de 15 UFC. Un valor de 15 UFC no debe considerarse significativo en términos de control de proceso, debido a que, en realidad, no existe diferencia entre una recuperación de 14 UFC y una de 15 UFC. Los microbiólogos deben usar un razonamiento científico práctico en sus metodologías para evaluar desviaciones. |            |                |
| <b>METODOLOGÍA E INSTRUMENTAL PARA MUESTREO MICROBIOLÓGICO DEL AIRE EN AMBIENTES CONTROLADOS.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |                |
| Los científicos en general aceptan que los organismos transportados por el aire, en ambientes controlados, pueden influir sobre la calidad microbiológica de los productos intermedios y terminados fabricados. También se acepta que la estimación de esos instrumentos y procedimientos usados para realizar estos análisis. Por lo tanto, cuando se utilizan otros métodos o equipos, debe determinarse la equivalencia general de los resultados                                                                                                                                                                                                                    |            |                |



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Debe decir                                                                                                                        | Justificación*                                                                                                                                     |            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| obtenidos. Se espera que los avances tecnológicos brinden innovaciones que mejoren la precisión y sensibilidad con respecto a la metodología actual y que puedan justificar un cambio en los números absolutos de organismos que se detectan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |  |  |
| En la actualidad, los muestreadores más usados en la industria farmacéutica y de dispositivos médicos son los muestreadores centrífugos y por impacto. Existen dos tipos de muestreo de aire: el semicuantitativo por sedimentación en placa y el muestreo cuantitativo que requiere definir el volumen de muestreo, algunos ejemplos de estos son: <i>Tamiz impactador</i> , <i>Slit to agar Sampler</i> , <i>Gelatine Filter sample</i> , <i>Centrifugal sampler</i> , entre otros. A continuación, se detallan algunos equipos disponibles en el mercado, sin embargo, el usuario tiene la responsabilidad de determinar la selección, conveniencia e idoneidad de cada muestreador. |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |  |  |
| <table><tr><th>Método/equipo</th><th>Ventaja</th><th>Desventaja</th></tr><tr><td><b>Sedimentación.</b><br/>Este método se basa en la exposición de placas de agar abiertas en el ambiente a ser muestreado. Detecta la contaminación por</td><td>Método sencillo, económico, prácticamente puede ser empleado cualquier medio de cultivo, pueden ser colocados en cualquier sitio,</td><td>Las cuentas microbianas no pueden ser correlacionadas con un volumen de aire, la disposición de las partículas se ve afectada por el tamaño de las</td></tr></table>                                                                                                                         | Método/equipo                                                                                                                     | Ventaja                                                                                                                                            | Desventaja | <b>Sedimentación.</b><br>Este método se basa en la exposición de placas de agar abiertas en el ambiente a ser muestreado. Detecta la contaminación por | Método sencillo, económico, prácticamente puede ser empleado cualquier medio de cultivo, pueden ser colocados en cualquier sitio, | Las cuentas microbianas no pueden ser correlacionadas con un volumen de aire, la disposición de las partículas se ve afectada por el tamaño de las |  |  |
| Método/equipo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ventaja                                                                                                                           | Desventaja                                                                                                                                         |            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |  |  |
| <b>Sedimentación.</b><br>Este método se basa en la exposición de placas de agar abiertas en el ambiente a ser muestreado. Detecta la contaminación por                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Método sencillo, económico, prácticamente puede ser empleado cualquier medio de cultivo, pueden ser colocados en cualquier sitio, | Las cuentas microbianas no pueden ser correlacionadas con un volumen de aire, la disposición de las partículas se ve afectada por el tamaño de las |            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                    |  |  |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                   | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| sedimentación por gravedad.                                                                                                          | permite muestreo de largos periodos de tiempo con cambios de placas, no requiere fuentes de poder.                  | partículas, la temperatura y el flujo/volumen de aire que pasa a través de su superficie, el medio puede secarse en largos periodos de tiempo. . No cuantitativo (por volumen de aire). El tiempo de monitoreo es largo, 4 a 5 h. Se diseña con posiciones fijas. |            |                |
| <b>Muestreador centrífugo. En inglés <i>Reuter centrifugal sampler</i>.</b> La unidad consiste en una hélice o turbina que aspira un | Se puede muestrear desde 40, 100, 1 000 litros de aire por minuto tiene opción de equipo a prueba de explosión, con | Un solo proveedor de tiras de cultivo, no es posible la calibración directa del volumen de muestras, hay riesgo de                                                                                                                                                |            |                |



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

| Dice                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| volumen conocido de aire hacia el interior de la unidad y luego impulsa el aire al exterior hacia una tira de agar nutritivo dispuesta tangencialmente sobre una base plástica flexible. | piezas autoclaveables, conveniente, velocidad de muestreo, es portátil, la fuente de poder es por baterías, el flujo de aire puede ser calibrado. | manipulación de las tiras al insertar y remover la tira de la cabeza del muestreador, puede provocar perturbaciones del flujo laminar por turbulencia del aire de entrada y salida, el muestreo es selectivo para partículas grandes por lo que puede dar cuentas más altas. |            |                |
| <b>Impactador de tamiz. En inglés Sieve impactor.</b> El aparato consiste en un recipiente diseñado para alojar una placa de Petri con                                                   | Con orificios centrales que reducen el escape de partículas viables, se limpia y desinfecta, hay                                                  | Requiere alto tiempo de muestreo, deben evaluarse varios metros cúbicos de aire para lograr                                                                                                                                                                                  |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                         | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| agar nutritivo. La cubierta de la unidad tiene perforaciones de un tamaño predeterminado. Una bomba de vacío extrae un volumen conocido de aire a través de la cubierta y las partículas del aire que contienen microorganismo s chocan sobre el medio de agar de la placa Petri. | autoclaveable s, puede ser conectado a PC alcanza un volumen de muestreo de 25, 1 500, 5 000 L, pueden emplearse diferentes tamaños de placas y filtros. Adecuada velocidad de muestreo, es portátil, la fuente de poder es por baterías, el flujo de aire puede ser calibrado. Algunos muestreadore s están disponibles con una serie de recipientes en cascada, con perforaciones | resultados de exactitud y precisión razonables, lo cual no es práctico. |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                            |  | Debe decir |  | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------|--|----------------|
|                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                               | de tamaño decreciente. Estas unidades permiten determinar la distribución de tamaño de las partículas que contienen microorganismos viables, basada en el tamaño de las perforaciones que dejan pasar las partículas a las placas de agar. |  |            |  |                |
| <b>Filtración.</b> La unidad está formada por una bomba de vacío con una manguera de extensión que termina en un portafiltros que puede ubicarse lejos, en el espacio crítico. | Se pueden medir grandes volúmenes de aire, se pueden elegir diferentes tipos de filtros y tamaños de poro, el uso de membrana de gelatina es útil para evitar | La membrana del muestreo debe ser colocada en medio de cultivo para la cuantificación de microorganismos, el equipo no es fácilmente                                                                                                       |  |            |  |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                      | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| El filtro está compuesto por fibras de gelatina dispuestas al azar, capaces de retener los microorganismos transportados por el aire. Después de un tiempo de exposición especificado, se retira asépticamente el filtro y se disuelve en un diluyente adecuado; luego se realiza la siembra sobre un medio de agar adecuado para estimar su contenido microbiano. | la desecación de microorganismos, el sistema de filtración es esterilizable, se usa en aisladores, el flujo de aire puede ser calibrado. | portátil. Se debe determinar si la tubería adicional altera el recuento viable del aire. Este efecto debe eliminarse o, si no es posible, debe introducirse un factor de corrección en el informe de los resultados. |            |                |
| <b>Muestreador de aire de ranura-agar. En inglés <i>Slit to agar</i></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Se pueden medir grandes volúmenes de aire, se tiene disponibilidad                                                                       | El equipo no es portátil, la tubería puede tener un efecto en la                                                                                                                                                     |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>sample (STA).</b><br>El instrumento está impulsado por una fuente acoplada de vacío controlable. La toma de aire se hace a través de una ranura estandarizada debajo de la cual se coloca una placa de Petri que gira lentamente y que contiene agar nutritivo. | del tiempo-concentración, se puede realizar muestreo remoto, se puede emplear para el muestreo de gas comprimido. | cuenta viable, algunos equipos no son esterilizables, algunos equipos requieren placas de 150 mm. Tienen generalmente una capacidad de muestreo de 80 L/min. Si se analiza un metro cúbico de aire, entonces se requiere un tiempo de exposición de 15 min. Podría ser necesario usar tiempos superiores a 15 min para obtener una muestra representativa. |            |                |
| <b>Atrio microbiológico</b>                                                                                                                                                                                                                                        | Con orificios centrales que                                                                                       | Requiere alto tiempo de                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                             | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>esterilizable.</b> La unidad es una variante del impactador de tamiz de una sola etapa. La cubierta de la unidad contiene orificios uniformemente espaciados de un tamaño de aproximadamente 6,35 mm (o 0,25 pulgadas). La base de la unidad aloja una placa Petri que contiene agar nutritivo. Una bomba de vacío controla el movimiento de aire a través de la unidad y se encuentran disponibles un centro de control de unidades Múltiples y una sonda de | reducen el escape de partículas viables, se limpia y desinfecta, hay autoclaveables, puede ser conectado a PC alcanza un volumen de muestreo de 25, 1 500, 5 000 L, pueden emplearse diferentes tamaños de placas y filtros. Adecuada velocidad de muestreo, es portátil, la fuente de poder es por baterías, el flujo de aire puede ser calibrado. Algunos muestreadores | muestreo, deben evaluarse varios metros cúbicos de aire para lograr resultados de exactitud y precisión razonables, lo cual no es práctico. |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                  | Debe decir |  | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|--|----------------|
| muestreo remota.                                                  | s están disponibles con una serie de recipientes en cascada, con perforaciones de tamaño decreciente. Estas unidades permiten determinar la distribución de tamaño de las partículas que contienen microorganismos viables, basada en el tamaño de las perforaciones que dejan pasar las partículas a las placas de agar. |                                                                  |            |  |                |
| <b>Muestreador por sistema de aire en superficie (Muestreador</b> | Se pueden medir grandes volúmenes de aire, se tiene disponibilidad                                                                                                                                                                                                                                                        | El equipo no es portátil, la tubería puede tener un efecto en la |            |  |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| <b>SAS por sus siglas en inglés).</b> Esta unidad integrada está formada por una sección de ingreso que aloja una placa de contacto de agar. Inmediatamente detrás de la placa de contacto hay un motor y una turbina que aspira aire a través de la cubierta perforada de la unidad hacia la placa de contacto de agar adecuada para estimar su contenido microbiano. | del tiempo-concentración, se puede realizar muestreo remoto, se puede emplear para el muestreo de gas comprimido. | cuenta viable, algunos equipos no son esterilizables. Tienen generalmente una capacidad de muestreo de 80 L/min. Si se analiza un metro cúbico de aire, entonces se requiere un tiempo de exposición de 15 min. Podría ser necesario usar tiempos superiores a 15 min para obtener una muestra representativa |            |                |
| <b>METODOLOGÍA PARA MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE SUPERFICIES EN AMBIENTES CONTROLADOS.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| Otro componente del programa de control microbiano en ambientes controlados es el muestreo de las superficies                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Debe decir | Justificación* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| de equipos, instalaciones e indumentaria personal usados en esos ambientes. La estandarización de métodos y procedimientos de muestreo de superficies no se ha tratado en la industria farmacéutica tan ampliamente como la estandarización de los procedimientos de muestreo de aire. Para minimizar los trastornos en las operaciones críticas, el muestreo de superficie se realiza al finalizar las actividades.                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| Muestreo de personal: se busca la detección de contaminantes viables en guantes y ropa mediante impresión de los dedos con guante sobre la placa de agar, uso de placas de contacto en antebrazo o al frente del cuerpo, se realiza durante validación y entrenamiento, así como en rutina, lo mejor es realizarlo cuando el personal va saliendo del área y debe estar definido en el procedimiento.                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| Muestreo de superficies, existen 3 tipos de muestreo:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Hisopo: La muestra se toma con hisopos humedecidos con agua estéril o solución salina o cualquier otro diluyente adecuado. Es el mejor método para superficies irregulares. Se dispersa en un diluyente para realizar la cuenta. Los hisopos pueden ser de alginato de calcio, algodón o dacrón. Recomendado para superficies altamente contaminadas. La muestra puede ser filtrada o colocada en agar. El área por donde se pasa el hisopo se define con una plantilla estéril de tamaño adecuado. En general es entre 24 y 30 cm<sup>2</sup>. El resultado se reporta UFC por hisopo o superficie</li></ul> |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| muestreada. La técnica de análisis y el muestreo puede afectar el resultado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Enjuague: Empleado para muestreo de grandes superficies, como tanques, trenes, etc. El agua es generalmente la solución de enjuague, después es tratada.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Placas de contacto/placa flexible: Generalmente se emplean placas de 55 mm de diámetro. Se presiona el medio suavemente contra la superficie, se incuba directamente. Se tiene que remover residuos del medio por ejemplo con hisopo impregnado de alcohol. Se emplea solo en superficies planas. Puede usarse directamente agar selectivo para la cuantificación específica de hongos, esporas, etc. La humedad del medio puede provocar confluencia de colonias. Se reporta UFC por placa de contacto o superficie muestreada.</li></ul>                                                                                             |            |                |
| El monitoreo de superficies se usa como una herramienta de evaluación ambiental en todos los tipos de ambientes clasificados. En los ambientes clase A (ISO-5) para procesamiento aséptico, el monitoreo se lleva por lo general cerca de áreas y superficies críticas. Las tolvas y rampas de alimentación que entran en contacto con superficies en cierres y agujas de llenado pueden ser analizadas para detectar contaminación microbiana. A menudo, en los cuartos limpios convencionales con personal, estas superficies de contacto con productos se esterilizan con vapor y se ensamblan asépticamente. La capacidad de los operadores para realizar manipulaciones |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Debe decir | Justificación* |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| asépticas se evalúa durante simulaciones del proceso o llenado de medios, aunque no es posible realizar de esta manera una validación verdadera de la técnica del operador. El monitoreo de superficies que se realiza en superficies que entran en contacto directo con partes o productos estériles se debe llevar a cabo únicamente después de haber completado las operaciones de producción. El muestreo de superficie no es una prueba de esterilidad y no debe considerarse un criterio para la liberación o rechazo del producto. Debido a que el personal debe tomar estas muestras asépticamente, resulta difícil establecer con certeza si la contaminación recuperada está relacionada con el producto. |            |                |
| <b>IDENTIFICACIÓN DE MICROORGANISMOS DEL PROGRAMA DE CONTROL AMBIENTAL.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| El programa de control ambiental incluye una adecuada identificación de la flora obtenida del muestreo periódico y mantenida en un cepario de manera adecuada. Si se conoce la flora habitual de los ambientes controlados, esto ayuda a identificar la flora microbiana encontrada en la instalación que se está controlando, y permite evaluar la eficacia de los procedimientos, métodos y agentes de limpieza y desinfección, así como los métodos de recuperación. La información reunida mediante un programa de identificación también puede resultar útil para investigar la fuente de contaminación, especialmente cuando se exceden los niveles de acción.                                                |            |                |
| La identificación de microorganismos aislados de las zonas críticas y lugares inmediatos a ellas debe tener                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |



“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                   | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| prioridad sobre la identificación de microorganismos de zonas no críticas:                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Áreas de procesos asépticos (puntos críticos): área de llenado, filtración estéril, procesamiento aséptico guantes y ropa: En general clase A (ISO 5), clase B.</li></ul>                                                        |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Otras zonas controladas (seleccionadas para revelar tendencias y organismos objetos). Aunque no es necesaria identificación, puede ser sólo morfología microscópica y colonial.</li></ul>                                        |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Control en proceso, prefiltración de muestras de biocarga.</li></ul>                                                                                                                                                             |            |                |
| Es necesario verificar los métodos de identificación y evaluar los equipos listos para usar según su propósito.                                                                                                                                                        |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Debe existir un PNO escrito para la caracterización e identificación de microorganismos incluyendo frecuencia de caracterización y métodos.</li></ul>                                                                            |            |                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>La caracterización puede incluir: morfología, gram, identificación manual o automatizada ( <i>Biomeriux vitek</i> , <i>MIDI</i> , <i>Biolog PE Applied Biosystems</i> , <i>Qualicom</i> , etc.).</li></ul>                       |            |                |
| <b>VALIDACIÓN DEL PA</b>                                                                                                                                                                                                                                               |            |                |
| La etapa final de la validación del PA se lleva a cabo mediante una serie de pruebas de Simulación del Procesamiento Aséptico (SPA) en cantidad suficiente, en las cuales el producto se sustituye por un medio de cultivo, el cual detectará la posible contaminación |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Debe decir | Justificación* |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| microbiológica que ingresa al producto cuando las condiciones del PA no son las adecuadas, y estas unidades son incubadas bajo condiciones que promueven el crecimiento de microorganismos, en el caso de encontrarse estos presentes en cada unidad de producto.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |
| Las pruebas de llenado simulado normalmente incluyen exposición del medio de cultivo microbiológico a las superficies de contacto del producto con el equipo, sistemas de cierre de contenedor, ambientes críticos y manipulaciones que simulan lo más cercano posible las mismas condiciones de exposición del producto real en la fabricación comercial. Los recipientes cerrados llenos con medio de cultivo son incubados para detectar contaminación microbiológica. Después de los resultados se evalúan e interpretan para determinar el riesgo potencial de que alguna unidad del producto fabricado se contamine durante el proceso de fabricación normal del producto, como por ejemplo en: adiciones de ingredientes, conexiones asépticas, llenado, cierre o taponado. Los datos de monitoreo ambiental durante el proceso de llenado simulado proporcionan información importante para la evaluación del proceso. |            |                |
| <b>SIMULACIÓN DEL PROCESAMIENTO ASÉPTICO (SPA)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |                |
| <b>a) Diseño del estudio.</b> Debe establecerse un programa de pruebas de llenado simulado que deben incorporar los factores de riesgo de contaminación microbiológica que puedan ocurrir en la línea de fabricación. Las pruebas de llenado simulado deben semejar el PA real lo mejor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| posible incorporando actividades y condiciones del “peor caso” que sean retadoras para las operaciones asépticas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |                |
| <b>b) Frecuencia y cantidad de corridas de llenado simulado.</b> Para nuevas instalaciones o procesos de fabricación, las pruebas de simulación de procesos deben hacerse como parte de las actividades de validación. Las pruebas iniciales de simulación de procesos son realizadas a cabo después de completar las siguientes actividades: calificación de equipo, calificación del sistema de HVAC, calificación del sistema de agua, validación del sistema de esterilización, implementación del sistema de monitoreo y control ambiental, calificación del personal que incluye técnicas de vestimenta y comportamiento en áreas críticas, y establecimiento de procedimientos normalizados de operación. |            |                |
| Cuando una línea de proceso se califica de manera inicial deberán hacerse corridas de llenado simuladas las veces que sean necesarias hasta asegurar que los resultados satisfactorios sean consistentes y significativos y se logre una operación en estado de control. Deberán hacerse un mínimo de tres corridas consecutivas y separadas con resultados satisfactorios.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| Las corridas subsecuentes de rutina, en cantidad suficiente y determinada con base en la valoración de riesgo inherente al proceso, deberán hacerse, al menos, cada 6 meses para cada línea de proceso a fin de evaluar el estado de control del PA. Debe diseñarse un programa en el cual deben incorporarse las actividades e intervenciones representativas de cada turno.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Debe decir | Justificación* |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| Todos los cambios de productos y de líneas de proceso deben ser evaluados a través del sistema de control de cambios que incluye un análisis de riesgos de calidad. Cualquier cambio o evento que pueda afectar la capacidad del PA para fabricar producto estéril debe manejarse con las correspondientes pruebas de llenado simulado.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |                |
| Por ejemplo, modificaciones de instalaciones, equipo y líneas de proceso, cambios significativos en el personal, resultados anómalos en resultados del control ambiental, cambios en el sistema contenedor/cierre, paros de actividad prolongada, resultados adversos de la prueba de esterilidad en el producto. Terminado que muestren contaminación microbiológica deberá hacerse una investigación de la o las causas raíz de los problemas y pueden causar la revalidación del sistema de PA.                                                                                                                         |            |                |
| <b>c) Duración de las corridas.</b> La duración y tamaño ideales de las corridas de llenado simuladas son las mismas de la duración y tamaño de la fabricación de un lote comercial, pues de esta manera se simulan mejor las operaciones normales de la fabricación. Como lo anterior no siempre es posible, la duración de las corridas deberá definirse con base en una valoración de los riesgos representados en cada uno de los distintos tipos de procesos que se llevan a cabo en cada línea, y teniendo en cuenta todas las variables que determina la mayor criticidad por lo que respeta al tiempo de duración. |            |                |
| En el caso de operaciones de liofilización es necesario que los recipientes no cerrados sean expuestos a la evacuación parcial de la cámara de manera que simule el                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                                                                               |                                                                                            | Debe decir         | Justificación* |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|--------|----------------|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|--|--|
| proceso. Los viales no deben ser congelados y deben tomarse precauciones para asegurar que el medio de cultivo se mantenga en estado aeróbico para evitar la inhibición potencial del crecimiento de probables microorganismos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |                                                                               |                                                                                            |                    |                |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |
| d) <b>Tamaño de las corridas.</b> Los tamaños de las corridas de llenado de proceso simulado se deben hacer de manera que se reproduzcan las condiciones y se determinen con exactitud la contaminación microbiológica potencial. Véase recomendación en la tabla siguiente:                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                                                                               |                                                                                            |                    |                |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |
| <table><tr><th colspan="2">Lote de producción</th><th rowspan="2">Tamaño mínimo del lote de SPA (no. de contenidos llenos con medio de cultivo)</th><th rowspan="2">Recomendaciones</th></tr><tr><th>Descripción</th><th>Tamaño</th></tr><tr><td>Pequeña escala</td><td>≤ 5 000</td><td>≤ 5 000</td><td>El tamaño de lote para la SPA debe ser, al menos, del mismo tamaño del lote de producción.</td></tr><tr><td>Escala de medios</td><td>5 000 a 10 000 unidades</td><td>5 000 a 10 000 unidades</td><td>El tamaño del lote para SPA debe ser comparable al</td></tr></table> |                         |                                                                               |                                                                                            | Lote de producción |                | Tamaño mínimo del lote de SPA (no. de contenidos llenos con medio de cultivo) | Recomendaciones | Descripción | Tamaño | Pequeña escala | ≤ 5 000 | ≤ 5 000 | El tamaño de lote para la SPA debe ser, al menos, del mismo tamaño del lote de producción. | Escala de medios | 5 000 a 10 000 unidades | 5 000 a 10 000 unidades | El tamaño del lote para SPA debe ser comparable al |  |  |
| Lote de producción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                         | Tamaño mínimo del lote de SPA (no. de contenidos llenos con medio de cultivo) | Recomendaciones                                                                            |                    |                |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |
| Descripción                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tamaño                  |                                                                               |                                                                                            |                    |                |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |
| Pequeña escala                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ≤ 5 000                 | ≤ 5 000                                                                       | El tamaño de lote para la SPA debe ser, al menos, del mismo tamaño del lote de producción. |                    |                |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |
| Escala de medios                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5 000 a 10 000 unidades | 5 000 a 10 000 unidades                                                       | El tamaño del lote para SPA debe ser comparable al                                         |                    |                |                                                                               |                 |             |        |                |         |         |                                                                                            |                  |                         |                         |                                                    |  |  |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice              |                    |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|-------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
|                   |                    |                                                                                      | del lote de producción. Para llenado de alta velocidad o con lotes de producción de tamaño máximo, es adecuado llenar más piezas a fin de dar cabida a las manipulaciones asépticas, intervenciones y una simulación realista del proceso. |            |                |
| Gran escala       | >10 000 unidades   | >10 000 unidades. Según se plantea, pueden emplearse una variedad de aproximaciones. | Ver enfoques en esta sección.                                                                                                                                                                                                              |            |                |
| Manual de Llenado | Cualquier cantidad | Mismo tamaño del lote de                                                             | El tamaño de lote para la SPA debe ser, al menos, del                                                                                                                                                                                      |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |            |                                                                                                                                  | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  | producción | mismo tamaño del lote de producción. La operación completa de llenado manual representa una intervención que debe ser capturada. |            |                |
| <b>e) Velocidad de la línea.</b> El programa de SPA debe considerar el rango de velocidades utilizadas en la producción comercial. Cada corrida de llenado simulado se debe evaluar una velocidad determinada de la línea y la velocidad debe ser justificada. Por ejemplo, una alta velocidad de la línea es apropiada cuando se evalúa un proceso que se caracteriza por intervenciones frecuentes. El uso de la prueba a baja velocidad es generalmente apropiado para evaluar procesos con exposición prolongada de producto estéril y contenedores y/o tapones en el área aséptica. La(s) velocidad(es) a evaluar deben determinarse con base en el análisis de los riesgos del PA. |  |  |            |                                                                                                                                  |            |                |
| <b>f) Condiciones ambientales.</b> Las condiciones ambientales, tanto por lo que respeta a partículas totales, como a partículas viables, deben ser monitoreadas a lo largo de toda la SPA. Para mayor detalle, consulte la sección anterior de monitoreo ambiental.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |  |            |                                                                                                                                  |            |                |
| <b>g) Medio de cultivo.</b> Los medios de cultivo seleccionados para las pruebas de llenado simulado deben demostrar la                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |  |            |                                                                                                                                  |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Debe decir | Justificación* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| promoción del crecimiento de bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas, hongos y levaduras, aerobios y anaerobios. Las unidades de la prueba de promoción de crecimiento deben llevarse a cabo con estos mismos microorganismos.                                                                                                                                                |            |                |
| El proceso de fabricación debe ser simulado con exactitud utilizando medios de cultivo y condiciones que faciliten la detección de cualquier contaminación microbiológica. Cada unidad debe ser llenada con una cantidad de y tipo de medio de cultivo suficiente y, una vez llenadas, rodarlas para que el medio de cultivo entre en contacto con toda la superficie interna del envase |            |                |
| <b>h) Incubación y examen de todas las unidades llenas con medio de cultivo.</b> Todas las unidades llenas con medio de cultivo deben ser incubadas bajo condiciones adecuadas para detectar microorganismos que de otra forma pudieran ser difíciles de su cultivo. Las condiciones de incubación deben establecerse bajo las siguientes guías generales:                               |            |                |
| • La temperatura de incubación debe ser adecuada para recuperar los aislamientos de la biocarga y del medio ambiente y deben permanecer en el rango entre 20 a 35 °C. La temperatura debe mantenerse dentro de $\pm 2.5$ °C de la temperatura definida.                                                                                                                                  |            |                |
| • El tiempo de incubación no debe ser menor de 14 días. Si se utilizan dos temperaturas de incubación de las unidades, éstas deben ser incubadas por lo menos 7 días a cada temperatura, comenzando por la temperatura más baja.                                                                                                                                                         |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|
| • Cada unidad llena con medio de cultivo debe ser examinada por personal calificado con conocimientos, capacitación y experiencia en inspección de unidades con medio de cultivo para detección de contaminación microbiológica. Todas las unidades con sospecha de contaminación.                                                              |            |                |
| <b>a. Interpretación de los resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |                |
| La corrida de llenado simulado debe ser observada por Control de Calidad y las unidades contaminadas deben reconciliarse con el tiempo aproximado y la actividad durante la corrida. La grabación en video de la corrida de llenado simulada puede ser útil para lentificar las prácticas del personal que podrían afectar negativamente el PA. |            |                |
| Cualquier unidad contaminada debe considerarse objetable y ser investigada. Los microorganismos deben ser investigados hasta la especie. Deben investigarse las posibles causas raíz de la contaminación.                                                                                                                                       |            |                |
| El criterio de aceptación para las pruebas de llenado simulado son las siguientes:                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |
| - Llenado menor de 5 000 unidades: ninguna unidad contaminada                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |                |
| °Una unidad contaminada:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |
| • Investigación de causa raíz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |
| • Revalidación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |
| -Llenado entre 5 000 y 10 000 unidades:                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |                |
| °Una unidad contaminada:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |                |



*“2024, Año de Felipe Carrillo Puerto, benemérito del proletariado, revolucionario y defensor del Mayab”*

| Dice                                | Debe decir | Justificación* |
|-------------------------------------|------------|----------------|
| • Investigación de causa raíz.      |            |                |
| ° Dos unidades contaminadas:        |            |                |
| • Investigación de causa raíz.      |            |                |
| • Revalidación.                     |            |                |
| -Llenado de más de 10 000 unidades: |            |                |
| ° Una unidad contaminada:           |            |                |
| • Investigación de causa raíz.      |            |                |
| ° Dos unidades contaminadas:        |            |                |
| • Investigación de causa raíz.      |            |                |
| • Revalidación.                     |            |                |

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